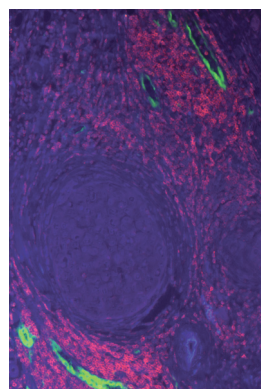


► En dépit des progrès importants réalisés dans notre compréhension des mécanismes de transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, l'efficacité de la plupart des approches thérapeutiques anticancéreuses reste partielle et temporaire. Des études récentes ont permis d'établir l'impact du microenvironnement tumoral sur la croissance et la dissémination tumorales, et la résistance de certains cancers aux thérapies. Cette revue a pour but de faire le point sur nos connaissances des effets locaux et systémiques, parfois surprenants, qui résultent des interactions des tumeurs avec leur microenvironnement. ◀

## Contrôle de la croissance et de la dissémination tumorales par le micro-environnement

### Certitudes et hypothèses émergentes

Sylvain Provot



UMR 1132,  
université Paris Diderot,  
centre Viggo Petersen-hôpital  
Lariboisière,  
2, rue Ambroise Paré,  
75010 Paris, France.  
[sylvain.provot@inserm.fr](mailto:sylvain.provot@inserm.fr)

### L'hypothèse du *seed and soil*

De nombreuses études à large échelle ont été faites ces dernières décennies pour établir les profils génétiques et épigénétiques de diverses tumeurs. Ces études ont permis de mettre en évidence qu'il existe presque autant de cancers différents que de patients qui en sont atteints, ce qui souligne la nécessité d'une approche plus personnalisée pour le traitement de cette pathologie [1]. À la complexité intrinsèque des cellules tumorales, dont les diversités génotypique et phénotypique sont importantes, s'ajoute celle de leur microenvironnement, dont l'influence sur la progression tumorale est aujourd'hui reconnue [2, 3]. En d'autres termes, bien que les cellules transformées constituent le cœur du processus cancéreux, ces cellules ne forment pas de tumeurs toutes seules. Certains chercheurs ont ainsi comparé les cellules tumorales à des cellules hors-la-loi capables de corrompre des cellules normales résidant localement ou recrutées à distance, afin qu'elles contribuent elles aussi à l'établissement d'une large communauté de cellules tumorales. Ainsi, les cellules cancéreuses développent avec leur environnement des

interactions bidirectionnelles dont les effets - locaux ou systémiques - résultent malheureusement souvent en une augmentation de la croissance et la dissémination tumorales, mais aussi en l'établissement de certaines résistances aux traitements antitumorales.

Le concept de microenvironnement n'est pas récent. Stephen Paget (chirurgien anglais né en 1855) avait suggéré il y a plus d'un siècle qu'une cellule tumorale métastatique (appelée la graine, *the seed* en anglais) ne ciblait pas les tissus de manière aléatoire, mais qu'elle devait avoir une affinité ou une compatibilité accrue pour ce tissu (appelé le sol, *the soil*) [4]. Cette hypothèse du « *seed and soil* » reposait sur l'observation que des patientes atteintes de cancer du sein développent de manière non aléatoire des tumeurs secondaires dans des tissus cibles spécifiques. Nous commençons à mieux comprendre maintenant la complexité des interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement et l'influence de ces interactions sur le développement de tumeurs primaires et la formation de métastases. Cette revue présente certaines notions émergentes concernant la nature des facteurs intervenant dans le microenvironnement tumoral (MET) et leurs rôles sur la croissance et la dissémination tumorales.

### Les natures complexes du microenvironnement tumoral

Bien que certains aspects du microenvironnement tumoral et de son importance en tumorigénèse soient connus depuis longtemps, en

particulier la contribution de l'angiogénèse tumorale et du remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) [5, 6], notre compréhension de la complexité de ce microenvironnement reste probablement très incomplète. Le microenvironnement tumoral peut se définir comme l'ensemble des facteurs moléculaires, cellulaires et tissulaires capables d'influencer ou d'être influencés par les cellules tumorales [40] (→).

