

La neurogenèse du cancer

Claire Magnon

UMR1274 (Équipe cancer et microenvironnement-Inserm-CEA), Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire, Institut de biologie François Jacob, Direction de la recherche fondamentale, 18 route du panorama, 92265 Fontenay-aux-Roses, France.
claire.magnon@inserm.fr

► En 2013, nous avons montré pour la première fois que les tumeurs cancéreuses de la prostate sont infiltrées par des fibres nerveuses provenant de l'excroissance d'axones adrénergiques et cholinergiques du système nerveux autonome qui préexistent dans l'organe où la tumeur se développe [1-3] (→).

(→) Voir la Nouvelle de C. Magnon, m/s n° 8-9, août-septembre 2013, page 699

Les fibres nerveuses adrénergiques contrôlent l'initiation tumorale, alors que les fibres nerveuses cholinergiques régulent la dissémination des cellules cancéreuses. Ces deux composantes du système nerveux autonome jouent ainsi des rôles complémentaires favorisant le développement tumoral. Depuis, de nombreuses études ont confirmé nos résultats en montrant que ce processus d'excroissance axonale concerne différents types de tumeurs cancéreuses, telles que les tumeurs du sein, du poumon, de la peau, de l'estomac et du pancréas [4-9]. Ces études définissent les fibres nerveuses comme un nouveau composant du microenvironnement tumoral, au même titre que les cellules immunitaires ou endothéliales. Plus récemment, l'implication de neurones cérébraux glutamatergiques dans le développement des gliomes de haut grade et dans le développement des métastases cérébrales du cancer du sein a été rapportée [10-12].

En 2019, nous avons montré que le réseau neuronal adrénergique intratumoral peut également provenir de la différenciation de progéniteurs neuronaux grâce à un processus de neurogenèse [13]. Dans le système nerveux central, la neurogenèse désigne la formation de neurones fonctionnels à partir de cellules souches et de

progéniteurs neuronaux issus de deux zones neurogéniques du cerveau : la zone sous-ventriculaire (ZSV) et le gyrus denté [14]. L'analyse d'une cohorte de patients atteints d'une hyperplasie bénigne ou d'un cancer (de haut grade ou de bas grade) de la prostate a révélé que les tumeurs cancéreuses primaires de haut grade sont infiltrées par des cellules stromales exprimant des marqueurs de progéniteurs neuronaux du système nerveux central (doublecortine, DCX, et *polysialylated-neural cell adhesion molecule*, PSA-NCAM), et dont le nombre est associé à l'agressivité et au caractère invasif du cancer. Les résultats de l'étude d'un modèle murin transgénique du cancer de la prostate (Hi-Myc), dans lequel les cellules DCX⁺ ont été génétiquement marquées par la protéine fluorescente EYFP (*enhanced yellow fluorescent protein*), suggèrent que les cellules Lin⁻ DCX:EYFP⁺ purifiées à partir du microenvironnement tumoral ont un profil transcriptomique similaire à celui des cellules progénitrices neuronales de la ZSV, qui est caractérisé notamment par l'expression de PSA-NCAM, CD24, et de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*). Une fois mises en culture, ces cellules stromales se différencient en neurones, suggérant la présence de progéniteurs neuronaux au sein du microenvironnement tumoral. Au cours de notre étude chez la souris, nous avons également observé que le nombre de progéniteurs neuronaux issus d'une sous-population de cellules Lin⁻ DCX:EYFP⁺ de la ZSV décroissait de façon cyclique au cours du développement tumoral. En parallèle, une sous-

population de cellules Lin⁻ DCX:EYFP⁺ du microenvironnement tumoral, phénotypiquement similaire à la sous-population cérébrale de cellules Lin⁻ DCX:EYFP⁺, s'accroissait au cours du développement de la tumeur cancéreuse. Cela suggérerait que cette sous-population cérébrale Lin⁻ DCX:EYFP⁺ pouvait migrer du cerveau vers la tumeur. Nous avons alors marqué les cellules souches et les progéniteurs neuronaux de la ZSV du cerveau grâce à une injection locale, après repérage stéréotaxique, d'un vecteur lentiviral permettant d'exprimer la protéine fluorescente tdTomato dans les cellules transduites, et avons pu détecter des cellules Lin⁻ tdTomato⁺ dans le sang circulant et dans le microenvironnement tumoral par cytométrie de flux. Nous avons également montré, par une technique d'immunofluorescence, que la barrière hémato-encéphalique (BHE) de la ZSV d'animaux cancéreux était perméabilisée, contrairement à la BHE d'animaux ne développant pas de tumeur cancéreuse. Ces résultats indiquent qu'une sous-population de progéniteurs neuronaux quitte la ZSV en traversant une BHE localement perméabilisée, pour gagner la circulation sanguine et migrer jusqu'à la tumeur primaire. Dans les tissus tumoraux, ces progéniteurs se différencient en neurones adrénergiques, qui participent aux premières étapes du développement tumoral. L'ablation, systémique ou localisée dans la ZSV, des cellules DCX⁺ enraye la formation des tumeurs, alors que l'enrichissement du microenvironnement tumoral par transplantation orthotopique² de cellules Lin⁻ DCX:EYFP⁺

¹ Les cellules Lin⁻ correspondent à des cellules CD45⁻ CD326⁻ CD49f⁺ TER119⁻ CD31⁻.

