

Cellules stromales mésenchymateuses et cancer

Espoirs ou craintes ?

Florence Apparailly, Christian Jorgensen, Gwendal Lazennec

Inserm, U844, INM, Hôpital Saint Eloi,
80 rue Augustin Fliche,
34295 Montpellier Cedex 5, France.
Université Montpellier 1, UFR de Médecine,
34000 Montpellier, France.
CHU Lapeyronie, service d'Immuno-
Rhumatologie, 34000 Montpellier, France.
appara@montp.inserm.fr



► L'évolution d'un cancer comprend non seulement la croissance de la tumeur primaire mais aussi dans certains cas, la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme et l'apparition de métastases dans divers organes cibles. À la fin du XIX^e siècle, Stephen Paget avait émis l'hypothèse selon laquelle ce processus nécessitait une étroite relation entre les cellules cancéreuses et l'ensemble des cellules et composants constituant le microenvironnement tumoral [1]. Le microenvironnement tumoral contient divers types cellulaires : cellules endothéliales, cellules du système immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T, neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques), cellules adipeuses, mais aussi cellules stromales mésenchymateuses (CSM). L'ensemble va ralentir ou accélérer la croissance tumorale en jouant sur la balance prolifération/mort cellulaire via la sécrétion de facteurs de croissance, de cytokines et chimiokines [2], et de protéases. Ces mêmes facteurs vont également moduler la vascularisation de la tumeur (angiogénèse), lui permettant d'échapper au système immunitaire et favorisant la capacité des cellules tumorales à traverser la membrane basale pour, à terme, métastaser.

Définition des cellules stromales mésenchymateuses

Les travaux récents ont montré que, parmi toutes les cellules présentes dans le microenvironnement tumoral, les CSM pourraient jouer un rôle clé dans le développement tumoral. Les premiè-

res CSM ont été décrites par Friedenstein à la fin des années 1980, à partir de cultures de moelle osseuse, comme étant des cellules adhérentes au plastique, capables de cloner et de proliférer rapidement [3]. En 2007, l'ISCT (*international society for cellular therapy*) définit les CSM comme des cellules multipotentes isolées à partir de nombreux tissus (moelle osseuse, tissu adipeux, placenta...) et qui associent trois critères : (1) leur propriété d'adhérence au plastique ; (2) leur phénotype : elles sont dépourvues des marqueurs de cellules hématopoïétiques suivants : CD14 (récepteur du LPS, monocytes) ou CD11b (chaîne α M des intégrines β 2) ; CD19 ou CD79a (lymphocytes B), CD34 (progéniteurs hématopoïétiques) ; CD45 (pan-leucocytaire), HLA-DR ; elles expriment les marqueurs suivants : CD73 (ecto 5' nucléotidase), CD90 (Thy1), CD105 (endogline) ; (3) leur capacité à se différencier en 3 lignages : chondrocytes, ostéoblastes et adipocytes [4].

Cellules stromales mésenchymateuses et croissance tumorale

Un certain nombre de travaux a permis de confirmer la présence de CSM au niveau de la tumeur primaire mais également de la métastase. Il est difficile de savoir si les CSM présentes dans les tumeurs sont des cellules stromales déjà présentes dans le tissu cible ou si elles ont été recrutées par les cellules tumorales elles-mêmes, via des facteurs sécrétés tels que les chimiokines [5]. Les deux hypothèses sont certainement vraies. En effet, des expériences d'injection de CSM à des souris immunodéficientes présen-

tant une xélogreffe tumorale montrent dans la plupart des cas une capacité des CSM à migrer vers la tumeur [6]. Les CSM sont aussi capables dans certains cas de stimuler la croissance tumorale, sans doute via la production de facteurs pro-angiogéniques. Nous avons également mis en évidence un pouvoir immunosuppresseur des CSM sur les lymphocytes B et T qui conduit à une stimulation de la croissance tumorale [7]. Une des questions les plus controversées concerne le pouvoir inhibiteur ou stimulateur des CSM sur la croissance tumorale. Selon l'origine des CSM utilisées, le site de la tumeur et le type de cellules tumorales employées, les résultats varient de l'inhibition de la croissance tumorale à sa stimulation, en passant par une absence d'effet.

