

Pourquoi certaines tumeurs n'évoluent pas ?

Pr P-M MARTIN

33^{èmes} journées SFSPM – MARSEILLE NOVEMBRE 2011

Pourquoi certaines tumeurs n'évoluent pas ?

Problème théorique, biologique ou fait réel ayant un impact potentiel dans la prise en charge clinique.

En effet, si certaines tumeurs n'évoluent pas, que dire de la traque du « plus petit cancer » et de l'avance au diagnostic qui supporte actuellement toute la mise en place du dépistage ?

Deux étapes majeures dans nos connaissances : les classifications anatomopathologiques mises au point autour de 1913, et les travaux théoriques sur l'histoire naturelle des cancers du sein développés dans les années 70-80 par M. Tubiana puis S. Koscielny et M. Tubiana.

Tubiana M et al. Bulletin du cancer 1975; 62 : 341-358.

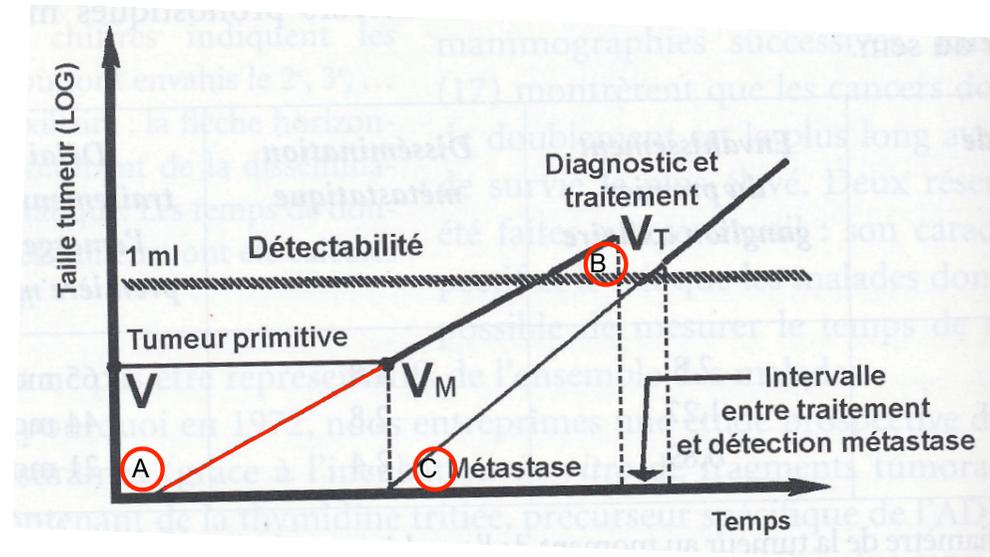
Koscielny S et al. Br J Cancer 1984; 49:709-715.

Koscielny S et al. Br J Cancer 1985; 52:515-524

Koscielny S et al. Br J Cancer 1989; 59: 775-782.

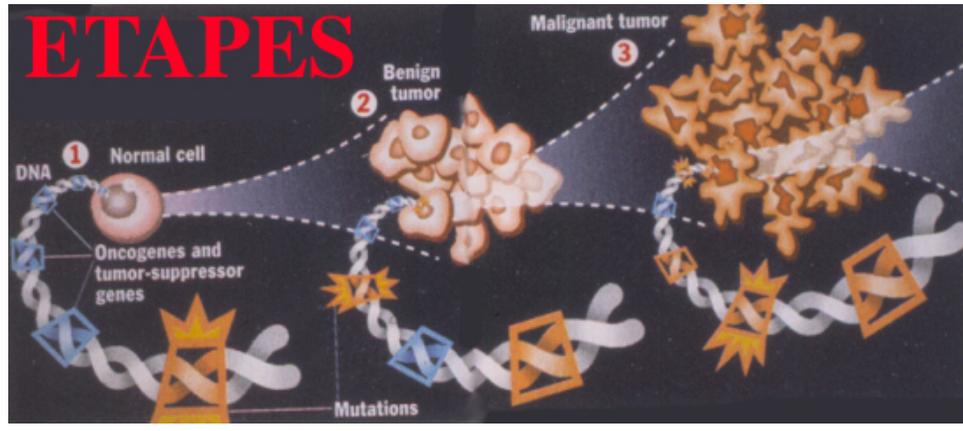
L'histoire naturelle développée par une meilleure connaissance de la vitesse de croissance (fraction proliférative) et la relation entre prolifération, taille tumorale et risque métastatique sont à la base des concepts de prise en charge et de diagnostic précoce.

Enjeu d'un diagnostic précoce



Faire un **diagnostic dans l'étape pré-clinique** avant l'établissement des processus métastatiques.

Depuis les années 70, le développement des outils de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre l'impact des modifications génomiques induites lors de la cancérogenèse et établir une théorie explicative basée sur les mutations somatiques (SMT).



CANCEROGENESE

Initiation : établissement phénotype cellulaire transformé

→ Conséquence: GAIN DE FONCTION

Oncogènes (mutation d'un allèle)

Gènes codant pour facteurs de croissance

Récepteurs aux facteurs de croissance

Molécules de transduction du signal

Protéases

Facteurs angiogéniques

...