Au niveau tissulaire, la MEC, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que l'hypoxie, jouent des rôles importants dans le développement de tumeurs primaires et leur dissémination [6-8]. Au niveau cellulaire, trois catégories de protagonistes peuvent être distinguées en fonction de leur origine et de leurs fonctions [2] : les cellules vasculaires angiogéniques - cellules endothéliales et péricytes ; les cellules fibroblastiques associées aux cancers, comprenant les fibroblastes (CAF pour *cancer associated fibroblasts*) [41] (→), mais aussi les adipocytes ou des cellules mésenchymateuses moins différenciées [42] (→) ; et les cellules immunitaires infiltrées dans les tumeurs incluant lymphocytes B et T, cellules NK (*natural killer*), macrophages, cellules myéloïdes (en particulier les MDSC [*myeloid-derived suppressor cells*], neutrophiles, mastocytes, plaquettes, etc) [43, 44] (→).

Ces cellules stromales interagissent le plus souvent avec les cellules tumorales par contacts physiques directs ou par l'intermédiaire de facteurs sécrétés. Ces interactions réciproques influencent alors le microenvironnement pour le rendre plus permissif au développement tumoral, par des mécanismes décrits plus loin. La complexité du microenvironnement tumoral s'explique donc d'abord par le nombre considérable de facteurs cellulaires et moléculaires qui y participent, mais aussi parce qu'il s'agit d'un milieu extrêmement dynamique, en constante évolution, qui intègre des signaux et facteurs cellulaires parfois venus de loin.

### Les effets des cellules tumorales sur leur microenvironnement

L'importance de l'influence des cellules tumorales sur leur environnement est assez évidente lorsqu'on observe les modifications considérables qui s'opèrent dans un tissu dès l'apparition des premières cellules néoplasiques. Ces changements sont caractérisés par un remodelage important de la MEC [7, 45] (→), la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) [6] et lymphatiques [9] irrigant la tumeur, et l'infiltration d'un grand nombre de cellules immunitaires. Les cellules néoplasiques produisent une panoplie de facteurs (cytokines, chimiokines, etc.) qui peuvent être mitogènes ou chemoattractants pour les cellules immunitaires, les cellules d'origine mésenchymateuse (fibroblastes et adipocytes) et les cellules endothéliales (qui forment les vaisseaux sanguins et lymphatiques).

(→) Voir les Synthèses de W.H. Fridman et C. Sautès-Fridman, et de S. Le Guellec *et al.*, pages 359 et 372 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de J. Albrengues *et al.*, page 391 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de V. Laurent *et al.*, page 398 de ce numéro

(→) Voir les Synthèses de M. Bruchard et F. Ghiringhelli, et de J. Galon *et al.*, pages 429 et 439 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de E. Buache et M.C. Rio, page 385 de ce numéro

### Tumeurs et angiogénèse

Un des facteurs proangiogéniques important lors de la progression tumorale est le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sa sécrétion par les cellules tumorales conduit à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins véhiculant l'oxygène et les nutriments qui favorisent la croissance tumorale. Ces vaisseaux ont la particularité d'être irréguliers, désorganisés et instables, de telle sorte qu'ils sont plus facilement perméables aux cellules tumorales, favorisant ainsi leur dissémination dans l'organisme [10, 46] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Azzi et J. Gavard, page 408 de ce numéro

### Tumeurs et inflammation

Les changements microenvironnementaux qui interviennent dans un tissu néoplasique rappellent beaucoup ceux qui interviennent lors de la réparation tissulaire (cicatrisation), car dans les deux cas une réaction inflammatoire se met en place [11]. Mais alors que l'inflammation est bénéfique pour la cicatrisation, elle est néfaste dans le cas du cancer. Les cellules inflammatoires sécrètent en effet des facteurs proangiogéniques et prolymphangiogéniques, ainsi que d'autres facteurs favorisant la croissance tumorale [11]. Ces cellules induisent de plus une tolérance des cellules tumorales par le système immunitaire normalement chargé de les détruire [39] (→).

