

> Cette année encore, dans le cadre du module d'enseignement « Physiopathologie de la signalisation » proposé par l'université Paris-sud, les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay se sont confrontés à l'écriture scientifique. Ils ont sélectionné 12 articles scientifiques récents dans le domaine de la signalisation cellulaire présentant des résultats originaux, *via* des approches expérimentales variées, sur des thèmes allant des interactions hôte-pathogène au métabolisme, en passant par la compétition cellulaire et le microbiote. Après un travail préparatoire réalisé avec l'équipe pédagogique, les étudiants, organisés en binômes/trinômes, ont ensuite rédigé, guidés par des chercheurs, une Nouvelle soulignant les résultats majeurs et l'originalité de l'article étudié. Ils ont beaucoup apprécié cette initiation à l'écriture d'articles scientifiques et, comme vous pourrez le lire, se sont investis dans ce travail avec enthousiasme ! <

Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (11)

L'actualité scientifique
vue par les étudiants
du Master Biologie Santé,
module physiopathologie
de la signalisation,
Université Paris-Saclay



Équipe pédagogique

Karim Benihoud (professeur, université Paris-Sud)
Sophie Dupré (maître de conférences, université Paris-Sud)
Olivier Guittet (maître de conférences, université Paris-Sud)
Boris Julien (maître de conférences, université Paris-Sud)
Hervé Le Stunff (professeur, université Paris-Sud)
Philippe Robin (maître de conférences, université Paris-Sud)
karim.benihoud@u-psud.fr

Série coordonnée par Laure Coulombel.

NOUVELLE

Manger et dormir

Deux objectifs vitaux permettant
aux cellules tumorales d'échapper
aux traitements anticancéreux

Guillaume Wassmer¹, Zohra Hmitti¹, Laurent Voisin²,
Jean-Luc Perfettini²

¹ M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France ;

² Unité de radiothérapie moléculaire, Inserm U1030, Université Paris-Sud, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France.
guillaume.wassmer@ens-cachan.fr

> Malgré les avancées majeures réalisées en cancérologie (avec notamment l'utilisation de l'immunothérapie en clinique), la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la résistance des cellules tumorales aux traitements représente toujours un enjeu central dans

la lutte contre le cancer. La dormance cellulaire a récemment été proposée comme pouvant être l'un des processus biologiques impliqués dans la rechute des patients observée à la suite des traitements anticancéreux [1]. La majorité des traitements anticancéreux conventionnels (comme la chimiothérapie et la radiothérapie) visent à éliminer les cellules tumorales en ciblant préférentiellement les cellules à forte activité mitotique. Il a ainsi été proposé que des cellules can-

céreuses dont l'activité mitotique est plus faible, les « cellules dormantes », seraient moins sensibles aux thérapies anticancéreuses et pourraient, à la suite de leur « réveil », être à l'origine de l'échappement des tumeurs aux traitements et de la rechute tumorale. Le cannibalisme cellulaire est une nouvelle forme de mort cellulaire au cours de laquelle une cellule vivante « mange » une autre cellule vivante et l'élimine après l'avoir internalisée [2, 3] ; ce processus biologique a

Cette Nouvelle fait partie d'une série de 12 Nouvelles rédigées par les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay, qui sont parues dans les numéros 6-7, 8-9, 10 et 11 (2017) de *médecine/sciences*.



