

Contrôle du métabolisme des macrophages associés à la tumeur par la voie du récepteur du CSF-1

Une opportunité pour rétablir la chimio-sensibilité des cancers colorectaux au 5-fluorouracile ?

Cristina Gonzalez Prieto^{1,2}, Marie Malier¹, Arnaud Millet¹

¹Institut pour l'avancée des biosciences, Équipe mécanobiologie, immunité et cancer, Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France.

²Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Grenoble INP, IRIG, SyMMES/CREAB, Grenoble, France. arnaud.millet@inserm.fr

> CSF-1 (ou *macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) est un facteur de croissance qui contrôle la différenciation et la survie des macrophages. Les cellules myéloïdes de la lignée monocyttaire possèdent à leur surface un récepteur de cette protéine, CSF1-R, auquel se lie également l'interleukine-34 [1]. L'interaction entre CSF-1 et son récepteur permet la transactivation de dimères du récepteur, puis leur phosphorylation, conduisant à l'activation de multiples voies de signalisation impliquées dans la survie, la prolifération, la différenciation et la chimiotaxie des monocytes/macrophages. La voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – AKT (protéine kinase B) semble avoir un rôle prédominant dans la survie, MEK (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*) et PI3K dans la prolifération, ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) 1/2 dans la différenciation, et PI3K et WASP (*Wiskott–Aldrich syndrome protein*) dans la chimiotaxie [1]. La signalisation par CSF-1/CSF-1R a fait l'objet de beaucoup d'attention dans l'étude de la communication pathologique qui s'installe entre les macrophages et les cellules cancéreuses dans le microenvironnement tumoral. De nombreuses stratégies thérapeutiques ciblant cette signalisation, que ce soit à l'aide d'anticorps bloquants ou d'inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinases, ont été évaluées dans des modèles tumoraux chez l'animal [2]. Ces recherches ont notamment permis de montrer l'impor-

tance du rôle des macrophages dans le microenvironnement tumoral dans des modèles murins, en supprimant cette population de cellules immunitaires ou en la reprogrammant [3, 4]. Cependant, les essais thérapeutiques fondés sur une telle stratégie chez l'homme ont été jusqu'à présent décevants [5, 6]. Il convient donc de tenter de comprendre les mécanismes en jeu dans le ciblage de CSF1-R chez l'homme, et notamment de préciser les différences entre les macrophages murins et humains.

Rôle de la signalisation par CSF-1/CSF-1R dans la reprogrammation métabolique des macrophages humains

Jusqu'à récemment, l'implication de CSF-1 dans la biologie du macrophage était principalement centrée sur sa capacité à induire la différenciation des monocytes et leur survie. Néanmoins, nous avons observé que les macrophages, une fois différenciés, ne nécessitent plus d'apport extérieur de CSF-1, probablement du fait d'une sécrétion autocrine de ce facteur. Étonnamment, le blocage de l'activation du CSF-1R dans des macrophages humains ne s'accompagnait pas d'une induction de la mort cellulaire, soulevant la question du rôle de cette voie de signalisation dans leur fonctionnement. Par une approche transcriptomique, nous avons pu montrer que l'une des principales conséquences du blocage de CSF-1R dans des macrophages

matures est l'inhibition de la synthèse du cholestérol sous le contrôle du facteur de transcription SREBP-2 (*sterol regulatory element binding transcription factor 2*), dont la synthèse et l'activité sont sous la dépendance de la signalisation par CSF-1R [7] (Figure 1). Outre son rôle dans la composition et les propriétés biophysiques des membranes cellulaires, le cholestérol a été impliqué dans la communication entre les macrophages et les cellules cancéreuses. En effet, l'efflux de cholestérol provenant du macrophage est capable d'induire la synthèse et la sécrétion, par les cellules cancéreuses, d'acide hyaluronique qui, en retour, active la voie dépendante de STAT6 dans le macrophage, lui conférant un phénotype protumoral [8]. Dans notre travail, nous avons pu mettre en évidence que cet efflux de cholestérol peut être contre-carré par l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de CSF-1R (l'edicotinib), sans moduler l'expression des protéines responsables de l'efflux, mais en diminuant la réserve cellulaire de cholestérol disponible pour cet efflux [7]. Nous avons recherché les conséquences d'un blocage de la signalisation par CSF-1/CSF-1R dans un environnement pauvre en oxygène (hypoxique), proche de l'environnement tumoral réel. Nous avons ainsi mis en évidence l'existence d'une synthèse d'acides gras sous la dépendance du facteur de transcription SREBP-1 (principalement), qui est lui-même sous