(→) Voir la Synthèse de W.H. Fridman et C. Sautès-Fridman page 359 de ce numéro

### Tumeurs et immunosuppression

Les cellules tumorales mettent en place un système sophistiqué de tolérance immunitaire aux tumeurs, notamment en reprogrammant des fibroblastes en CAF immunosuppresseurs [2, 41]. Pour cela, les cellules néoplasiques sécrètent des facteurs (PDGF [*platelet derived growth factor*] et Shh [*sonic hedgehog*]) capables « d'éduquer » les cellules fibroblastiques en les convertissant en CAF. Les cellules tumorales augmentent aussi indirectement la tolérance immunitaire en stimulant la lymphangiogénèse, véhiculant ainsi les cellules Treg (T régulateurs) et MDSC immunosuppressives [43] jusqu'aux tumeurs [12]. Elles peuvent aussi inhiber le système immunitaire plus directement en convertissant les cellules dendritiques (DC) en cellules dendritiques immunosuppressives (DCreg), et en recrutant des cellules MDSC grâce à leurs facteurs sécrétés [2].

### Tumeurs et métabolisme

Les cellules tumorales sont de grandes consommatrices d'énergie et d'oxygène, et créent un environnement souvent très hypoxique dans lequel de grandes quantités de lactate et des dérivés réactifs

de l'oxygène (*reactive oxygen species* [ROS]) sont produits. L'effet combiné du lactate et des ROS stimule l'activité protumorale des CAF [13, 47].

### Tumeurs et matrice extracellulaire

En sécrétant de nombreuses molécules capables de remodeler et désorganiser la MEC, les cellules tumorales favorisent l'infiltration de nouveaux vaisseaux et des cellules immunitaires [7]. Parmi ces molécules, on trouve différentes classes d'enzymes protéolytiques (métallo, sérine, et cystéine protéases), qui, en dégradant la MEC, favorisent aussi la dissémination des cellules tumorales libérées de leur ancrage à la matrice ; la libération d'agents mitogènes contenus dans la matrice contribue également à favoriser la croissance tumorale. Il a été également montré que les tumeurs augmentent la rigidité de la MEC en exprimant des niveaux élevés de lysyl oxydase (LOX, une enzyme impliquée dans le pontage des fibres de collagène), stimulant ainsi la progression tumorale [14]. L'augmentation de la rigidité du stroma est un facteur de risque connu dans le développement des cancers du sein. Elle a pour effet d'augmenter l'angiogenèse et l'inflammation dans le microenvironnement tumoral.

### Disparité et dynamique des changements environnementaux

L'impact des cellules tumorales sur leur microenvironnement dépend en grande partie des caractéristiques génétiques intrinsèques de ces cellules. Par exemple, des cellules tumorales exprimant fortement le VEGF généreront des tumeurs plus vascularisées, capables de grossir et disséminer rapidement. Ainsi, pour un même type de cancer, la variabilité génotypique des tumeurs d'un patient à l'autre se traduit par une hétérogénéité importante du microenvironnement tumoral qui leur est associé. De plus, chez un même patient, les caractéristiques intrinsèques des cellules tumorales évoluent au cours du temps et, par conséquent, celles de leur microenvironnement aussi. À un stade précoce du développement tumoral, le microenvironnement est très différent de ce qu'il sera à un stade tardif. Dans le cas du cancer du sein par exemple, les cellules tumorales expriment un panel de gènes différents aux stades d'adénome (précoce) et de carcinome (tardif), et elles évoluent ainsi dans des microenvironnements tumoraux très différents [15, 16].

### Les effets du microenvironnement sur les cellules tumorales

L'influence du stroma (ensemble des cellules non tumorales) sur la tumorigenèse est connue depuis longtemps. En 1863, Virchow émit l'hypothèse selon laquelle le cancer avait pour origine des sites d'inflammation chronique [11]. Les mécanismes par lesquels les cellules immunitaires, mais aussi les CAF et les cellules endothéliales affectent la progression tumorale sont maintenant mieux connus. De nombreux articles décrivent les effets néfastes de ces cellules capables d'accroître la prolifération et la survie cellulaires, de stimuler l'activité métabolique des cellules tumorales, de les protéger contre le système immunitaire et d'augmenter leur pouvoir invasif et métastatique [2, 3, 17, 41].