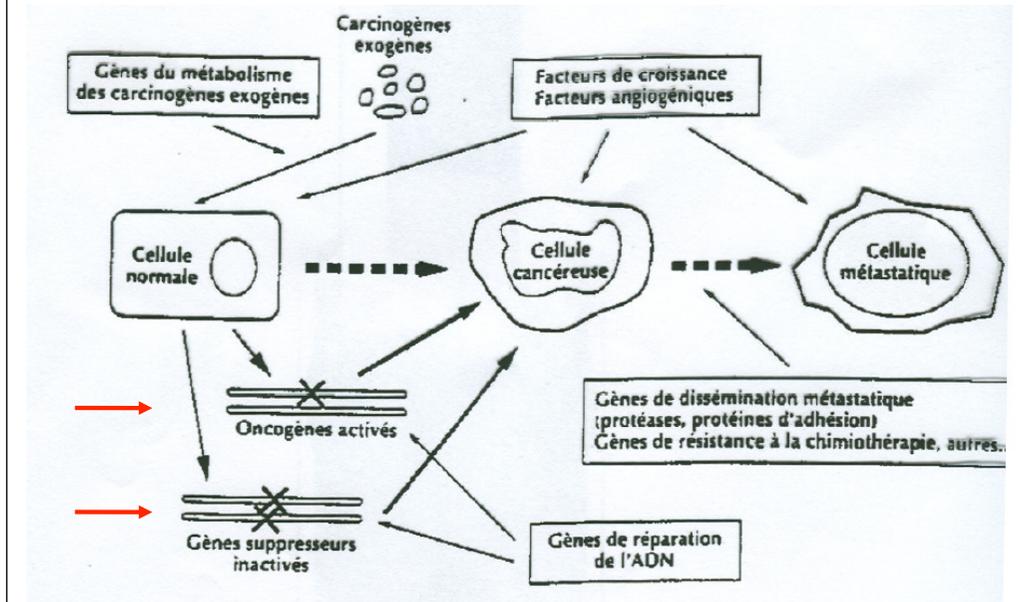
→ Conséquence: PERTE DE FONCTION

Gènes suppresseurs (mutation des deux allèles)

-> "Gate keeper" Gènes controlant le cycle cellulaire

-> "Care taker" gènes controlant la réparation

Mutation stabilisée / réarrangement

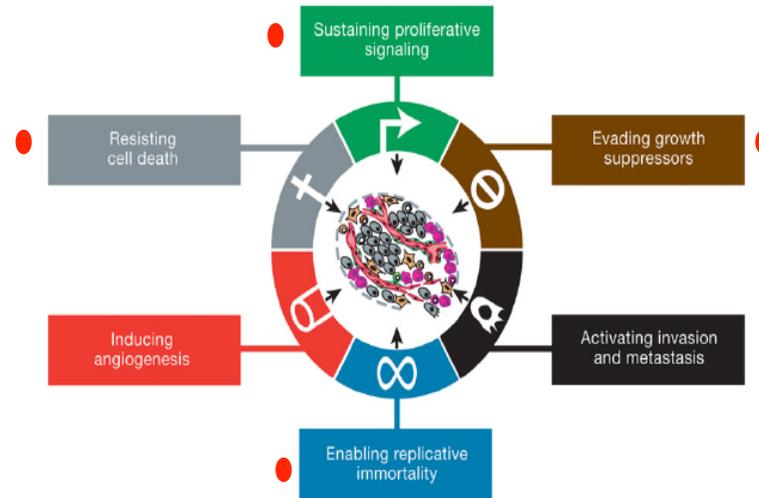


Propriétés associées à la transformation cellulaire tumorale

- **1/Potentiel de replication illimité (= Immortalisation)**
 - **2/Perte de l'induction ou résistance à l'apoptose**
 - **3/Instabilité génomique. (Déficiency des mécanismes de réparation lésion ADN)**
 - **4/Autonomie de production des signaux de croissance endogènes (Boucles paracrines/autocrines. Interactions homotypiques)**
 - **5/Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance et d'homéostasie tissulaire. (perte de l'inhibition de contact)**
-
- 6/Néoangiogénèse activée et prolongée (Interactions hétérotypiques, épithélium tumoral-stroma)**
- 7/Capacité d'invasion des tissus et migration par voie hématogène/lymphatique (dérégulation programmes de réparation tissulaire)**

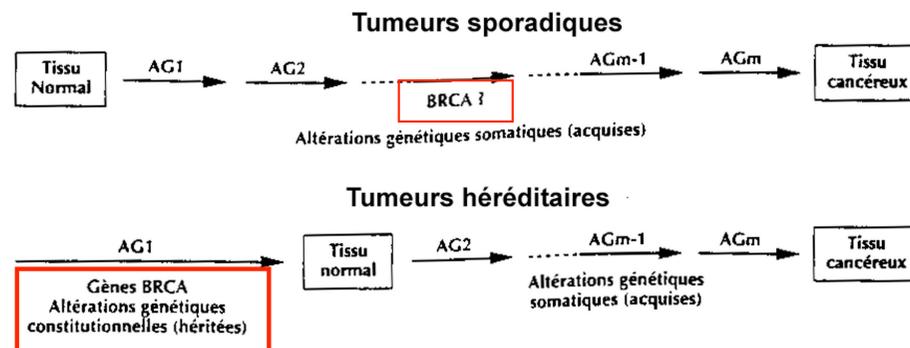
CANCEROGENESE - Initiation

Initiation : établissement phénotype cellulaire transformé



D. Hanahan et al. Cell. 2000; 100: 67-70

Une mutation parmi tant d'autres



* **BRCA1** inactivé par mutation

- 8 % forme familiale Cancer du sein.
- 30 à 40 % des cancers du sein évolués.

Plusieurs milliers de modifications génomiques ont été mises en évidence dans les tumeurs humaines. Ce bilan a fait l'objet d'un d'un travail international actuellement publié.

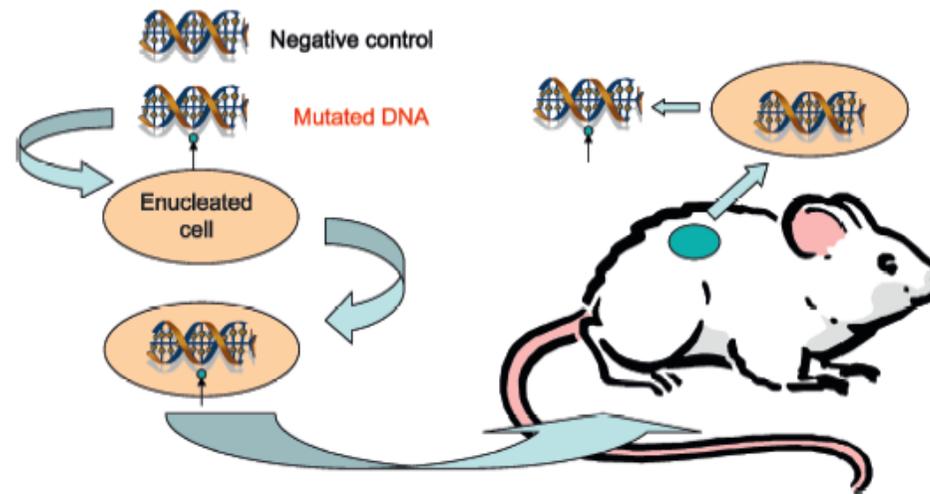
Cancer Genome Atlas :

Loeb LA. Nature Reviews Cancer. 2011;11:450-457.

La prise en compte des mutations est à l'origine de la **théorie des mutations somatiques (SMT)** comme explication du processus cancéreux.

Comment tester les milliers de mutations mises en évidence par le cancer genome atlas ?

tested? How?



2 étapes de vérification de la théorie SMT

A. Etape expérimentale : sélection des mutations séminales

B. Etape de transfert : vérification de leur valeur dans les groupes cliniques de la valeur diagnostique pronostique et / ou ciblage thérapeutique

Si l'histoire naturelle que nous venons de présenter très brièvement est globalement acceptée montrant un **phénomène progressif et irréversible**.

Cependant, certaines observations cliniques, anatomiques et expérimentales sont à prendre en compte dans le développement infraclinique et clinique de tumeurs humaines.

CANCEROGENESE VS TUMORIGENESE

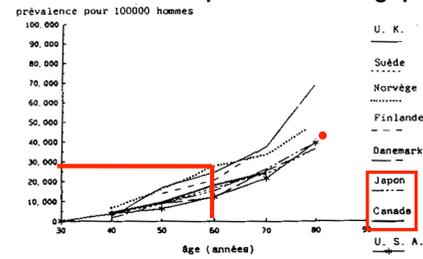
Cancérogénèse

Initiation
Promotion

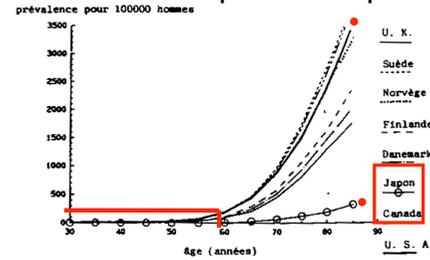
Tumorigénèse

Progression

Cancers de la prostate histologiques



Cancers de la prostate cliniques



Prévalence des cancers histologiques "latents" et cliniques selon la géographie et l'âge (Chung, 1993).

Implication des interactions stroma épithélium dans la croissance et progression des cancers de la prostate.

CANCER
CAUSES ET EXPLICATIONS

CAUSES

Virus (hépatite, HPV, herpes...)
Radiation (X, a, g-rayons)
Environnement
(tabagisme, asbestos, amiante, perturbateurs endocriniens, hormones...)
Inflammations
(schistosome, H pylori, leishmaniose)

EXPLICATIONS

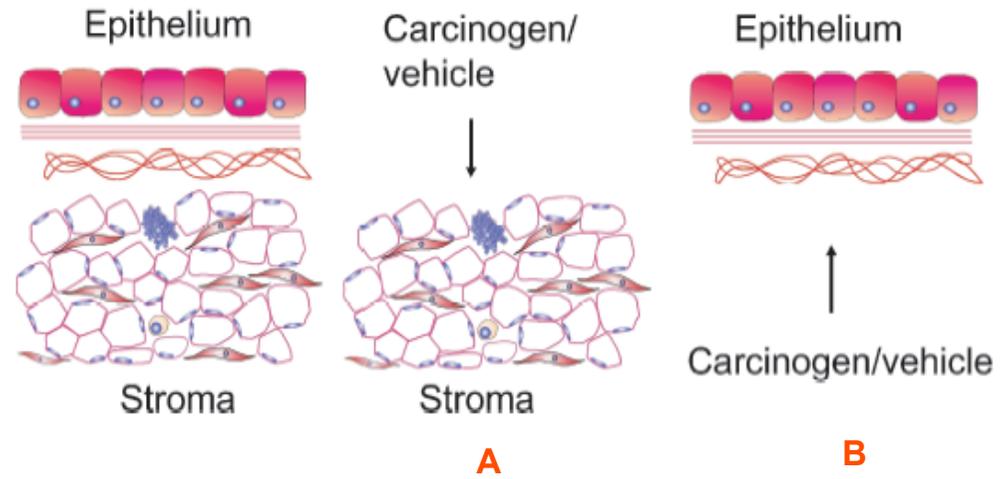
❖ **Somatic Mutation Theory (SMT)**

❖ **Tissue Organization Field Theory (TOFT)**

Un modèle revisité

Si la théorie des mutations somatiques est généralement tenue pour acquise, cependant une autre théorie doit être prise en compte qui est la **théorie de l'organisation tissulaire**, développée depuis les années 80, entre autres MJ. Bissell, C. Sonnenschein En support de la théorie d'organisation tissulaire, les expériences de dissociation tissulaire avec exposition aux carcinogènes de façon disjointe apporte une remise en cause du phénomène carcinogénique.

Quel est la cible tissulaire réelle des carcinogènes ?

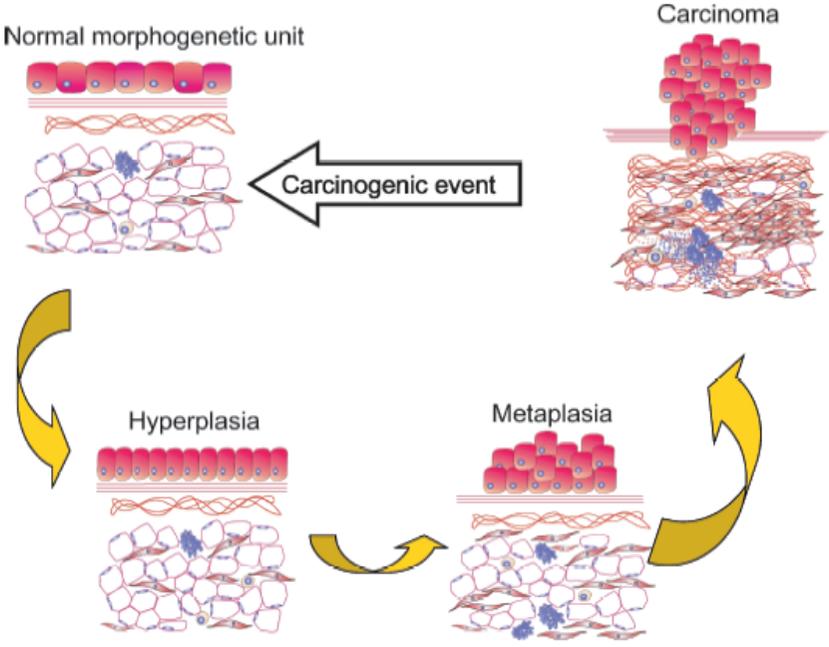


La recombinaison d'un épithélium exposé aux carcinogènes avec un **stroma non exposé** n'entraîne pas de tumeur.

La recombinaison d'un épithélium non exposé aux carcinogènes avec un **stroma exposé** entraîne le développement de tumeur.

Lors de la tumorigenèse les cellules tumorales coopèrent avec leur microenvironnement qui devient un **partenaire actif indispensable** au développement tumoral ce qui est pris en compte dans la théorie d'organisation tissulaire (TOFT).

Carcinogénèse en accord avec TOFT.

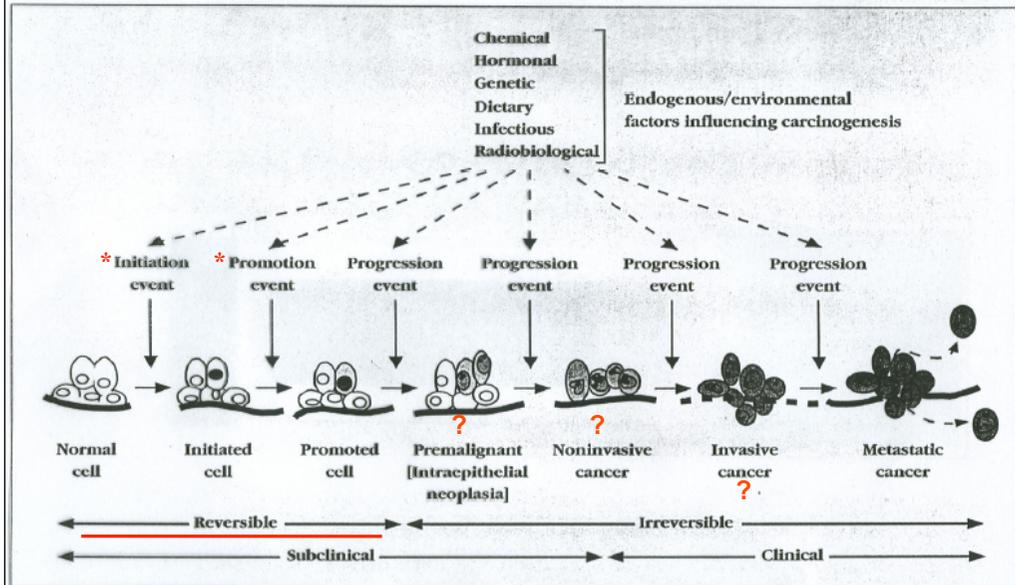


Réversibilité ?

Des **données cliniques** et expérimentales montrent l'importance et l'impact de l'environnement sur le développement non linéaire et réversible de certains processus, entre autres :

- La réversibilité de certains neuroblastomes, même au stade 4S (méta-hépatique, cutanée et/ou médullaire)
- La réponse des tissus hormono-sensibles à l'endocrinothérapie (apoptose induite ?),
- Et **sur le plan expérimental**, la réversibilité de cellules tumorales de tératocarcinomes implantés dans les blastocytes, de cellules épithéliales tumorales mammaires implantées dans une glande mammaire normale, de cellules hépatocarcinomes dans un stroma hépatique normal, de cellules de mélanomes implantées dans l'embryon zebrafish.

Schéma classique



Initiation et promotion sont des événements réversibles.

Le microenvironnement est un partenaire actif, dans certaines conditions, de la **différentiation cellulaire**.

