

## Prolifération, transition, transdifférentiation, angiogénèse : cette cellule cancéreuse qui sait tout faire...

Gaël Deplanque  
Service d'oncologie, Groupe  
hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris  
<gdeplanque@hpsj.fr >

Il est maintenant bien établi que les tumeurs solides sont en fait des « organes » complexes constitués non seulement de cellules cancéreuses proprement dites, mais aussi de populations hétérogènes de cellules d'origines hématopoïétiques, mésenchymateuses et endothéliales. Le modèle des cellules souches cancéreuses repose

ainsi sur une sous-population rare de cellules souches à l'origine de la croissance et de la progression tumorale. Ce modèle repose aussi sur le postulat selon lequel le cancer est capable de détourner des cellules souches et des progéniteurs non tumoraux indispensables à l'établissement du microenvironnement tissulaire nécessaire à sa croissance. Les cellules cancéreuses vont ainsi coopter des cellules souches non tumorales, soit à distance à partir de la moelle osseuse, soit à proximité depuis les tissus avoisinants. Les cellules cancéreuses vont ainsi pervertir en quelque sorte le fonctionnement des cellules souches non tumorales afin de maintenir la croissance et la réparation tissulaire ainsi que la néo-angiogénèse tumorale.

Jusque-là tout paraît simple : le cancer détourne la physiologie normale de son hôte à son seul profit. On a ainsi plusieurs compartiments cellulaires avec d'un côté les cellules cancéreuses caractérisées par de nombreuses altérations génétiques somatiques et de l'autre des cellules normales donc génétiquement stables assurant le microenvironnement et la vascularisation de la tumeur.

Il y a pourtant quelques années qu'a été démontré le processus de transition épithélio-

mésenchymateuse ou inversement mésenchymo-épithéliale (EMT et MET des Anglo-Saxons). Ce processus initialement décrit dans le développement normal a pu aussi être démontré dans la croissance tumorale (pour revue récente voir [1]). Il s'agit du passage d'un épithélium dont les cellules polarisées sont liées par des jonctions serrées et adhérentes vers un mésenchyme dans lequel les cellules ne sont plus liées entre elles mais constituent un tissu de soutien relié par une matrice extracellulaire ; ces cellules sont alors capables de migration. Les événements cellulaires nécessaires à la transition épithélio-mésenchymateuse sont multiples : réorganisation de l'adhérence intercellulaire et matricielle, remodelage du cytosquelette et changement de la polarité cellulaire. Bref, pour faire simple la cellule cancéreuse peut elle-même être à l'origine de son propre stroma et participer alors de manière juxtacrine ou paracrine à la régulation de la croissance de la tumeur et de ses néo-vaisseaux tumoraux. Le modèle se simplifie donc avec, d'une part, des cellules cancéreuses constituant la tumeur mais aussi à l'origine (du moins en partie) de son propre microenvironnement et de l'autre côté des néo-vaisseaux tumoraux d'origine endothéliale.

Peut-on faire encore plus simple ? La réponse est oui ! Les cellules cancéreuses sont très malignes... Ainsi une équipe californienne rapporte un nouveau paradigme qui est la transdifférentiation des cellules tumorales en cellules endothéliales [2]. Comme beaucoup de grandes découvertes, celle-ci part d'une observation fortuite et surprenante. En travaillant sur un modèle murin de glioblastome induit par l'expression ciblée d'un lentivirus contenant des oncogènes et un marqueur fluorescent (la GFP pour *Green Fluorescent Protein*), cette équipe a eu la surprise de constater que certaines cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux contenaient le marqueur fluorescent GFP. Diverses expériences *in vitro* et *in vivo* ont permis de confirmer que ces "cellules endothéliales dérivées de la tumeur" (TDEC pour *Tumour Derived Endothelial Cell*) avaient bien une origine tumorale et n'étaient pas issues d'une fusion cellulaire entre cellules tumorales et cellules endothéliales. Ces TDEC sont capables de former des vaisseaux fonctionnels et n'expriment pas le récepteur au VEGF-A (VEGF-R2) ; cette dernière propriété expliquant leur résistance aux anti-angiogéniques. Cette observation a pu être étendue à des échantillons tumoraux issus de patients atteints de glioblastome confirmant sa pertinence en clinique humaine.

Notre modèle s'est donc considérablement simplifié : des cellules cancéreuses capables de tout faire ou presque... y compris leurs propres cellules endothéliales et des néo-vaisseaux. Bien évidemment, il convient de savoir si ce phénomène peut être étendu à d'autres types tumoraux. Néanmoins on peut déjà entrevoir clairement les implications thérapeutiques potentielles de ce nouveau paradigme. Cela remet clairement en question le dogme de la stabilité génétique des vaisseaux tumoraux et pourrait expliquer, pour partie, la résistance de certaines tumeurs aux anti-angiogéniques. D'un autre côté le cancer redevient plus simple avec au final une seule cible à atteindre : la cellule cancéreuse, dans tous ses états.

### Références

1. Royer C, et al. *Cell Death Differ* 2011 ; 18 : 1470-7.
2. Soda Y, et al. *PNAS* 2011 ; 108 : 4274-80.

## SOMMAIRE

### Éditorial

Gaël Deplanque ..... 2

### News

#### ECCO News

Jacques Robert ..... 3

#### Cellules endothéliales circulantes

Emmanuel Mitry ..... 4

#### Protéinurie et médicaments anti-angiogéniques : la quête d'un biomarqueur

Bernard Lévy ..... 5

#### Commentaire d'article

Jacques Robert ..... 7

#### Compte-rendu du 3<sup>e</sup> congrès de la Société française d'angiogénèse

Jean-Jacques Feige ..... 8

### Les voies de signalisation

#### Récepteurs à dépendance et angiogénèse

Marie Castets, Patrick Mehlen ..... 9

### Coup de cœur

#### Association d'un bêta-bloqueur à la chimiothérapie

Bernard Lévy ..... 14

### Coup d'œil

#### Place du bevacizumab dans le cancer colorectal

David Malka ..... 15