### Prolifération tumorale

Les cellules endothéliales stimulent la prolifération tumorale directement par la production locale de facteurs de croissance, et indirectement lors de l'angiogenèse tumorale qui apporte d'autres facteurs de croissance véhiculés par le sang [18, 46]. Les cellules immunitaires infiltrées (notamment les cellules myéloïdes et lymphoïdes inflammatoires) influencent aussi fortement la prolifération en sécrétant une panoplie de facteurs (EGF [*epidermal growth factor*], TGF $\beta$  [*transforming growth factor*], TNF $\alpha$  [*tumor necrosis factor*], FGF [*fibroblast growth factors*], interleukines, etc.) [19], et en sécrétant des enzymes protéolytiques (métallo, sérine et cystéine protéinases, héparanase) qui libèrent les agents mitogéniques normalement séquestrés dans la matrice extracellulaire [7]. Elles inhibent de plus la sénescence normalement induite par les oncogènes. Il a été montré par exemple qu'inhiber l'inflammation conduisait à l'arrêt de la croissance tumorale *via* la restauration de la sénescence cellulaire induite par l'oncogène Kras dans le pancréas [20]. Contrairement aux cellules inflammatoires, les fibroblastes normaux sont capables d'inhiber la prolifération tumorale. Ainsi, leur reprogrammation en CAF par les cellules tumorales (voir plus haut) conduit à la perte de cette capacité et favorise par conséquent indirectement la prolifération. Les CAF sécrètent de plus divers facteurs de croissance (EGF, HGF [*hepatocyte growth factor*], IGF1 [*insulin like growth factor*], la chimiokine SDF1/CXCL12, FGF), ainsi que le TGF $\beta$  connu pour induire la transition épithéliale-mésenchymateuse (*epithelial-mesenchymal transition* [EMT]), caractérisée par une perte d'adhésion cellulaire et une capacité proliférative accrue. Enfin, les CAF sécrètent des facteurs pro-inflammatoires, augmentant le nombre de cellules inflammatoires qui stimulent la prolifération [21].

### Survie tumorale

La survie des tumeurs est également assurée par le microenvironnement, notamment indirectement par l'angiogenèse qui limite les phénomènes d'hypoxie et les problèmes métaboliques, car les tumeurs sont grandes consommatrices d'oxygène et d'énergie [46]. L'angiogenèse est, quant à elle, stimulée par un grand nombre des cellules de cet environnement (neutrophiles, plaquettes, mastocytes, cellules myéloïdes, macrophages, CAF) [2] qui sécrètent des facteurs trophiques (CXCL12) attirant les précurseurs endothéliaux, ainsi que des facteurs angiogéniques (VEGF) et des métalloprotéases nécessaires à l'invasion vasculaire [7]. Par ailleurs, les CAF sécrètent des facteurs de survie tels que l'IGF et stimulent le remodelage de la

MEC, libérant ainsi d'autres facteurs de survie [22]. De manière intéressante, les macrophages associés aux tumeurs (*tumor associated macrophages* [TAM]) protègent les cellules tumorales de l'apoptose normalement induite par la perte d'interaction cellulaire. Il a été montré en effet que les TAM expriment l'intégrine  $\alpha 4$ , qui assure une interaction cellulaire et ainsi la survie de cellules de cancer du sein [23]. Les TAM, mais aussi les adipocytes associés aux tumeurs [42], sont probablement capables d'induire des mécanismes de résistance à la mort cellulaire complexes et inconnus [2]. Ces cellules sont responsables de la résistance aux chimiothérapies mais les mécanismes en sont encore mal compris [24, 25, 48] (→).

