

3^e Congrès Sunrise à Nice, les 16 et 17 mai 2019

Nouvelles avancées sur les cellules souches du cancer

Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET, Pathologiste, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

Le meeting débute par une introduction générale de Christophe Ginestier du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) qui rappelle les buts du réseau : faire interagir les acteurs intéressés par les cellules souches dans le cancer : médecins, chercheurs, industries, et présente les Cancéropoles PACA et GSO qui ont soutenu l'initiative de ce réseau ainsi que la Société Française du Cancer, représentée par Emmanuelle Charafe-Jauffret du CRCM, partenaire important et fondateur du réseau Sunrise.

L'introduction est une *keynote lecture* de John Dick (Toronto, Canada), découvreur de la cellule souche leucémique, venu faire une conférence sur sa vision actuelle de la cellule souche dans la leucémie aiguë myéloïde, de sa découverte à nos jours. Cette session est estampillée Société Française du Cancer, permettant au réseau Sunrise de faire venir pour cette troisième édition une personnalité scientifique de premier plan qui a influencé grandement par ses travaux la recherche sur le cancer et amené, à la fin des années 90, ce concept de cellules souches et de hiérarchie cellulaire dans les tumeurs. Dick a expliqué sa vision de la hiérarchie avec au sommet les cellules souches, et comment les signatures d'expression de ces cellules souches leucémiques pouvaient être utiles dans la prise en charge des patients. Il a notamment insisté sur leur utilité clinique afin de stratifier le pronostic des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde. Il démontre clairement comment ce paramètre pourrait devenir un biomarqueur utile pour le devenir et le suivi des patients.

1^{ère} partie : Ciblage des cellules souches des cancers (CSC)

La thématique principale abordée par la suite est le ciblage thérapeutique des CSC. Le ciblage des CSC est un aspect majeur du développement de thérapies nouvelles, visant à détruire ces cellules qui sont responsables de la croissance et du maintien des tumeurs. Le problème de la résistance thérapeutique est largement relié à l'hétérogénéité tumorale, comme l'explique Frédéric Hollande, de l'Université de Melbourne (Australie), qui l'illustre dans la maladie métastatique. Pour cette raison, il est devenu impératif de cibler les caractéristiques individuelles du cancer et de ses cellules souches. Dans la leucémie myélomonocytaire chronique, le Pr Eric Solary, DR Inserm, directeur de la recherche à l'institut Gustave Roussy propose une stratégie de ciblage d'une boucle de rétroaction paracrine entre les cellules matures et plus immatures de la leucémie permettant de prévenir la progression de la maladie. Un autre exemple dans les leucémies est donné par Jean-Emmanuel Sarry du Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT) qui s'est concentré sur la surexpression du récepteur CALCRL de l'adrénomédulline entraînant la résistance des cellules souches leucémiques dans la leucémie aiguë myéloïde .

Un exemple original de ciblage thérapeutique est présenté par une équipe de l'Institut Curie. Raphaël Rodriguez et Sebastian Müller ont mentionné un point intéressant, à savoir la dépendance des cellules souches au fer. Il a été constaté que la régulation positive de l'homéostasie du cuivre et du fer dans les cellules cancéreuses les plus résistantes était nécessaire pour réguler et contrôler l'épigénome, permettant ainsi de nouvelles méthodes de prévention des rechutes et des métastases. Cette information peut aider à susciter de nouvelles méthodes thérapeutiques.

Raphaël Rodriguez est d'ailleurs distingué par la première récompense du Sunrise pour ce travail original et prometteur.

Dmitry Bulavin de l'Institute for Research On Cancer and Aging (IRCAN, Nice) souligne l'importance d'un gène de pluripotence, *OCT4*, en relation avec la récurrence tumorale. Il a montré que la perte de la méthylation de l'ADN entraînait une réponse aux dommages de l'ADN en activant l'expression de gènes pro-tumorigènes et d'*OCT4*. En outre, la délétion du gène *OCT4* a permis de réverser la chimiorésistance, établissant ainsi un lien solide entre les gènes de pluripotence et la résistance au traitement.