² Désigne la transplantation d'un organe (ou de cellules) à son (leur) emplacement anatomique normal.

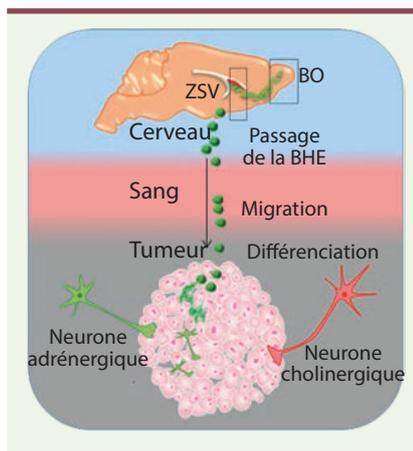


Figure 1. La neurogenèse du cancer. Grâce à des modèles murins transgéniques du cancer de la prostate (Hi-MYC) et du cancer du sein (PyMT), nous avons pu mettre en évidence la migration de cellules progénitrices $\text{Lin}^- \text{DCX}^+$ (cellules vertes) de la zone sous-ventriculaire (ZSV) du cerveau vers la tumeur après perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et passage dans la circulation sanguine. Ces cellules progénitrices infiltrèrent les tissus tumoraux et s'y différencient en neurones adrénériques pour promouvoir les premières étapes du développement tumoral. Physiologiquement, chez les rongeurs, des progéniteurs neuronaux migrent de la ZSV jusqu'aux bulbes olfactifs (BO) pour s'y différencier en interneurons.

promeut les premières étapes de la formation d'une tumeur cancéreuse et sa croissance. Cette étude a été étendue au cancer du sein et aux nodules tumoraux métastatiques, suggérant que tout tissu cancéreux en développement a la capacité d'attirer des progéniteurs neuronaux originaires du système nerveux central [13] (Figure 1).

Cette étude révèle un nouveau type de dialogue entre tumeur périphérique et cerveau, par lequel les tissus tumoraux recrutent des cellules progénitrices neuronales de la ZSV du cerveau afin de promouvoir leur développement et leur progression [13]. Une telle relation à distance, qui implique le détournement des cellules d'un organe sain au profit de la tumeur localisée dans un autre organe, n'est pas un phénomène

unique en cancérologie. Les tumeurs du poumon, par exemple, ont la capacité d'agir à distance sur la moelle osseuse afin qu'elle produise et libère dans la circulation sanguine une sous-population de granulocytes neutrophiles qui infiltrèrent le microenvironnement tumoral pour y exercer une activité pro-tumorale [15]. Par ailleurs, le cerveau est connu pour contrôler de nombreuses fonctions physiologiques grâce au système nerveux autonome. Le cerveau reçoit et intègre des signaux environnementaux et des signaux provenant des tissus périphériques, et exerce en retour un contrôle sur les organes, notamment par l'intermédiaire du système nerveux autonome. Par exemple, en réponse à la leptine (une hormone qui contrôle la satiété et le développement de réservoirs adipeux), le cerveau promeut le développement du tissu osseux en agissant sur l'activité des ostéoblastes grâce au réseau neuronal adrénérique du système nerveux autonome [16]. L'intestin et son microbiote fournissent un autre exemple de dialogue complexe entre le cerveau et un organe périphérique [17]. Le cerveau reçoit notamment des signaux provenant de cellules neuroendocrines de l'intestin, en particulier *via* l'activation des fibres sensitives du nerf vague, et envoie en retour des signaux à l'intestin *via* le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) ou grâce à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Une perturbation de ce contrôle bidirectionnel entre le cerveau et l'intestin peut entraîner le développement de maladies inflammatoires intestinales. De façon similaire, il existe un contrôle bidirectionnel entre le cerveau et la tumeur cancéreuse. En particulier, certaines perturbations de l'environnement (variations de l'exposition à la lumière ou du régime alimentaire, troubles du sommeil, stress prolongé) peuvent agir sur certains réseaux neuronaux du cerveau et altérer le microenvironnement tumoral au bénéfice des cellules cancéreuses. À titre d'exemple, l'activation des voies

de signalisation adrénérique *via* l'axe sympatho-surrénalien, induite par des conditions expérimentales de stress dans des modèles murins, favorise le développement tumoral et le processus métastatique [3]. Le développement cancéreux peut également être soutenu par l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, et la sécrétion de corticoïdes qui en découle, dans certaines conditions de stress [18]. Réciproquement, une tumeur peut perturber le fonctionnement de certains réseaux neuronaux du cerveau, entraînant des troubles du sommeil et un dérèglement de l'horloge biologique.