(→) Voir la Synthèse de L. Borriello et Y.A. DeClerck, page 445 de ce numéro

### Métabolisme tumoral

L'hypoxie présente dans les tumeurs, mais aussi les CAF et les adipocytes, peuvent modifier le métabolisme tumoral. Par exemple, l'activation de la glycolyse des CAF par les ROS produites par les cellules cancéreuses produit du lactate et du pyruvate, utilisés en retour comme sources de métabolites par les tumeurs [13, 47]. Les adipocytes activés peuvent, quant à eux, produire des acides gras réutilisés par les cellules cancéreuses pour générer de l'ATP par oxydation mitochondriale [26].

### Immunosuppression tumorale

Alors que les cellules tumorales sont normalement éliminées par les cellules NK, les CTL (cellules T cytotoxiques) et les cellules NK/T, le microenvironnement tumoral les protège du système immunitaire. Cette protection est assurée par les cellules immunosuppressives, MDSC [43] et TAM, qui inhibent la prolifération et l'infiltration des lymphocytes T et stimulent le recrutement de cellules Treg [27]. Les CAF, quant à eux, inhibent l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK/T, en partie en produisant du TGF $\beta$  [28].

### Invasion et dissémination tumorales

De nombreux éléments du microenvironnement favorisent l'invasion et la dissémination des cellules cancéreuses. L'accumulation de VEGF dans les tumeurs, qui résulte en partie de l'hypoxie (le gène codant pour le VEGF est un gène cible du facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  induit par l'hypoxie) [8] conduit à la perte progressive des *tight junctions* (jonctions serrées) des cellules angiogéniques, et à une diminution du nombre de péricytes. Ceci crée une perméabilisation des vaisseaux, facilitant l'intravasation (passage dans le sang) des cellules tumorales [29]. TAM et CAF favorisent aussi la dissémination en sécrétant des protéases qui augmentent la motilité et le pouvoir invasif des cellules tumorales [7]. Il a été montré que certaines de ces protéases (notamment MMP2) génèrent des fragments de matrice extracellulaire capables d'activer le récepteur de l'EGF, un puissant inducteur de la migration/invasion cellulaire. Les TAM et les cellules T stimulent aussi la motilité et l'invasion cellulaires via la sécrétion de RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) qui inhibe Maspin, un inhibiteur des sérine protéases de la famille des serpinines, agissant ainsi sur l'invasion cellulaire [2].

Enfin, les CAF augmentent l'invasion cellulaire, directement en produisant de l'HGF et en induisant l'EMT (via le TGF $\beta$ ) [21], et indirectement en exprimant LOX. Cette dernière rigidifie les tissus par son action sur les fibres de collagène et augmente la capacité invasive des cellules tumorales [14], ainsi que leur résistance aux chimiothérapies [2]. Le stroma des tumeurs primaires joue donc un rôle important de stimulant de la croissance et de la dissémination tumorales. De manière plus inattendue, les CAF seraient capables de sélectionner, dans les tumeurs mammaires primaires, un type de cellules tumorales capables de disséminer préférentiellement dans l'os [30]. De plus, les TAM peuvent fusionner avec les cellules néoplasiques, créant ainsi des cellules hybrides ayant acquis un pouvoir migratoire accru, semblable à celui des macrophages [3]. Ainsi, le stroma influence la tumorigenèse par des processus complexes et parfois inattendus.

### Micro et macroenvironnement tumoral

Alors que l'importance des interactions locales entre stroma et tumeurs est appréciée depuis longtemps, notre compréhension de l'impact des interactions systémiques entre les cellules tumorales et l'ensemble des cellules stromales d'un organisme hôte sur la croissance et la dissémination tumorales est plus récente. Il a été récemment démontré par exemple que la flore microbienne présente dans l'estomac et les intestins peut, soit inhiber la formation de tumeurs hors du système digestif en stimulant la capacité antitumorale des cellules myéloïdes, soit, au contraire, la favoriser en induisant une réaction inflammatoire carcinogène systémique [3]. À ces travaux s'ajoutent ceux qui décrivent les nombreux effets systémiques exercés par les tumeurs primaires à distance, en activant la formation de nouvelles tumeurs (qui ne dérivent pas des tumeurs primaires) [31], et en favorisant la propagation de métastases (tumeurs secondaires provenant des tumeurs primaires) [3, 21]. Si ces effets systémiques font en grande partie intervenir la sécrétion de facteurs solubles diffusant via la circulation (voir plus loin), les modes d'action des cellules tumorales peuvent être plus surprenants. Il a été montré notamment que les cellules tumorales primaires produisent des exosomes (petites vésicules contenant entre autre des molécules immunosuppressives et des microARN) circulant dans le sang et capables de mobiliser les cellules dérivées de la moelle osseuse telles que les MDSC [3, 49] (→).