Les données les plus étonnantes sont celles qui sont rapportées récemment par le groupe de R. Weinberg qui montre que la co-implantation sous-cutanée de CSM humaines primaires et de cellules tumorales provenant de lignées de cancer du sein humain (MDA-MB-231 et MDA-MB-435) chez des souris immunodéficientes n'affecte pas la croissance tumorale, mais favorise le développement de métastases [8]. Cet effet pro-métastatique implique la sécrétion de la chimiokine CCL5 (Rantes) par les CSM, augmentant ainsi le pouvoir invasif des cellules cancéreuses. À l'inverse, d'autres équipes rapportent une inhibition de la croissance tumorale par les CSM via la répression de l'activité Akt des cellules tumorales [9]. Cependant, il est difficile de comparer ces deux études car les modes opératoires

utilisés diffèrent en plusieurs points. Bien que les cellules cancéreuses soient implantées dans les deux études en sous-cutané chez des souris athymiques, leur nature est différente. Dans l'étude de Khakoo *et al.*, citée ci-dessus [9], les cellules utilisées sont des cellules du sarcome de Kaposi qui sont issues de tumeurs de tissus mésenchymateux, et non de tissus épithéliaux. De plus, la voie d'administration des CSM humaines primaires est différente. Khakoo *et al.* les injectent par voie intraveineuse. Il n'en reste pas moins que de telles expériences doivent être reproduites avec des souris possédant un système immunitaire intact afin d'intégrer l'ensemble des composantes mises en jeu dans les interactions entre la tumeur et les CSM. Ce dialogue entre ces deux types de cellules est d'autant plus complexe que les cellules cancéreuses peuvent aussi altérer le comportement des CSM en sécrétant une autre chimiokine (CCL2; MCP-1) qui accroît alors le pouvoir invasif des CSM [10]. De plus, au niveau de l'os, un tissu majeur de colonisation et de développement de métastases dans le cas des cancers du sein et la prostate, les cellules tumorales peuvent stimuler la sécrétion par les CSM d'interleukine-6 (IL-6), un facteur essentiel d'activa-

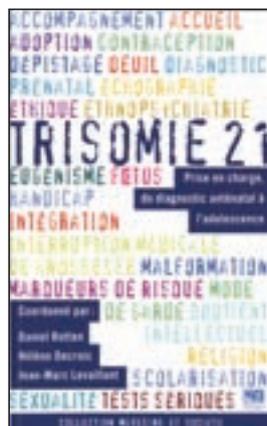
tion des ostéoclastes (OC), et bloquer leur différenciation en ostéoblastes (OB) par l'expression du facteur de transcription Dkk1 (dickkopf 1, un inhibiteur de Wnt) [11]. La résultante du déséquilibre de l'homéostasie OB/OC favorise la dégradation des matrices osseuses.

À ce jour, il reste encore difficile de savoir si les CSM ont plutôt un rôle bénéfique ou néfaste sur l'évolution des cancers. Il n'en reste pas moins que la capacité des CSM à migrer vers les sites tumoraux pourrait être utilisée dans des stratégies de thérapie cellulaire basées sur l'apport au sein de la tumeur de facteurs anti-angiogéniques et/ou sur l'ingénierie tissulaire pour réparer les tissus détruits, comme l'a montré notre équipe. Nous avons en effet montré que l'injection intra-tibiale de CSM génétiquement modifiées pour exprimer un facteur anti-angiogénique (fragment amino-terminal de l'activateur du plasminogène, ATF) réprime fortement la croissance intra-tibiale de cellules du cancer de la prostate chez la souris SCID (*severe combined immunodeficient*) et freine la lyse osseuse (données non publiées). ♦

Multipotent stromal cells : controversial impact on tumor development and metastasis

RÉFÉRENCES

1. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889 ; 1 : 571-3.
2. Combadière B, Combadière C, Deterre P. Les chimiokines : un réseau sophistiqué de guidage cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 173-9.
3. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987 ; 20 : 263-72.
4. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2006 ; 8 : 315-7.
5. Ali S, Lazenne G. Chemokines: novel targets for breast cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007 ; 26 : 401-20.
6. Studeny M, Marini FC, Champlin RE, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 3603-8.
7. Djouad F, Plence P, Bony C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003 ; 102 : 3837-44.
8. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007 ; 449 : 557-63.
9. Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, *et al.* Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorogenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1235-47.
10. Dwyer RM, Potter-Beirne SM, Harrington KA, *et al.* Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 5020-7.
11. Gunn WG, Conley A, Deininger L, *et al.* A crosstalk between myeloma cells and marrow stromal cells stimulates production of DKK1 and interleukin-6: a potential role in the development of lytic bone disease and tumor progression in multiple myeloma. *Stem Cells* 2006 ; 24 : 986-91.



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |