



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Revue générale

## Cellules souches cancéreuses : nouvelle cible thérapeutique dans le traitement des cancers bronchopulmonaires

*Cancer stem cells: A new target for lung cancer treatment*

S. Rivera<sup>a,b,\*</sup>, C. Rivera<sup>a,c</sup>, Y. Lorient<sup>a</sup>, C. Hennequin<sup>b</sup>, M.-C. Vozenin<sup>a</sup>, É. Deutsch<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Inserm 10–30 « radiosensibilité des tumeurs et tissus sains », institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>b</sup> Service de cancérologie radiothérapie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

<sup>c</sup> Service de chirurgie thoracique, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 mars 2011

Reçu sous la forme révisée

21 mars 2011

Accepté le 31 mars 2011

Disponible sur Internet le 12 juin 2011

Mots clés :

Cellules souches

Cellules souches cancéreuses

Radiorésistance

Radiosensibilité

Carcinome bronchique

Modèles précliniques

Cible thérapeutique

Keywords:

Stem cell

Cancer stem cell

Radiorésistance

Radiosensitivity

Lung carcinoma

Preclinical models

Therapeutic target

### RÉSUMÉ

Le cancer bronchopulmonaire reste le cancer le plus meurtrier. Une meilleure compréhension de la biologie et de la physiologie des tumeurs pulmonaires pourrait permettre de contrôler leur développement et/ou d'améliorer leur prise en charge thérapeutique. Le concept de cellule souche cancéreuse fait référence à une sous-population de cellules cancéreuses aussi appelées cellules initiateuses de tumeur ayant la capacité de régénérer une tumeur ad integrum. Des cellules présentant les caractéristiques des cellules souches cancéreuses ont été identifiées et isolées dans le cancer bronchopulmonaire. L'identification de marqueurs cellulaires et de voies de signalisation des cellules souches cancéreuses pulmonaires pourrait apporter des éléments nouveaux dans le traitement et le pronostic. Des données précliniques sur des cibles potentielles spécifiques des cellules souches cancéreuses émergent ces dernières années. Ces études préliminaires constituent les étapes essentielles du développement et de la mise au point de nouvelles thérapies dans le cancer bronchopulmonaire.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Lung cancer remains the leading cause of cancer death. Understanding lung tumours physiopathology should provide opportunity to prevent tumour development or/and improve their therapeutic management. Cancer stem cell theory refers to a subpopulation of cancer cells also named tumour initiating cells that can drive cancer development. Cells presenting these characteristics have been identified and isolated from lung cancer. Exploring cell markers and signalling pathways specific to lung cancer stem cells may lead to progress in therapy and improve the prognosis of patients with lung cancer. Continuous efforts in developing in vitro and in vivo models may yield reliable tools to better understand cancer stem cell abilities and to test new therapeutic targets. Even if some data are in favour of a higher chemo and radioresistance of cancer stem cells this issue remains disputed. Preclinical data on putative cancer stem cell targets are emerging by now. These preliminary studies are critical for the next generation of lung cancer therapies.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

De nombreuses thérapeutiques innovantes ont été développées ces dernières années dans le cancer bronchopulmonaire dont le pronostic reste très péjoratif, avec un taux de survie de l'ordre de 15% à cinq ans tous stades confondus. Il existe une réelle et profonde modification de l'épidémiologie des cancers bronchiques

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sorivera1999@yahoo.fr (S. Rivera).

en particulier chez la femme et les non-fumeurs qui sont devenus un nouveau problème de santé publique et un enjeu dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le cancer bronchique pose le problème des récurrences précoces à l'arrêt des traitements anticancéreux. Le concept de cellules souches cancéreuses capables de résister aux traitements cytotoxiques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie pourrait contribuer à expliquer la récurrence de ces tumeurs à l'arrêt des thérapeutiques [1]. Cibler ces cellules souches cancéreuses afin d'éradiquer la maladie pourrait être une stratégie innovante et constituer une perspective intéressante des thérapies ciblées. Cet article a pour objectif de faire un état des lieux des connaissances et des dernières avancées dans le domaine des cellules souches cancéreuses pulmonaires et de leurs implications cliniques en se basant sur les données précliniques disponibles obtenues grâce aux modèles de cellules souches cancéreuses que nous exposeront.

## 2. Cellules souches cancéreuses

Deux modèles principaux ont été décrits pour expliquer la prolifération tumorale : le modèle dit « d'évolution clonale », impliquant une composante stochastique, et le modèle des cellules souches cancéreuses, qui est basé sur une définition hiérarchique. Selon le modèle « d'évolution clonale », la tumeur provient d'une seule cellule originelle et la prolifération tumorale résulte de modifications génétiques acquises au sein du clone originel permettant une sélection séquentielle de cellules plus agressives [2]. Le modèle des cellules souches cancéreuses est basé sur le fait que la tumeur est constituée de cellules fonctionnellement hétérogènes et que seules les cellules souches cancéreuses ont la capacité de proliférer indéfiniment et de former de nouvelles tumeurs *ad integrum*, dans toute leur hétérogénéité phénotypique [1,3]. Ces modèles ne s'excluent pas mutuellement et peuvent tout à fait coexister [4]. Des données récentes soutiennent l'hypothèse des cellules souches cancéreuses, qui suggèrent qu'une sous-population relativement rare de cellules au sein de la tumeur aurait la capacité d'initier et de perpétuer la prolifération tumorale [5]. Les cellules souches cancéreuses ont été identifiées et isolées dans différentes tumeurs solides comme les carcinomes bronchopulmonaires [6–11]. Ces cellules peuvent être définies comme des cellules tumorales capables de donner naissance à tous les types cellulaires présents au sein d'une tumeur. Les cellules souches cancéreuses partagent de nombreuses caractéristiques des cellules souches embryonnaires et somatiques comme les capacités d'autorenouvellement et de différenciation multipotente [12,13]. L'auto-renouvellement est défini comme la capacité d'effectuer un nombre illimité de cycles cellulaires tout en maintenant un état indifférencié. Les cellules souches se caractérisent par leur capacité de renouvellement par mitose et de différenciation en un large spectre de sous-types cellulaires spécialisés. L'autorenouvellement, qui assure la tumorigenèse, et la différenciation, qui permet l'hétérogénéité cellulaire au sein de la tumeur, sont considérés comme les propriétés clés des cellules souches cancéreuses.