(→) Voir la Synthèse de F.A. Fellouse, page 405 de ce numéro

De plus, les cellules tumorales circulantes interagissent directement avec certains constituants du sang. Ainsi, les plaquettes peuvent induire l'EMT des cellules tumorales avec lesquelles elles entrent en contact, facilitant ainsi de manière systémique leur extravasation (sortie des vaisseaux sanguins) et leur implantation métastatique dans des tissus éloignés des tumeurs primaires [32]. Enfin, on sait que les cellules tumorales migrent depuis les tumeurs primaires avec les CAF et d'autres cellules du microenvironnement de la tumeur primaire jusqu'aux sites métastatiques, recréant ainsi un microenvironnement secondaire identique à celui des tumeurs primaires [2, 50] (→).

Les cellules tumorales évoluent donc dans un environnement bien plus large que le seul microenvironnement local, et qu'il convient de considérer dans son ensemble afin de mieux appréhender le processus néoplasique.

### Le cas de la niche métastatique

Le processus métastatique illustre particulièrement bien l'importance et la complexité des effets systémiques exercés par les cellules tumorales [50] (→).

La formation de métastases nécessite l'intravasation dans la circulation sanguine de cellules cancéreuses issues de tumeurs primaires, puis leur extravasation dans les tissus distants, leur survie et leur prolifération. Ce processus requiert un microenvironnement favorable sur le lieu de destination des cellules. Des travaux récents ont pu établir que des facteurs de croissance sécrétés par les tumeurs primaires peuvent rendre certains tissus favorables à l'implantation de cellules tumorales circulantes [17, 21, 50]. En réponse à ces facteurs solubles, des cellules hématopoïétiques progénitrices et des macrophages se regroupent dans des niches prémétastatiques - précédant l'arrivée des cellules tumorales - créant ainsi un terreau favorable à l'invasion, l'adhésion, la survie et la prolifération des cellules tumorales. Quant aux sites de dissémination métastatique, il semble qu'ils soient définis au moins en partie par une combinaison spécifique de facteurs solubles sécrétés par la tumeur primaire. Ainsi, des cellules issues d'un carcinome pulmonaire, introduites dans une souris à laquelle un surnageant produit par des cellules de mélanome a été administré, forment des métastases dans des organes généralement ciblés par les cellules de mélanome, mais rarement par celles de cancers du poumon [33]. Le rôle des facteurs sécrétés par les tumeurs primaires est double. D'une part, ceux-ci induisent le passage dans le sang de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse (cellules myéloïdes identifiables grâce à leurs marqueurs : VEGFR1, Sca1 et cKit) [33]. Celles-ci peuvent alors s'implanter dans des tissus cibles où elles augmentent localement l'expression de fibronectine, formant un site (prémétastatique) d'ancrage efficace pour les cellules tumorales migrantes [33]. D'autre part, ces facteurs sécrétés par les tumeurs primaires sont capables d'induire l'expression de protéines pro-inflammatoires et d'activer des voies de signalisation spécifiques dans certains tissus cibles mais pas dans d'autres, attirant et favorisant l'infiltration des constituants

