RÉFÉRENCES

1. Joubert D, Hollande F, Jay P, Legraverend C. Les cellules souches intestinales, 30 ans d'une histoire exemplaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 441-4.
2. Romagnolo B. Une relation Paneth entre cellules souches et niche intestinale. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1058-60.
3. Barker N, van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007 ; 449 : 1003-7.
4. Buczak SJ, Zecchini HI, Nicholson AM, et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature* 2013 ; 495 : 65-9.
5. Spence JR, Lauf R, Shroyer NF. Vertebrate intestinal endoderm development. *Dev Dyn* 2011 ; 240 : 501-20.
6. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009 ; 459 : 262-5.
7. Mustata RC, Vasile G, Fernandez-Vallone V, et al. Identification of Lgr5-independent spheroid-generating progenitors of the mouse fetal intestinal epithelium. *Cell Rep* 2013 ; 5 : 421-32.
8. Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013 ; 32 : 222-33.
9. Kar R, Batra N, Riquelme MA, Jiang JX. Biological role of connexin intercellular channels and hemichannels. *Arch Biochem Biophys* 2012 ; 524 : 2-15.
10. Fordham RP, Yui S, Hannan NR. Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. *Cell Stem Cell* 2013 ; 13 : 734-44.

NOUVELLE

Les tumeurs dormantes prises au piège de la récurrence

Nicolas Boisgerault, Richard G. Vile

Mayo Clinic, Department of Molecular Medicine,
200 First Street SW, Guggenheim 18, Rochester, MN, 55905,
États-Unis.

boisgerault.nicolas@mayo.edu

vile.richard@mayo.edu

Le suivi des tumeurs dormantes et la détection précoce des récurrences tumorales constituent des défis majeurs en cancérologie. La phase de dormance est la période durant laquelle certaines cellules malignes ayant échappé au traitement de la tumeur primaire demeurent au site tumoral à l'état latent [1]. Chez les patients, cette période peut s'étendre de plusieurs mois à plusieurs années et précède souvent l'émergence de récurrences agressives, conséquences de profondes modifications phénotypiques acquises sous la pression de sélection du microenvironnement, des cellules immunitaires et des traitements antitumoraux. Les mécanismes qui président à la réactivation des tumeurs dormantes sont largement méconnus et il demeure extrêmement difficile de prédire l'émergence de récurrences ou leur sensibilité aux traitements disponibles.

Afin d'étudier les mécanismes tumoraux impliqués dans ces différents stades de la progression tumorale, nous avons récemment développé différents modèles murins de mélanome et d'adénocarcinome de la prostate. Dans ces modèles, les cellules tumorales sont traitées de façon sous-optimale par immunothé-

rapie, virothérapie ou chimiothérapie afin de provoquer une régression significative de la tumeur primaire tout en permettant la survie de quelques cellules à l'état latent, puis l'émergence de récurrences. Dans un travail précédent, nous avons ainsi identifié une sous-population de cellules tumorales, responsables de l'initiation du processus de récurrence, qui présentent des propriétés plastiques leur permettant d'ajuster leur phénotype en fonction des pressions de l'environnement [2]. Ces cellules se caractérisent notamment par une surexpression transitoire de la topoisomérase-II α qui peut être ciblée de façon spécifique par l'utilisation de doxorubicine afin de prévenir l'émergence de récurrences.

Détection précoce des récurrences tumorales

Notre dernière étude visait à caractériser plus précisément les tumeurs dormantes et à déterminer si les récurrences pouvaient être détectées à un stade précoce et avant tout autre signe clinique [3]. Des travaux précédents [4], en particulier sur la transition angiogénique [5, 6] (→), suggéraient

notamment que certaines cytokines intervenaient dans ces mécanismes. Nous avons effectivement découvert que l'apparition de récurrences chez l'animal était précédée de la sécrétion transitoire de *vascular endothelial growth factor* (Vegf) et d'interleukine-6 (IL-6), qui pouvaient être détectés de façon systématique dans le sérum. En combinant l'utilisation d'un plasmide contenant le gène de la luciférase sous le contrôle du promoteur du gène *Vegf* et l'imagerie de bioluminescence *in vivo*, l'apparition de récurrences pouvait ainsi être anticipée jusqu'à douze jours avant que la tumeur ne devienne décelable par les techniques classiques.

