



Immunothérapie pré-chirurgicale : un nouvel espoir pour prévenir la récurrence métastatique dans le cancer du côlon

Zeinab Homayed¹, Guillaume Belthier², Julie Pannequin¹

¹Institut de génomique fonctionnelle, univ. Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier, France.

²Oncode institute, The Netherlands Cancer Institute, Division of Molecular Pathology, Amsterdam, Pays-Bas.

Julie.pannequin@igf.cnrs.fr

➤ Environ dix millions de personnes par an meurent d'un cancer dans le monde, et la très grande majorité de ces décès est attribuée aux métastases de la tumeur d'origine, qui se développent dans des organes souvent situés à distance de cette tumeur. Dans le cas du cancer du côlon, 30 % à 40 % des patients qui ont subi une résection chirurgicale de la tumeur d'origine vont développer des métastases dans les années qui suivent l'intervention [1]. Il est actuellement très difficile de prédire cette récurrence métastatique, et impossible de la prévenir avec les thérapies disponibles. Une équipe de chercheurs de l'*Institute for Research in Biomedicine* (IRB) de Barcelone en Espagne, vient de faire une découverte majeure permettant d'envisager à court terme une stratégie thérapeutique innovante afin de diminuer le risque de récurrence chez ces patients [2].

Prenant en compte, non seulement l'hétérogénéité des cancers colorectaux entre les patients, mais également celle de la tumeur chez un même patient, cette équipe a réalisé, sur un grand nombre de ces tumeurs, un séquençage des ARN messagers à l'échelle de la cellule unique afin d'identifier les gènes prédictifs d'une récurrence. Une très grande partie des 2530 gènes ainsi sélectionnés était liée au microenvironnement tumoral, notamment aux fibroblastes associés au cancer [3, 4]. L'analyse des résultats de ce séquençage a, par ailleurs, permis d'identifier une sous-population de cellules tumorales associée à un haut risque de récurrence (*high recurrence cells*, HRC). Ces cellules HRC expriment fortement des gènes impliqués dans les jonctions intercellulaires, l'adhérence et la migration cellulaires, soulignant leur forte implication dans le processus métastatique. Cependant, ces cellules n'expriment pas les gènes dont l'expression

caractérise les cellules souches intestinales, tels que *LGR5* (*leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5*) [5]. En appliquant une analyse similaire à des tumeurs murines, les sous-populations de cellules tumorales identifiées préalablement dans les échantillons humains l'ont été également chez la souris. Forts de cette concordance entre les tumeurs humaines et murines, les auteurs ont ensuite établi, chez la souris, un modèle expérimental reproduisant la récurrence métastatique : des cellules tumorales murines ont été injectées dans l'intestin de souris immunocompétentes, et après résection chirurgicale de la tumeur, des métastases sont apparues, en quelques jours, principalement dans le foie, et parfois dans les poumons et le péritoine (*Figure 1*). Avec ce modèle murin, les chercheurs ont tenté d'identifier des voies de signalisation anormalement

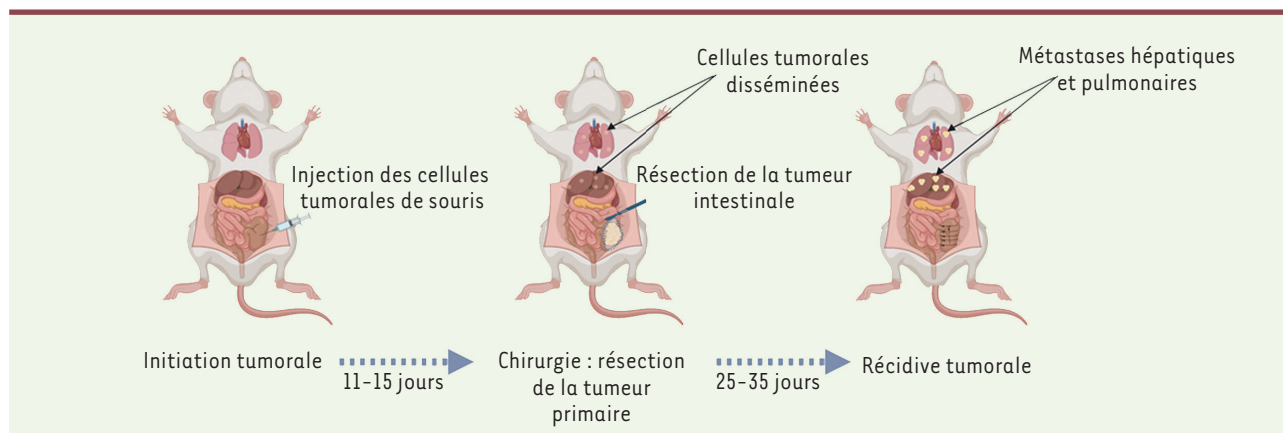


Figure 1. Modèle murin de récurrence métastatique après exérèse de la tumeur primaire intestinale : schéma du protocole expérimental.