(→) Voir la Synthèse de S. Hubert et J.P. Abastado, page 378 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de S. Hubert et J.P. Abastado, page 378 de ce numéro

cellulaires de la niche prémétastatique en provenance de la moelle osseuse [34]. Ce phénomène explique au moins en partie la sélectivité tissulaire des métastases. Plusieurs études suggèrent que les agrégats de cellules myéloïdes dans les niches prémétastatiques modifient localement, en collaboration avec les cellules stromales avoisinantes, la perméabilité vasculaire et la matrice extracellulaire, et produisent cytokines, chimiokines et facteurs de croissance, ce qui crée un environnement très propice à l'établissement de métastases [17, 21, 50]. Une fois les premières cellules tumorales implantées, celles-ci modifient plus encore leur niche métastatique de façon similaire à ce qui a été décrit précédemment pour les tumeurs primaires, accentuant l'environnement favorable à leur croissance [17].

### Conclusion

Notre compréhension de l'influence du microenvironnement sur la progression tumorale et le développement de résistances aux thérapies anticancéreuses traditionnelles nous oblige à intégrer ces données à celles qui sont issues de l'analyse des altérations génétiques intrinsèques des cellules tumorales, afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces. Le traitement de patients atteints de métastases osseuses par le denosumab<sup>1</sup> qui, en ciblant le microenvironnement osseux, augmente leur chance de survie, illustre ce point [35]. Cependant, cette caractérisation promet d'être ardue en raison de la multitude de microenvironnements tumoraux spécifiques, qui évoluent de manière dynamique dans le temps et diffèrent selon les types de tumeur et vraisemblablement selon les patients concernés. Il est de plus très probable que nous n'ayons aujourd'hui qu'une vue très simplifiée de la nature et des conséquences des interactions des cellules tumorales et de leur environnement. Un grand nombre d'études ont révélé l'importance des cellules hématopoïétiques, fibroblastiques et endothéliales, mais il est possible que l'implication moins évidente aujourd'hui d'autres types de cellules stromales puisse être mise à jour. Des altérations génétiques ciblées dans les ostéoblastes (cellules fabriquant l'os) ont ainsi été décrites ; celles-ci peuvent, de manière surprenante, conduire à une leucémie chez la souris [36]. Nos travaux non publiés démontrent par ailleurs que le microenvironnement osseux est capable d'influencer à distance la progression et la dissémination de tumeurs

<sup>1</sup> Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG2 humain dirigé contre RANKL. Il empêche le développement et l'activation des ostéoclastes et peut être utilisé pour réduire le risque de fracture chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose.



mammaires. Enfin, il est possible que le microenvironnement tumoral puisse induire des modifications génétiques et épigénétiques dans les cellules tumorales [37, 38]. Ces exemples illustrent la complexité et la diversité des modes d'action du microenvironnement tumoral en cancérologie. Ils soulignent également le fait que son étude constitue un défi à la fois important et excitant. ♦