Les sécrétions de Vegf et d'IL-6 sont liées à l'activation d'une réponse immunitaire innée qui reconnaît la reprise soudaine de la prolifération tumorale. Afin d'échapper à cette réponse immunitaire puis d'évoluer vers une récurrence de taille plus importante, les cellules malignes doivent alors modifier leur phénotype en profondeur. Nous avons ainsi montré qu'au cours du processus de récurrence, ces cellules acquièrent une forte insensibilité aux effecteurs innés, tout en étant reconnues plus efficacement par

(→) Voir m/s n° 12,
décembre 2012,
page 1069

Figure 1. Induction préventive des récurrences tumorales. Après le traitement de la tumeur primaire, certaines cellules peuvent survivre au site tumoral dans un état latent. Suite à leur réactivation, ces cellules subissent une évolution phénotypique qui permet notamment d'échapper à l'immunité innée que la reprise de leur prolifération a induite. Cette évolution produit des récurrences extrêmement agressives résistantes aux traitements de première ligne. L'injection de Vegf (*vascular endothelial growth factor*) pendant la phase de dormance permet de réactiver prématurément les cellules malignes afin d'induire leur prolifération. Dans cette situation, les récurrences ne présentent pas de phénotype d'échappement et peuvent être retraitées efficacement par les thérapies utilisées précédemment contre la tumeur primaire.

les cellules de l'immunité adaptative. La caractérisation de ces différents phénotypes a ensuite permis de développer des thérapies dirigées contre différents stades de l'évolution tumorale : alors que les récurrences précoces restent sensibles à des traitements en relation avec l'immunité innée (interféron α), les récurrences plus avancées sont, elles, ciblées plus efficacement par transfert adoptif de lymphocytes T ou par l'utilisation de virus oncolytiques du fait de leur

insensibilité aux mécanismes antiviraux innés [7] (→).

Réactivation préventive des tumeurs dormantes

La suite de notre travail montre qu'il est possible d'agir dès la phase de dormance, en adoptant une stratégie thérapeutique active plutôt qu'attentiste. Le suivi à long terme des patients en rémission comporte de nombreux défis et

(→) Voir *m/s* n° 2, février 2013, page 165

la possibilité d'agir de façon préventive sur l'émergence de récurrences revêt donc un intérêt particulier. L'idée est ici de forcer les cellules tumorales à sortir de leur phase de dormance avant qu'elles n'aient pu évoluer complètement, sous la pression des cellules immunitaires, vers un phénotype agressif et résistant notamment à l'immunité innée (Figure 1). Nous avons ainsi découvert que l'injection de Vegf pendant la phase de dormance permettait d'induire la réactivation de la prolifération des cellules tumorales, mais que ces récurrences artificiellement induites étaient ensuite traitées efficacement par les thérapies préalablement utilisées contre la tumeur primaire. Bien que surprenants, ces résultats trouvent pourtant un écho dans certaines pratiques cliniques actuelles, dont celle qui consiste à injecter de la thyrotropine aux patients en rémission de cancers de la thyroïde dans le but de débusquer d'éventuelles tumeurs dormantes résiduelles [8]. Le diagnostic et la décision de traiter de nouveau les patients en sont alors améliorés.

Ces résultats obtenus dans des modèles animaux restent évidemment à confirmer au niveau clinique pour des tumeurs ayant évolué à long terme chez des patients. Cependant, on sait que les pratiques cliniques actuelles qui consistent à attendre la réactivation spontanée des cellules malignes dormantes ne répondent qu'imparfaitement aux problèmes posés par les récurrences tumorales. Piéger les cellules dormantes en créant de façon temporaire un environnement favorable à leur réactivation permet ainsi de favoriser leur détection, mais aussi de prévenir leur évolution vers un phénotype multirésistant afin de les traiter plus efficacement. Le développement d'approches proactives de ce type, en offrant aux cliniciens plusieurs coups d'avance sur l'évolution naturelle des tumeurs, pourrait donc ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques contre les récurrences tumorales. ♦

Tumor relapse: what makes you stronger can kill you

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 : 834-46.
2. Boisgerault N, Kottke T, Pulido J, et al. Functional cloning of recurrence-specific antigens identifies molecular targets to treat tumor relapse. *Mol Ther* 2013 ; 21 : 1507-16.
3. Kottke T, Boisgerault N, Diaz RM, et al. Detecting and targeting tumor relapse by its resistance to innate effectors at early recurrence. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1625-31.
4. Kottke T, Hall G, Pulido J, et al. Antiangiogenic cancer therapy combined with oncolytic virotherapy leads to regression of established tumors in mice. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1551-60.
5. Almog N, Ma L, Raychowdhury R, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 836-44.
6. Bensimon J. Le switch angiogénique ou comment réveiller les cellules tumorales dormantes. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1069-71.
7. Pol J, Le Bœuf F, Diallo JS. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 165-73.
8. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5047-57.

Toujours d'actualité
volume 25
www.medicinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck,
Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de E D K

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° |

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

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

Signature :

Tarifs d'abonnement m/s - 2014

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 470 dans ce numéro de m/s**