Ce qui est observé dans la gastrulation entre autres.

Et peut être produit *in vitro*.

Par contre un stroma activé participe activement au processus de croissance et d'invasivité.

Gastrulation

GASTRULATION

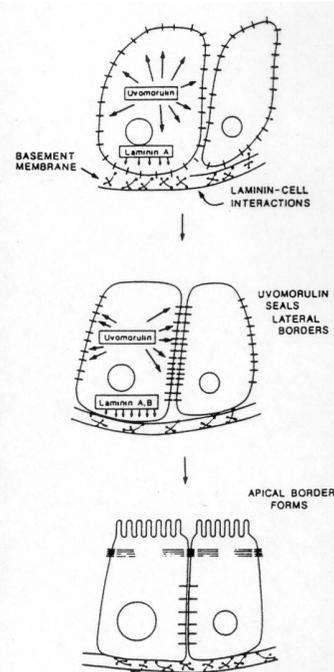
Cunha 1971

Ledouarin 1980

Thierry 2000

DIFFERENTIATION

Par le stroma

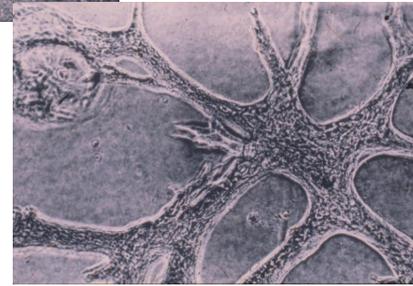
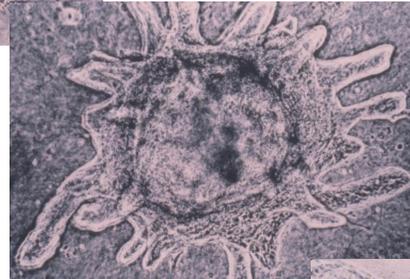
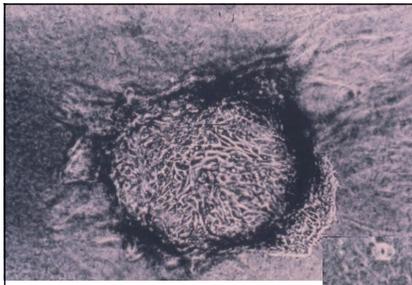


- Les cellules migrantes de la crête neurale se différencient en cellules épithéliales (mammaires, urogénitales...) en fonction du stroma qu'elles colonisent.
- Expérimentalement, ce phénomène de différenciation est réversible par dissociation et réassociation avec un stroma différent.

Modifications expérimentales du stroma d'implantation de cellules cultivées en mammosphère (tri-dimensionnelle).

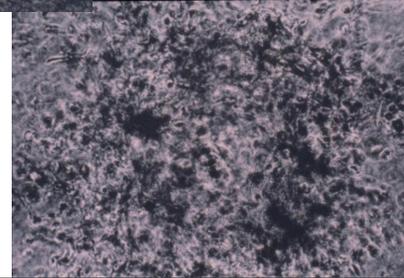
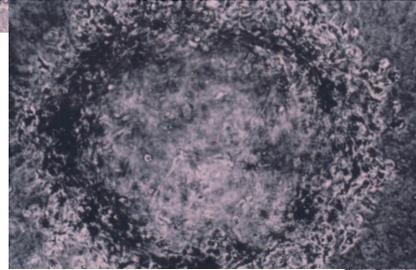
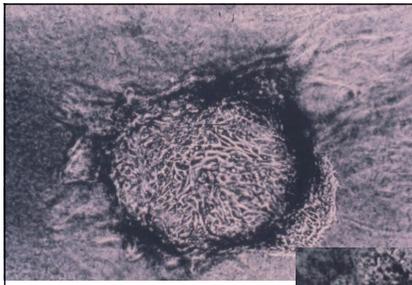
Cellules présentant de multiples mutations et modèles *in vitro* de cancer du sein.

**Mammosphère implantée dans
environnement différenciant.**



DIFFERENTIATION

**Mammosphère implantée dans
environnement + TGF β
et/ou avec des macrophages activés**

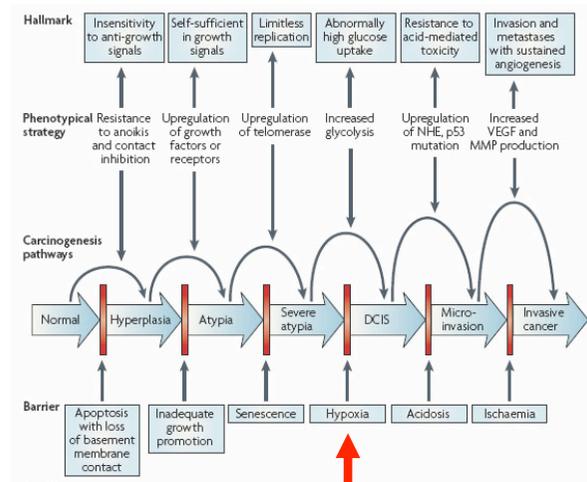


**MOBILISATION EMT
INVASIVITE**

Le **microenvironnement tumoral** joue un rôle fondamental dans le développement tumoral et de ce fait non seulement est une **cible potentielle des thérapeutiques** car toute interruption de l'interaction entre microenvironnement tumoral et cellules cancéreuses entraîne un contrôle du développement tumoral et dans certains cas une réversibilité du processus.

Ces interactions s'établissent avec recrutement et activation des cellules du stroma.

Hypoxie enclenchement d'un processus d'activation

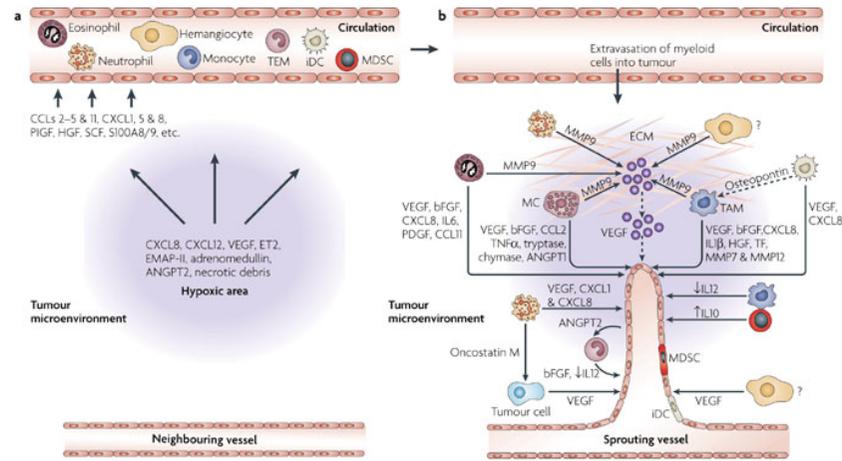


Initiation promotion progression

Le développement au-delà de 1mm^3 entraîne une hypoxie centrale du processus prolifératif et nécessite l'induction d'une néoangiogenèse (J. Folkman).

Nature Reviews Cancer 8, 56-61

CELLULES MYELOIDES RECRUTEES DANS LES TUMEURS En réponse à l'hypoxie

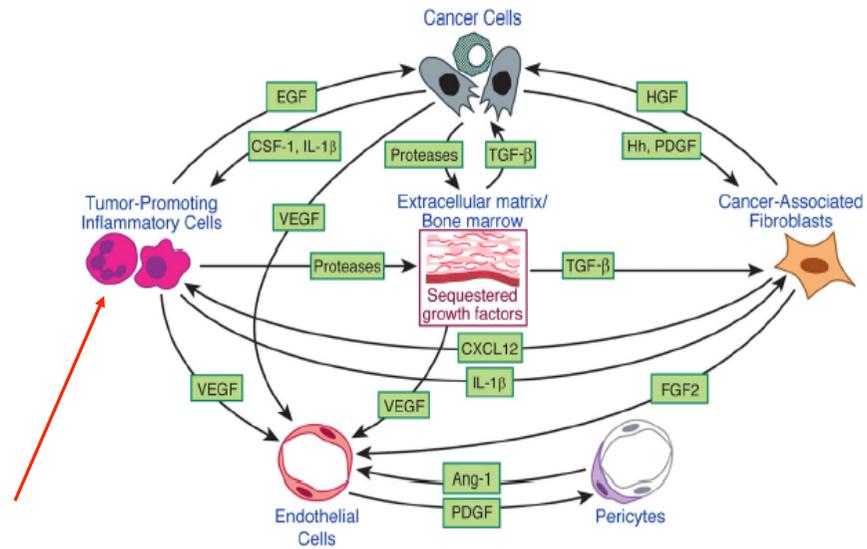


Nature Reviews | Cancer

L'activation des cellules recrutées en font des partenaires indispensables au développement de l'angiogenèse.

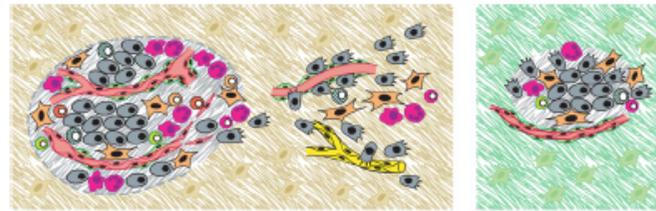
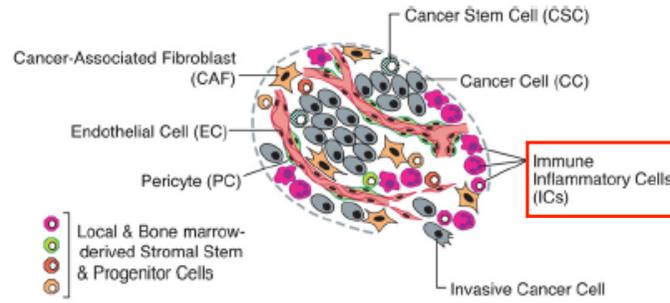
Murdoch C et al. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):618-31.

Interactions tumeur-microenvironnement indispensables au développement tumoral



D. Hanahan et al. Cell. 2011; 144 : 646 - 674

Cellules partenaires actives du microenvironnement tumoral



Core of Primary Tumor microenvironment
Angiogenèse

Invasive Tumor microenvironment
Invasivité

Metastatic Tumor microenvironment

EMT

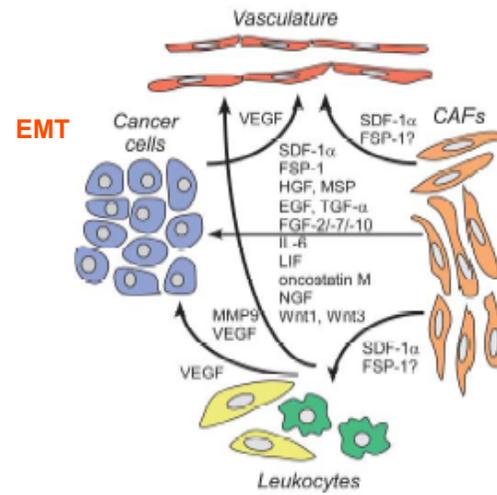
D. Hanahan et al. Cell. 2011; 144 : 646 - 674

Cette coopération tumeur – microenvironnement a comme conséquence le développement d'un processus de type inflammation chronique identique au processus de réparation tissulaire post-traumatique avec comme conséquence le développement de la **néoangiogenèse** par activation des cellules endothéliales des capillaires environnementaux (*switch angiogénique*) conséquence de l'interaction avec des macrophages activés, cellules myofibroblastiques, et de précurseurs médullaires recrutés et activés.

Ces cellules du microenvironnement concourent en retour à une transformation des cellules épithéliales cancéreuses en cellules invasives par l'**Epithelial Mesenchyme Transition (EMT)**.

Interaction tumeur micro-environnement

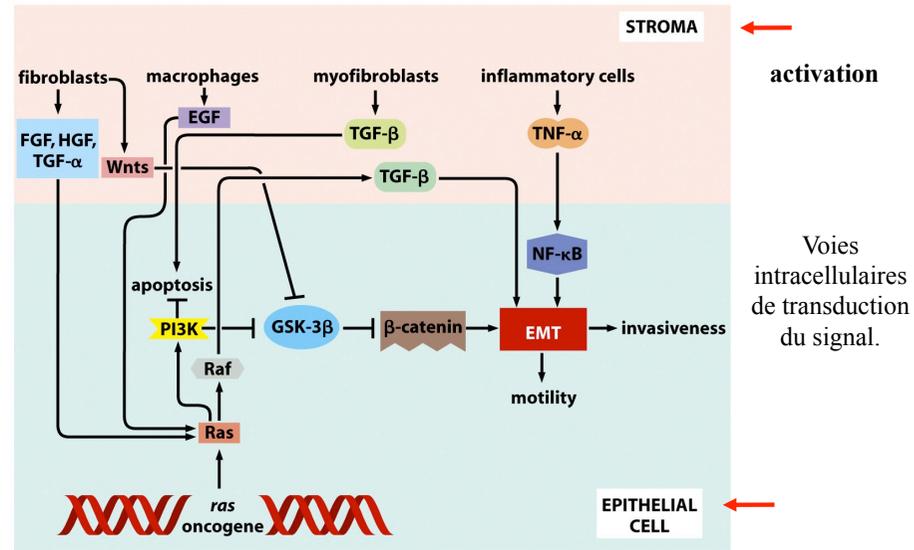
Activation EMT des cellules tumorales par cross talk



Cancer Cell vol 7 2005 499-500

Processus de transition/migration

Epithelial Mesenchymal Transition (EMT)



- **L'invasivité tumorale** fait appel à des mécanismes moléculaires que l'on retrouve dans l'embryogénèse (Gastrulation) et dans le mécanisme de réparation tissulaire physiologique post-traumatique.

La transdifférenciation EMT : programme activé lors la gastrulation et la réparation tissulaire **et tumorigénèse**.

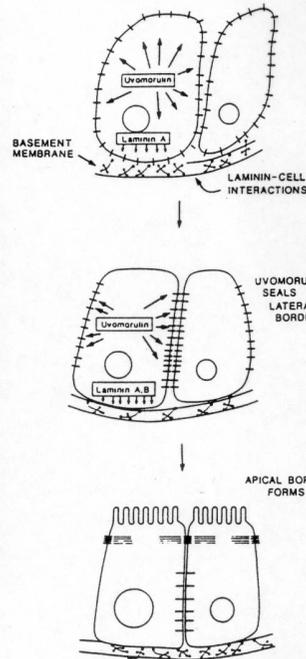
GASTRULATION

Cunha 1971

Ledouarin 1980

Thierry 2000

DIFFERENCIATION



EMT

Bissel 1981

Weinberg 2002

Thierry 2006

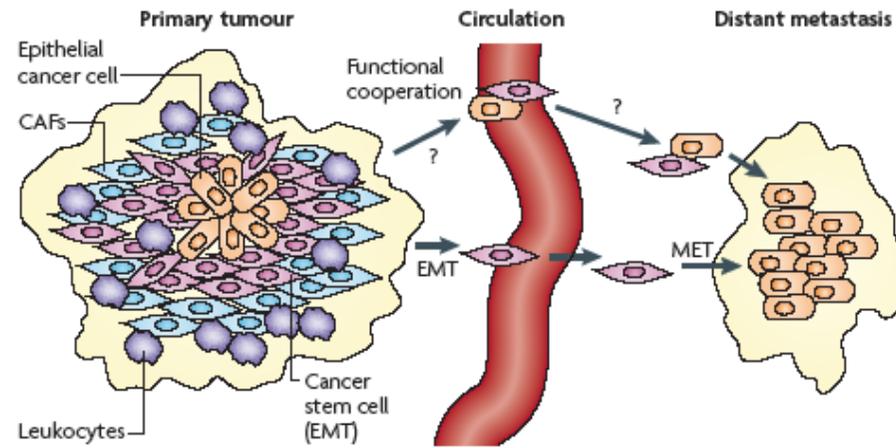
Processus de dédifférenciation associé à la tumorigénèse

Les cellules tumorales EMT expriment un phénotype très particulier: CD 44 +, claudine et E-Cadherin – (CSC ?).

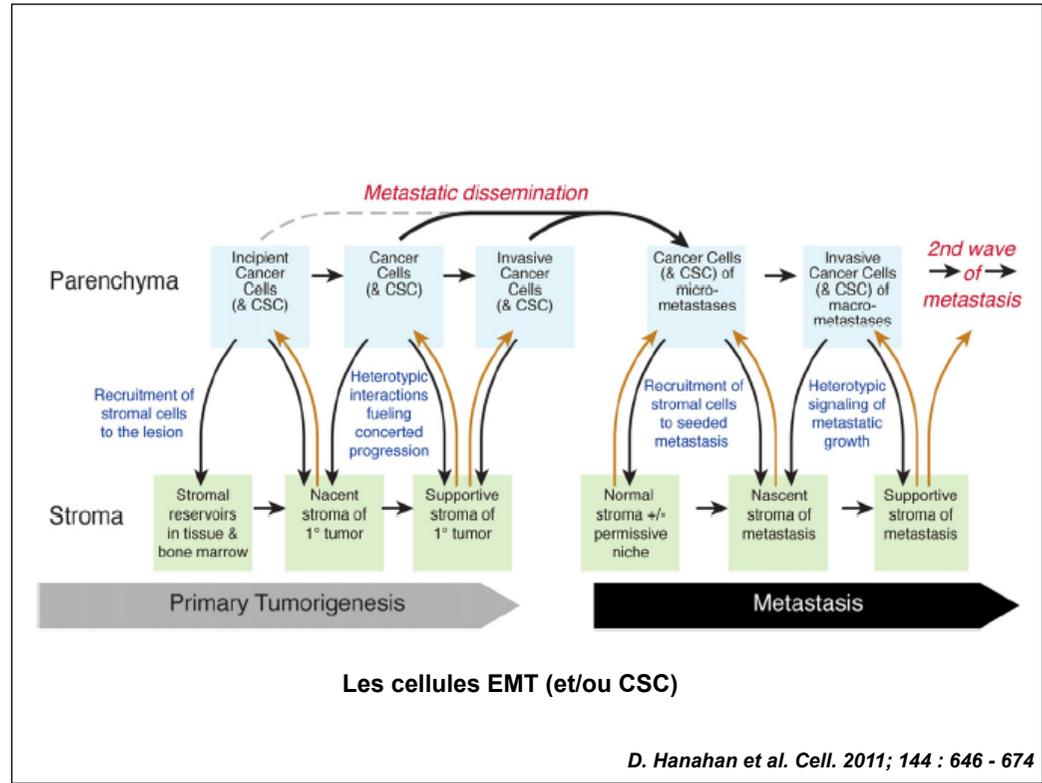
Ces cellules invasives sont à l'origine du processus métastatique mais lors de leur migration, le contact avec un stroma différent du tissu primaire (dont elles sont issues) va entraîner une **re-différentiation** de type épithélial (**MET**). Cette re-différentiation s'exprime avec un phénotype cellulaire différent du phénotype primaire.

La non coopération des cellules migrantes avec le nouvel environnement stromal peut entraîner le phénomène de **dormance cellulaire**.

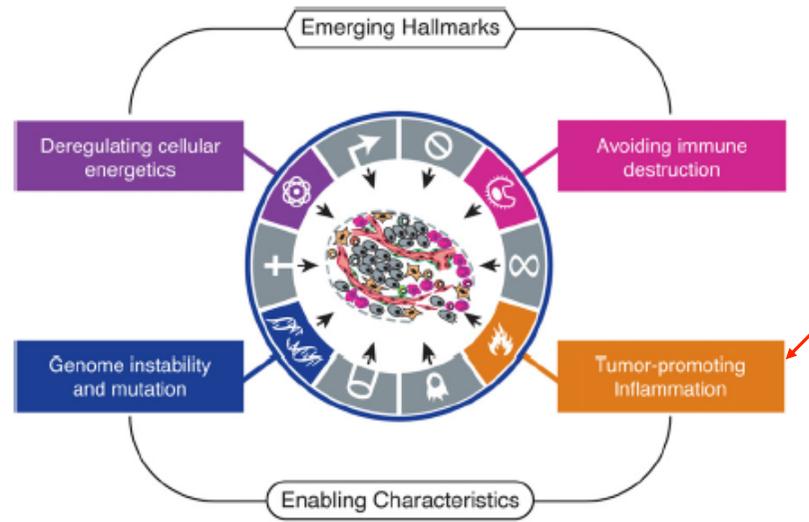
EMT - MET



Nature Reviews Cancer, 2009; 9 : 265-273



Nouvelles caractéristiques et fonctionnalités



D. Hanahan et al. Cell. 2011; 144 : 646 - 674

La prise en compte d'un processus « de type inflammation chronique » où les **macrophages associés aux tumeurs (TAM)** jouent un rôle pivotale associés aux cellules myéloïdes recrutées et activées, pose le problème de son induction.

Cette induction peut être la conséquence de **l'hypoxie tissulaire** (associée à la prolifération) mais également de **microtraumatismes** localisés et/ou de pathologies associées.

En conclusion :

L'interaction des cellules tumorales avec leur microenvironnement **fait du stroma un partenaire actif** de la cancérogenèse et tumorigenèse. L'émergence de ce concept permet d'expliquer la réversibilité de certains processus sur le plan clinique et expérimental par modification du stroma environnemental.

Le rôle actif du microenvironnement en fait **une cible majeure pour la prévention** avec la possibilité d'une réversibilité du processus de carcinogenèse tel qu'il est observé expérimentalement.

Pour la prise en charge clinique et thérapeutique des paramètres associés à l'activation du stroma sont des marqueurs pronostiques utilisés et utilisables tels uPA PAI1 (invasivité et angiogenèse).

Enfin, le **ciblage thérapeutique** des partenaires cellulaires recrutés et activés dans l'environnement tumoral est un axe en fort développement actuel avec pour but le contrôle et la réversibilité des mécanismes indispensables à la tumorigenèse.