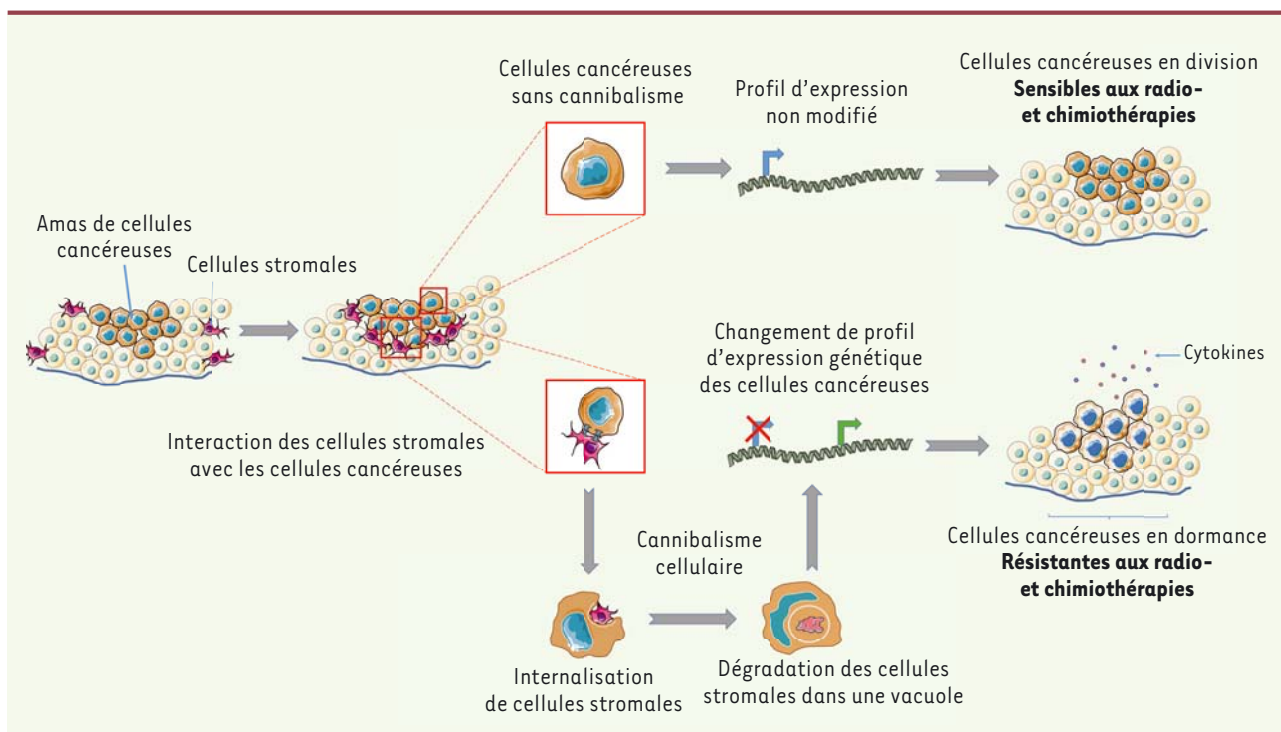


Figure 1. Le cannibalisme cellulaire contribue à la dormance et à la résistance des cellules cancéreuses aux chimio- et radiothérapies. Au sein d'une masse tumorale, l'interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules du stroma tumoral (telles que les cellules mésenchymateuses stromales) peut aboutir à l'internalisation des cellules mésenchymateuses stromales par les cellules cancéreuses. Ce processus biologique également connu sous le nom de cannibalisme cellulaire cause l'élimination des cellules internalisées et aboutit à la dormance des cellules cannibales, un processus biologique impliqué dans la résistance des cellules cancéreuses aux traitements du cancer telles que la chimiothérapie et la radiothérapie.

récemment été identifié comme pouvant conduire à la dormance cellulaire [4].