Les populations de cellules souches non tumorales sont regroupées en niches, définies comme des régions spécifiques régulant la participation de ces cellules au renouvellement tissulaire, à sa maintenance et à sa réparation [14]. Ces niches correspondent au microenvironnement qui interagit avec les cellules souches pour réguler leur autorenouvellement et leur différenciation. La dépendance des cellules souches vis-à-vis de leur niche limite leur expansion. Les cellules souches cancéreuses pourraient provenir de cellules souches non tumorales mutées capables d'échapper au contrôle de leur niche [15]. De plus en plus de données suggèrent un rôle important du microenvironnement de la tumeur et de l'hôte sur le statut souche lui-même [16]. La prolifération

des cellules de ces niches pourrait être guidée par des altérations des cellules souches cancéreuses ou d'autres cellules de ces niches. Dans les deux cas, il existerait un autorenouvellement d'un pool de cellules souches cancéreuses capables de donner de manière aberrante des cellules cancéreuses différenciées qui constituent la masse tumorale [17]. Certaines altérations des cellules souches cancéreuses pourraient leur permettre d'agir sur d'autres niches cellulaires en émettant des signaux favorisant leur auto-renouvellement. Calabrese et al. ont montré que les niches vasculaires au sein des tumeurs cérébrales contribuent directement à la genèse de cellules souches cancéreuses et à la croissance tumorale [18]. Bien que certaines cellules souches soient périvasculaires, d'autres pourraient se trouver dans des zones hypoxiques et pourraient être régulées par les gradients d'oxygène tissulaire [19]. Les mécanismes sous-jacents restent peu connus mais l'oxygénation pourrait jouer un rôle direct sur la régulation des cellules souches via la modulation de HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-induced factor) et la voie de Wnt/ $\beta$ -caténine [20]. Cette hypothèse selon laquelle les cellules souches cancéreuses pourraient dépendre de l'influence d'une niche microenvironnementale pourrait déboucher sur une nouvelle cible thérapeutique.

Certaines caractéristiques fondamentales sont nécessaires pour reconnaître une cellule souche cancéreuse. Le terme de cellule initiatrice de tumeur est souvent utilisé pour faire référence aux cellules souches cancéreuses. En effet, des transplantations en série de cellules souches cancéreuses sur des modèles animaux, restaurent en partie l'hétérogénéité phénotypique de la tumeur initiale [21]. Des xénogreffes sur souris immunodéficientes, suivies de transplantations en série sont actuellement considérées comme un critère essentiel dans la définition des cellules souches cancéreuses. Cette caractéristique prépondérante pourrait constituer un parallèle mécanistique avec la régénération de tissus ou organes à partir de cellules souches non tumorales. Les cellules souches cancéreuses peuvent être cultivées en condition non adhérentes sous forme de sphères [22]. La capacité d'autorenouvellement doit également être démontrée pour pouvoir parler de cellules souches cancéreuses.

Dans certains modèles *in vitro* il a été montré que les cellules souches cancéreuses sont hautement résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie [23,24]. Cela pourrait expliquer un reliquat tumoral, correspondant à la notion de maladie résiduelle, à partir duquel pourrait se faire la récurrence. Toutefois la radio-résistance des cellules souches cancéreuses reste très controversée. Les résultats expérimentaux contradictoires observés pourraient être liés aux difficultés d'isolement d'une sous-population de cellules souches cancéreuses au sein d'une tumeur (appelée *side population* en anglais ou SP) [25]. Les cellules souches cancéreuses pourraient être moins vulnérables du fait de propriétés intrinsèques de radio- et chimiorésistance [26]. Une des hypothèses est que les cellules souches cancéreuses seraient moins sensibles aux dommages de l'ADN induits par ces traitements [27,28]. Les cellules souches cancéreuses pourraient avoir des capacités de réparation accrues [29].

La fréquence des cellules souches cancéreuses semble très variable ce qui reflète la grande diversité biologique des tumeurs et les difficultés techniques importantes pour les étudier. Cette sous-population marginale (SP) a été identifiée en utilisant des techniques de tri cellulaire par cytométrie de flux basé sur l'élimination du Hoechst 33 342 [30]. Ce test repose sur un transporteur transmembranaire ABCG2 qui est un membre de la sous-famille G des transporteurs « ATP Binding Cassette » (ABC). ABCG2 est l'une des protéines transmembranaires de résistance multidrogue (MDR) les plus importantes et le Hoechst 33 342 est l'un de ses substrats [31]. Ce transporteur est fortement exprimé dans la sous-population marginale contenant des cellules souches [32]. Les cellules souches cancéreuses sont capables d'autorenouvellement et peuvent donner des progéniteurs différenciés. Ces progéniteurs sont engagés dans une voie de différenciation qui génère progres-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118243>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118243>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)