Notre étude vient à l'appui du concept selon lequel le cancer est une maladie systémique impliquant des interactions complexes entre la tumeur et l'hôte. Afin de construire un microenvironnement dédié à sa croissance et à sa dissémination, la tumeur cancéreuse instaure non seulement un dialogue de proximité avec les fibres nerveuses présentes dans l'organe où elle se développe, mais également un dialogue à distance avec le cerveau afin d'attirer des progéniteurs neuronaux nécessaires à la neurogenèse tumorale. Nos résultats ouvrent un nouveau champ d'étude des mécanismes du cancer et de recherche de thérapies ciblées. ♦

How tumors partner with the brain?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Magnon C, Hall SJ, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013 ; 341 : 1236361.
2. Dobrenis K, Gauthier L R, Barroca V, Magnon C. Granulocyte colony-stimulating factor off-target effect on nerve outgrowth promotes prostate cancer development. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : 982-8.
3. Magnon C. Le système nerveux autonome : un nouveau composant du microenvironnement tumoral. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 699-701.
4. Zhao CM, Hayakawa Y, Kodama Y, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 250ra115.
5. Pundavela J, Roselli S, Faulkner S, et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol* 2015 ; 9 : 1626-35.

RÉFÉRENCES

- Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 2015 ; 16 : 400-12.
- Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling. *Cancer Cell* 2017 ; 31 : 21-34.
- Stopczynski RE, Normolle DP, Hartman DJ, et al. Neuroplastic changes occur early in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 1718-27.
- Shao JX, Wang B, Yao YN, et al. Autonomic nervous infiltration positively correlates with pathological risk grading and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* 2016 ; 7 : 588-98.
- Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 2019 ; 573 : 532-8.
- Zeng Q, Michael IP, Zhang P, et al. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. *Nature* 2019 ; 573 : 526-31.
- Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 2019 ; 573 : 539-45.
- Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V, et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature* 2019 ; 569 : 672-8.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011 ; 70 : 687-702.
- Engblom C, Pfirschke C, Zilionis R, et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting Siglec^F^{high} neutrophils. *Science* 2017 ; 358 : doi:10.1126/science.aal5081.
- Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002 ; 111 : 305-17.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 6 : 306-14.
- Obradovic MMS, Hamelin B, Manevski N, et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis. *Nature* 2019 ; 567 : 540-4.

NOUVELLE

La méthylation des ARNm, une nouvelle modalité de régulation de la présentation croisée des antigènes de cellules tumorales

Marine Gros, Marianne Burbage

Inserm U932, section recherche, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

marine.gros@curie.fr

marianne.burbage@curie.fr

Réponses anti-tumorales et stratégies actuelles d'immunothérapie

Si elle repose sur des intuitions scientifiques anciennes, l'immunothérapie s'impose depuis une dizaine d'années comme un changement majeur de paradigme dans le traitement des cancers. Contrairement aux approches de radiothérapie et chimiothérapie traditionnellement employées, elle ne repose pas sur la destruction directe des cellules cancéreuses, mais sur la potentialisation des réponses immunitaires dirigées contre la tumeur. Un nombre important de médicaments immunothérapeutiques actuellement mis sur le marché vise à lever les « freins moléculaires » (« checkpoints » PD-1, PD-L1 ou CTLA-4) exercés par les tumeurs sur les lymphocytes T CD8⁺, et à restaurer ainsi la capacité cytotoxique de ces

cellules effectrices de l'immunité [1] (→). L'acquisition des propriétés anti-tumorales de ces lymphocytes résulte de la reconnaissance, à la surface des cellules dendritiques (*dendritic cells*, DC), d'un complexe moléculaire constitué de peptides antigéniques enchâssés dans des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Dans le cas d'antigènes tumoraux, d'origine exogène puisqu'issus des cellules cancéreuses, la formation d'un tel complexe découle d'un processus intracellulaire fondamental, appelé présentation croisée¹, spécifique d'une sous-population

(→) Voir la Synthèse de M. Dubois et al., m/s n° 12, décembre 2019, page 937

de cellules dendritiques, les cellules cDC1 (*conventional type 1 dendritic cells*).

La présentation croisée de l'antigène comme support de l'immunité anti-tumorale

L'utilisation de souris dépourvues de cDC1 ou porteuses de cDC1 incapables de réaliser la présentation croisée des antigènes a démontré l'importance de ces cellules dans l'initiation de réponses anti-tumorales protectrices [2, 3]. Dans cette sous-population spécialisée de cellules dendritiques, la présentation croisée s'effectue exclusivement selon la voie intracellulaire dite « cytosolique » [4] : à la suite de leur endocytose, les antigènes tumoraux internalisés sont exportés dans le cytosol où ils sont dégradés par le protéasome. Les peptides ainsi générés sont ensuite importés dans différents compartiments

¹ La présentation croisée (*cross-presentation*) désigne une voie d'apprêtement (*processing*) des antigènes internalisés, propre aux cellules dendritiques, qui permet leur dégradation, leur transport, et leur assemblage avec les molécules du CMH-I.