Les cellules cancéreuses mangent les cellules mésenchymateuses stromales

Afin d'apprécier les interactions entre des cellules cancéreuses mammaires connues pour être douées d'activités cannibales [5] et des cellules mésenchymateuses obtenues à partir du stroma de la moelle osseuse [4], T.J. Bartosh et ses collaborateurs (Texas A&M College of Medicine, Temple, Texas, États-Unis) ont observé, au cours d'expériences de culture cellulaire en trois dimensions, la capacité des cellules mésenchymateuses à interagir avec les cellules cancéreuses, à s'organiser avec ces dernières sous la forme de sphéroïdes et à finalement être « mangées » par les cellules cancéreuses. Lors de ces expériences, les auteurs soulignent la capacité des cellules cancéreuses à internaliser des cel-

lules mésenchymateuses vivantes et à les éliminer selon un processus de mort cellulaire atypique. Bien que mal caractérisé et peu étudié, ce processus biologique létal participe à l'émergence d'un nouveau type de mort cellulaire, la mort cellulaire de type IV [6]. Contrairement aux morts cellulaires qui s'exécutent de façon autonome, telles que l'apoptose (type I), la mort cellulaire autophagique (type II) et la mort cellulaire nécrotique (type III), la mort cellulaire de type IV survient de façon non autonome et nécessite l'interaction entre deux cellules vivantes. Un certain nombre de morts cellulaires définies précédemment comme atypiques car elles ne présentent que partiellement (ou pas) les caractéristiques morphologiques et biochimiques des morts cellulaires typiques, sont regroupées actuellement dans ce groupe des morts cellulaires de type IV. Il s'agit notamment du cas de l'entose [3],

l'empéripolèse [7], l'empériptose [8] et la phagoptose [9].

Le cannibalisme cellulaire réduit la progression tumorale

Les auteurs ont voulu caractériser le devenir des cellules cannibales : ils ont observé, lors d'expériences *in vitro*, une diminution transitoire de la prolifération des cellules cancéreuses à la suite de la consommation de cellules mésenchymateuses [4], révélant l'impact possible du cannibalisme cellulaire des cellules cancéreuses sur la capacité de ces cellules à proliférer et à former des tumeurs. Afin d'éprouver cette hypothèse de travail, ils ont analysé l'influence du cannibalisme des cellules cancéreuses sur la croissance tumorale *in vivo*. L'implantation de cellules cancéreuses cannibales humaines chez des souris immunodéficientes aboutissait à une réduction de la prise et de la taille des



tumeurs xénogreffées comparativement à l'implantation de cellules cancéreuses non cannibales [4]. Ces résultats soulignent donc la capacité du cannibalisme des cellules cancéreuses à engager le processus de dormance cellulaire et à réduire la croissance tumorale *in vivo*.

Le cannibalisme cellulaire confère aux cellules cancéreuses une grande résistance aux stress environnementaux

Sachant que le processus de dormance cellulaire pouvait conférer aux cellules cancéreuses la capacité de résister à des stress émanant du microenvironnement tumoral (comme la privation de nutriments cellulaires) [10], Bartosh et ses collaborateurs ont apprécié l'influence du cannibalisme cellulaire sur la survie de cellules cancéreuses cultivées dans un milieu pauvre en sérum [4]. L'étude de l'apparition de marqueurs apoptotiques (tels que l'exposition sur le feuillet externe de la membrane plasmique des phosphatidylsérines) a révélé une diminution significative du nombre d'évènements apoptotiques détectés sur des cellules cancéreuses mélangées avec des cellules stromales mésenchymateuses par rapport à des cellules cancéreuses cultivées seules [4]. L'ensemble de ces travaux suggèrent que la survenue du cannibalisme cellulaire pourrait contribuer, *via* l'acquisition des composants de la cellule ingérée et dégradée par les cellules cannibales, à augmenter la résistance des cellules cancéreuses dormantes aux stress environnementaux.

Le cannibalisme cellulaire modifie le phénotype des cellules cancéreuses

Afin de définir les conséquences biologiques associées au déclenchement du cannibalisme cellulaire, les chercheurs ont déterminé la capacité des cellules cancéreuses cannibales à exprimer des marqueurs, d'une part, de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), et, d'autre part, de cellules souches cancéreuses, deux processus biologiques associés à la progression tumorale et

la récurrence du cancer [11-13]. Bien que l'expression de facteurs de transcription (tels que TWIST1¹ ou SNAIL) et de récepteurs membranaires (comme CD44 et CD166²) connus pour être respectivement associés à la TEM et aux cellules souches cancéreuses, soit augmentée de façon significative à la suite du cannibalisme cellulaire, l'analyse de l'ensemble des marqueurs associés à ces deux processus ne révèle pas de modifications sensibles des cellules cancéreuses « cannibales ». Dans le but de mieux comprendre les mécanismes moléculaires reliant le cannibalisme cellulaire et la dormance des cellules cancéreuses, les auteurs ont analysé le transcriptome des cellules cancéreuses cannibales [4] *via* l'utilisation de puces à ADN et de PCR quantitatives. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'expression de 204 gènes (d'un facteur supérieur à 10 pour 30 d'entre eux). Ces gènes contrôlent l'expression de facteurs biologiques intervenant dans le développement des réponses inflammatoires et immunitaires (tels que les interleukines, les chimiokines et leurs récepteurs). Une modification de l'expression de facteurs participant à la régulation de la mort (tels que la protéine anti-apoptotique IFL6 [pour *interferon alpha inducible protein 6*]) ou à la suppression de la croissance tumorale (comme le suppresseur de tumeur EGR1 [early growth response protein 1]) a également été observée. De plus, l'augmentation de la sécrétion de cytokines et de chimiokines par les cellules cancéreuses après cannibalisme cellulaire a également été confirmée par ELISA, mais aussi *in vivo* lors d'expériences de xénogreffes [4]. Le profil de sécrétion de cellules cannibales est semblable à un profil de sécrétion caractéristique de

cellules sénescents, également connu sous le nom de SASP (*senescence-associated secretion phenotype*) [14-16]. L'ensemble de ces travaux révèle pour la première fois l'existence d'une signature moléculaire unique induite à la suite du cannibalisme cellulaire et qui associe des facteurs de survie, des suppresseurs de tumeurs et des médiateurs de l'inflammation.

Conclusion et perspectives

À la suite du développement d'un modèle cellulaire visant à étudier les conséquences de la dissémination de cellules cancéreuses mammaires au niveau des os [5] ou du recrutement de cellules mésenchymateuses au niveau de tumeurs primaires [4], l'équipe de T.J. Bartosh a révélé la capacité de cellules tumorales mammaires à internaliser des cellules mésenchymateuses issues de la moelle osseuse et à les éliminer selon un processus de cannibalisme cellulaire. Il faut rapprocher de ces travaux de recherche ceux révélant le rôle du cannibalisme cellulaire dans la compétition des cellules cancéreuses pour coloniser une niche tumorale [17]. Au cours du travail présenté ici, les auteurs suggèrent que le cannibalisme des cellules cancéreuses pourrait être un facteur d'agressivité tumorale en favorisant la dormance des cellules cancéreuses (Figure 1). Cependant, étant donné la grande hétérogénéité cellulaire et génétique des tumeurs, il semble intéressant de déterminer si le cannibalisme cellulaire aboutit systématiquement à la dormance des cellules cancéreuses et à la progression tumorale, ou, au contraire, pourrait participer à la suppression des tumeurs. Il paraît également important de déterminer si ce processus biologique peut être déclenché dans toutes les cellules cancéreuses et indépendamment du contexte tumoral, et s'il peut être augmenté ou réprimé dans certaines situations physiopathologiques. L'influence des traitements anticancéreux sur la survenue de ce processus biologique doit également être explorée.

¹ TWIST1 est un facteur de transcription de type *basic helix-loop-helix (bHLH)*; SNAIL est un facteur de transcription à doigts de zinc.

² CD44 est aussi connu sous le nom de HCAM (*homing cell adhesion molecule*); c'est un récepteur d'adhérence. CD166 est aussi appelé ALCAM (*activated leukocyte cell adhesion molecule*). C'est également une molécule d'adhérence appartenant à la superfamille des immunoglobulines.