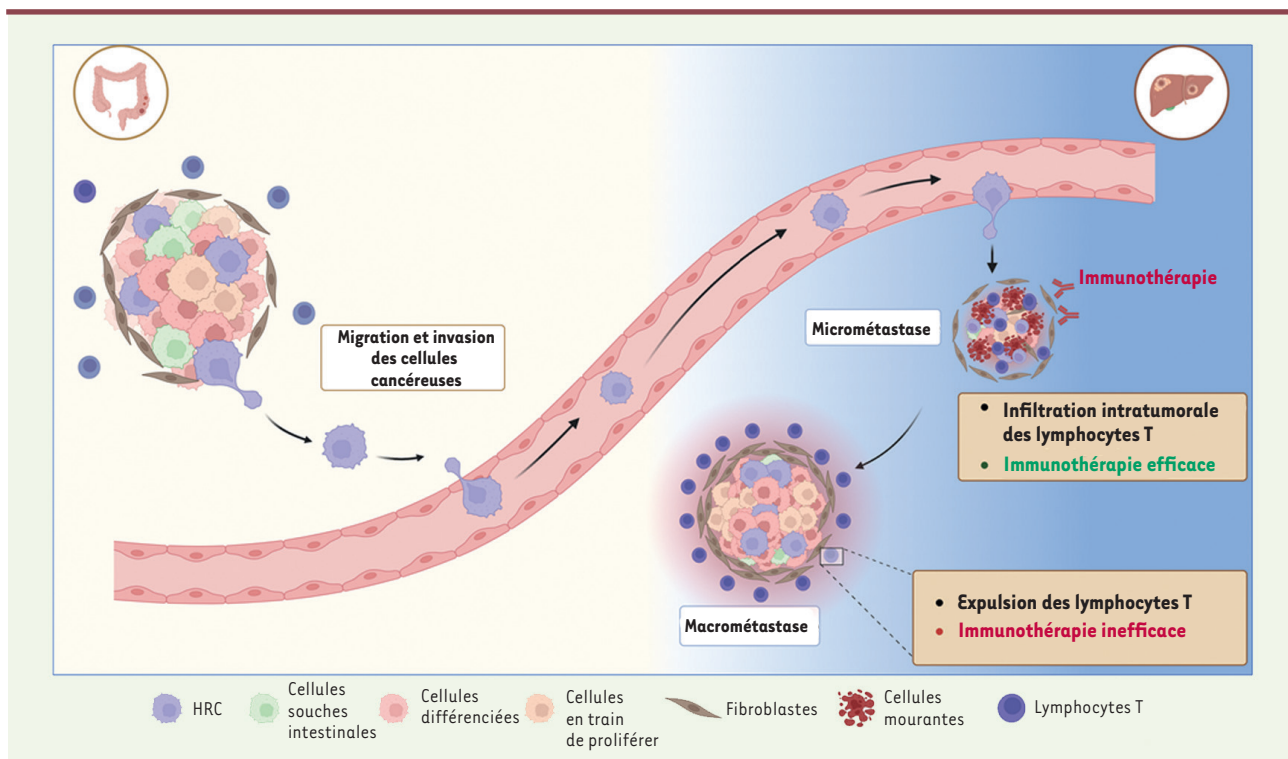


Figure 2. Immunothérapie précédant l'exérèse chirurgicale : une thérapie préventive prometteuse contre la récurrence métastatique.

activées dans les HRC afin de pouvoir les inhiber. Deux voies associées au potentiel d'initiation tumorale ont fait l'objet d'une analyse approfondie : la voie Wnt et la voie YAP/TAZ [6, 7]. Étonnamment, aucune n'était activée dans les HRC, et l'inhibition de la voie YAP/TAZ n'a eu aucun effet sur la récurrence métastatique [2]. À la suite de cet échec, et afin de visualiser les HRC dans les tumeurs et dans les métastases, ils ont eu recours à une stratégie de « lineage tracing » par transgénèse : après avoir sélectionné un gène particulièrement exprimé dans les HRC murines et humaines, *Emp1* (*epithelial membrane protein 1*), ils ont placé l'expression d'une protéine fluorescente sous le contrôle du promoteur de ce gène. La même technique a été utilisée pour visualiser les cellules souches intestinales, en utilisant l'expression d'une autre protéine fluorescente sous le contrôle du promoteur du gène *Lgr5*, exprimé spécifiquement par ces cellules. Grâce à ces outils, les auteurs ont montré que *Emp1* et *Lgr5* étaient toujours exprimés dans des cellules

différentes [2]. Puis ils ont prouvé que les cellules exprimant fortement *Emp1* étaient présentes en grand nombre au front d'invasion des tumeurs, et ont montré expérimentalement que la coculture des cellules tumorales avec des fibroblastes associés au cancer multipliait par six la proportion des HRC. Ce résultat a été validé par l'analyse de tumeurs des patients, où l'on voit que ces fibroblastes s'agrègent autour des HRC, ce qui souligne à nouveau l'importance du microenvironnement tumoral dans la récurrence métastatique. Par ailleurs, ils ont montré : 1) d'une part, que les premières cellules disséminées dans le foie expriment *Emp1* (confirmant ainsi que l'initiation métastatique était provoquée par les HRC) et que des cellules exprimant *Lgr5* apparaissaient ensuite progressivement, et 2), d'autre part, que la distribution spatiale de ces deux sous-populations dans les métastases hépatiques ressemblait à celle de la tumeur d'origine [2]. Dans une perspective de nouvelle stratégie thérapeutique, les chercheurs ont alors injecté,