2^e partie : Régulation épigénétique et voies moléculaires impliquées dans le maintien des cellules souches normales et cancéreuses

Les voies de signalisation sont essentielles pour comprendre le développement du cancer et la formation des métastases. Laurent Turchi de l'IBV à Nice souligne ce point en utilisant des cellules tumorales de glioblastome avec des propriétés de cellule souche et exprimant des marqueurs de pluripotence (*OCT4* et *NANOG*) qui seraient issues de la « dé-différenciation » des cellules tumorales non-souches par l'activation de la voie EGFR / ERK / EGR1 et la perte du miR-199a-3p. Cette voie de signalisation joue un rôle important dans la dé-différenciation des cellules tumorales et son ciblage permettrait, en bloquant cette plasticité, de donner jour à des traitements efficaces. L'équipe de Valérie Coronas, de l'université de Poitiers, a montré que l'inhibition des canaux calciques, exprimés dans les cellules souches du glioblastome, entraînait une réduction de la prolifération et de l'auto-renouvellement des cellules souches du glioblastome, ouvrant la voie à d'autres thérapies.

La régulation épigénétique joue aussi un rôle important dans le caractère souche (*stemness*). A l'Institut de Génomique Fonctionnelle à Montpellier, Alexandre David s'est concentré sur la modification de l'ARN dans le cancer colorectal et l'acquisition du phénotype CSC. La méthylation des résidus d'adénosine est l'une des modifications les plus courantes et intervient dans de nombreux processus, y compris la différenciation. David a fourni des preuves solides de l'importance de la méthylation de l'ARN dans la régulation des propriétés du CSC, telle que la résistance. Dans la leucémie et l'hématopoïèse, Michel Aurrand-Lions, du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), a montré comment se fait la maintenance des progéniteurs en rapport avec des molécules d'adhésion, les JAM.

3^e partie : Niche et microenvironnement

La 3^e partie du Sunrise a illustré l'importance du microenvironnement et de la niche dans le cadre de tumeurs et de leurs traitements. Andrei Turtoi de l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM) a exploré le rôle des Cancer Associated Fibroblasts (CAF) et en montrant que le microenvironnement tissulaire fournit la niche nécessaire à la croissance des tumeurs. Cependant, ce n'est pas seulement la niche, mais les propriétés intrinsèques de la cellule qui peuvent changer en raison de la signalisation du microenvironnement. Jacco Van Rheenen, du Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, s'est intéressé à la plasticité des compartiments cellulaires et à la formation des métastases en utilisant de l'imagerie *in vivo*. Il a visualisé que la plupart des métastases sont issues des cellules cancéreuses non souches et qu'au moins une de ces cellules doit acquérir le caractère souche via des signaux du microenvironnement afin de permettre la croissance à long terme des métastases.

François Vallette, du Centre de Recherche en Cancérologie de Nantes Angers, décrit des cellules souches mésenchymateuses comme acteurs majeurs du développement tumoral. Cette partie met l'accent sur l'importance des signaux du microenvironnement pour le développement de la tumeur, et donc son impact à prendre en compte lors de la mise au point de traitements.

Un autre point majeur a été la présentation de Julio Aguirre-Ghiso du Mount Sinai de New York (USA) qui a fait une magnifique présentation sur la dormance des cellules tumorales. L'idée est que les cellules cancéreuses disséminées restent dans les organes cibles à l'état « dormant », potentiellement contrôlées par l'environnement comme dans la moelle osseuse et les poumons. Cela est très important, car si nous sommes en mesure de cibler les cellules cancéreuses dormantes, nous pourrions peut-être réduire l'apparition de métastases et de rechutes.

4^e partie : Session conjointe avec la Société Française de Recherche sur les Cellules Souches (FSCCR)

En raison de l'absence de thérapies ciblant les cellules souches, les stratégies basées sur les cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) offrent la possibilité d'établir de nouveaux modèles d'étude. Ces méthodes peuvent être utilisées pour manipuler le génome de cellules plus ou moins différenciées comme des cellules neurales humaines et permettent d'évaluer la possibilité de récapituler les caractéristiques de la cellule de glioblastome. Ces techniques sont un outil important qui peut aider à faire progresser la recherche sur les glioblastomes. Emmanuel Nivet a établi avec succès des hiPSC présentant des caractéristiques des cellules souches *in vitro* et capables de également récapituler la gliomagenèse transplantées dans des souris. Il peut s'agir d'une étape essentielle dans la recherche sur les cellules souches de glioblastome.

Dans l'ensemble, les exposés sur 2 jours ont expliqué en détail les découvertes récentes en matière de recherche sur les cellules souches du cancer et ont souligné l'importance de la thématique qui pourrait bientôt aboutir à des transformations en profondeur dans la connaissance et la prise en charge des cancers.