## SUMMARY

### Emerging notions about the microenvironmental control of tumor growth and dissemination

In spite of a good understanding of the cellular and molecular mechanisms responsible for neoplastic transformation, most cancer therapies remain partially effective and transient. Recent studies established the importance of the tumor microenvironment in tumor growth and dissemination, and in the resistance to antitumor therapies. This review summarizes our current knowledge of the local and systemic effects, sometimes surprising, which result from interactions between neoplastic cancer cells and their microenvironment. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Smith C. Cancer shows strength through diversity. *Nature* 2013 ; 499 : 505-8.
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 309-22.
- Swartz MA, Iida N, Roberts EW, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 2473-80.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989 ; 8 : 98-101.
- Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol* 1982 ; 99 : 31-68.
- Folkman, J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1974 ; 19 : 331-58.
- Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012 ; 196 : 395-406.
- Semenza GL. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis. *Oncogene* 2013 ; 32 : 4057-63.
- Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression. *Oncogene* 2012 ; 31 : 4499-508.
- De Bock K, Cauwenberghs S, Carmeliet P. Vessel abnormalization: another hallmark of cancer? Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev* 2011 ; 21 : 73-9.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002 ; 420 : 860-7.
- Shields JD, Kourtis IC, Tomei AA, et al. Induction of lymphoidlike stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21. *Science* 2010 ; 328 : 749-52.
- Rattigan YI, Patel BB, Ackerstaff E, et al. Lactate is a mediator of metabolic cooperation between stromal carcinoma associated fibroblasts and glycolytic tumor cells in the tumor microenvironment. *Exp Cell Res* 2012 ; 318 : 326-35.
- Levental KR, Yu H, Kass L et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009 ; 139 : 891-906.
- Chou J, Lin JH, Brenot A, et al. GATA3 suppresses metastasis and modulates the tumour microenvironment by regulating microRNA-29b expression. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 201-13.
- Chou J, Provot S, Werb Z. GATA3 in development and cancer differentiation: cells GATA have it! *J Cell Physiol* 2010 ; 222 : 42-9.
- Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 285-93.
- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011 ; 473 : 298-307.
- Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 211-7.
- Guerra C, Collado M, Navas C, et al. Pancreatitis-induced inflammation contributes to pancreatic cancer by inhibiting oncogene-induced senescence. *Cancer Cell* 2011 ; 19 : 728-39.
- Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011 ; 331 : 1559-64.
- Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3.
- Chen Q, Zhang XH, Massague J. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell* 2011 ; 20 : 538-49.
- Shree T, Olson OC, Elie BT, et al. Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 2465-79.
- Bochet L, Meulle A, Imbert S, et al. Cancer-associated adipocytes promotes breast tumor radioresistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 ; 411 : 102-6.
- Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti, MP. Power surge: supporting cells "fuel" cancer cell mitochondria. *Cell Metab* 2012 ; 15 : 4-5.
- Ruffell B, DeNardo DG, Affara, NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010 ; 21 : 3-10.
- Stover DG, Bierie B, Moses HL. A delicate balance: TGF-beta and the tumor microenvironment. *J Cell Biochem* 2007 ; 101 : 851-61.
- Cooke VG, LeBleu VS, Keskin D, et al. Pericyte depletion results in hypoxia-associated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 66-81.
- Zhang XH, Jin X, Malladi S, et al. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell* 2013 ; 154 : 1060-73.
- McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, et al. Systemic endocrine instigation of indolent tumor growth requires osteopontin. *Cell* 2008 ; 133 : 994-1005.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011 ; 20 : 576-90.
- Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005 ; 438 : 820-7.
- Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 1369-75.
- Dougall WC. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 326-35.
- Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature* 2010 ; 464 : 852-7.
- Hamm CA, Stevens JW, Xie H, et al. Microenvironment alters epigenetic and gene expression profiles in Swarm rat chondrosarcoma tumors. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 471.
- Unger M, Weaver VM. The tissue microenvironment as an epigenetic tumor modifier. *Methods Mol Biol* 2003 ; 223 : 315-47.
- Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral : matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 359-65.
- Le Guellec S, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Microenvironnement tumoral : la vision du pathologiste. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 372-7.
- Albregues J, Meneguzzi G, Gaggioli C. L'invasion des cellules tumorales : quand les fibroblastes s'en mêlent. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 391-7.
- Laurent V, Nieto L, Philippe Valet P, Muller C. Tissu adipeux et cancer : une association à haut risque. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 398-404.
- Bruchard M, Ghiringhelli F. Microenvironnement tumoral : cellules régulatrices et cytokines immunosuppressives. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 429-35.
- Galon J, Bindea G, Mlecnik B, et al. Microenvironnement immunitaire et cancer : intérêt de l'Immunoscore pour prédire l'évolution clinique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 439-44.
- Buache E, Rio MC. Le stroma tumoral, un terrain fertile pour la cellule cancéreuse. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 385-90.
- Azzi S, Gavard J. Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 408-14.
- Razungles J, Cavailles V, Jalaoui S, Teysier C. L'effet Warburg. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1026-33.
- borriello L, DeClerck YA. Le microenvironnement tumoral et la résistance thérapeutique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 445-51.
- Fellous FA. Les exosomes du stroma permettent au cellules cancéreuses de s'auto-activer. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 405-7.
- Hubert S, Abastado JP. Les étapes précoces du processus métastatique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 378-84.

## TIRÉS À PART

S. Provot