dans l'intestin des souris, des cellules tumorales génétiquement modifiées, afin de permettre l'élimination des HRC, qui expriment *Emp1*, à différents moments durant le processus d'initiation tumorale. Après avoir constaté que la croissance tumorale n'était pas affectée par l'absence des HRC, ils ont observé que la majorité des souris ne présentait aucune métastase dans le foie et dans les poumons lorsque les HRC étaient éliminées avant la résection de la tumeur d'origine. Au contraire, si les HRC étaient éliminées une semaine après la chirurgie, le nombre et la taille des métastases demeuraient inchangés, ce qui suggère que les HRC quittent la tumeur d'origine à des stades précoces de son développement. La même modification génétique appliquée aux cellules exprimant *Lgr5* afin de les éliminer à différents moments a permis de montrer que l'élimination de ces cellules n'entravait la récurrence métastatique que si elle survenait après la formation des micro-métastases, lors de leur évolution vers des macro-métastases [2]. Ces



résultats confortent l'hypothèse d'un « passage de relais » entre les cellules HRC, initiateurs des métastases, et les cellules exprimant *Lgr5*, impliquées dans la transition entre micro- et macro-métastases [8].

Enfin, les auteurs ont été surpris de constater la présence transitoire de lymphocytes T autour des micro-métastases (composées majoritairement de HRC), car les cancers colorectaux sont considérés comme majoritairement peu immunogènes et ne répondant que rarement à l'immunothérapie [9]. Étant donné le dialogue, souligné précédemment, entre les HRC et leur microenvironnement, les auteurs ont étudié en détail le profil moléculaire de ces cellules dans les micro- et macro-métastases. Étonnamment, les HCR récemment arrivées dans le foie expriment des marqueurs pro-inflammatoires ainsi que des marqueurs du contrôle de l'activation des lymphocytes, tels que PD-1 (*programmed death-ligand 1*). Les auteurs ont donc traité les souris avant ou après la résection de leur tumeur primaire avec une combinaison d'immunothérapies, afin de profiter de cette courte fenêtre de temps pendant laquelle les lymphocytes T sont à proximité des micro-métastases. Ils ont alors

constaté que la majorité des souris ne développaient aucune récurrence métastatique après l'exérèse chirurgicale de la tumeur à condition que l'immunothérapie ait précédé la chirurgie. Dans le cas d'une immunothérapie post-chirurgicale, celle-ci s'est en revanche avérée incapable d'activer une réponse anti-tumorale. Ce résultat incite à instaurer l'immunothérapie tôt chez les patients concernés afin de diminuer ou de prévenir le risque de récurrence métastatique (*Figure 2*).

Les résultats de cette étude sont d'une grande importance non seulement pour la caractérisation de la sous-population de cellules tumorales responsable des récurrences métastatiques (cellules HRC), mais aussi pour l'espoir thérapeutique qu'ils suscitent. En effet, le traitement des patients atteints d'un cancer du côlon par immunothérapie avant la chirurgie d'exérèse de la tumeur pourrait augmenter considérablement leur espérance de vie en retardant l'apparition des récurrences métastatiques. D'autres stratégies thérapeutiques pourraient d'ailleurs également être envisagées afin d'éliminer spécifiquement les cellules HRC avant la chirurgie. ♦

**Presurgical immunotherapy:
A promising therapy to prevent tumor relapse in colorectal cancer**

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017 ; 67 : 93-9.
- Cañellas Socías A, Cortina C, Hernando-Momblona X, et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1 cells. *Nature* 2022 ; 611 : 603-13.
- Calon A, Lonardo E, Berenguer-Llergo A, et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 320-9.
- Isella C, Terrasi A, Bellomo SE, et al. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 312-9.
- Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. Visualization and targeting of LGR5⁺ human colon cancer stem cells. *Nature* 2017 ; 545 : 187-92.
- Vasquez EG, Nasreddin N, Valbuena GN, et al. Dynamic and adaptive cancer stem cell population admixture in colorectal neoplasia. *Cell Stem Cell* 2022 ; 29 : 1213-28.e8.
- Heinz MC, Peters NA, Oost KC, et al. Liver colonization by colorectal cancer metastases requires YAP-controlled plasticity at the micrometastatic stage. *Cancer Res* 2022 ; 82 : 1953-68.
- Fumagalli A, Oost KC, Kester L, et al. Plasticity of Lgr5-negative cancer cells drives metastasis in colorectal cancer. *Cell Stem Cell* 2020 ; 26 : 569-78.e7.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.

Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages

Bon de commande

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 69 18 75 75 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° [] Signature :

Date d'expiration : [][][][][]

N° de contrôle au dos de la carte : [][][][]