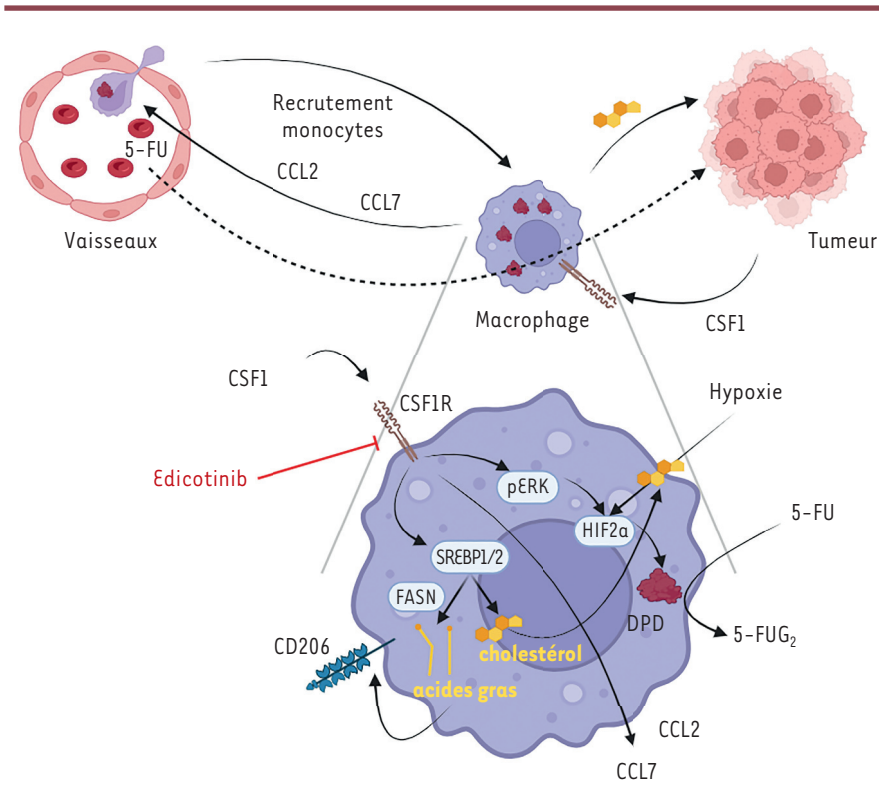


Figure 1. Représentation schématique des conséquences du ciblage de la voie de signalisation par CSF-1R dans les macrophages humains en utilisant un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de ce récepteur (edicotinib). Ces conséquences comprennent : 1) l'inhibition du métabolisme du cholestérol, des acides gras impliqués dans la communication des macrophages avec les cellules cancéreuses et l'orientation phénotypique anti-inflammatoire, 2) l'inhibition du recrutement de nouveaux monocytes impliquant CCL(C-C motif chemokine ligand)2 et CCL7, et 3) la modulation de la réponse à l'hypoxie sous contrôle de HIF-2 α (hypoxia-inducible factor 2 α), entraînant l'inhibition de l'expression de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme responsable, par sa production en excès, de la résistance tumorale au 5-fluorouracile (5-FU) impliquant les macrophages (Figure réalisée avec l'outil logiciel BioRender).

la dépendance de la signalisation par CSF-1R. En effet, le blocage de ce récepteur diminue l'expression, dépendante de SREBP-1, de l'enzyme acide gras synthase (*fatty acid synthase*, FASN), qui contrôle la synthèse de certains acides gras induisant une polarisation des macrophages de type M2¹ favorisant la tumeur. Ce résultat illustre le lien entre l'orientation phénotypique des macrophages et leur métabolisme, que l'on peut reprogrammer en ciblant la signalisation par CSF-1R [7].

Opportunité pour le ciblage de la chimiorésistance au 5-fluorouracile induite par les macrophages

Nous avons constaté que le blocage de la signalisation par CSF1-R interfère avec l'expression de certains gènes impliqués dans la réponse des macrophages à une hypoxie, dont le gène *EPAS1* (*endothelial PAS domain protein 1*), qui code le fac-

teur de transcription HIF-2 α (*hypoxia-inducible factor 2 α*). Cette déstabilisation de HIF-2 α , liée à l'inhibition de la phosphorylation de ERK1/2, nous a permis d'explorer les conséquences fonctionnelles de la reprogrammation induite par le blocage de la signalisation par CSF1-R. Nous avons précédemment découvert que les macrophages humains hypoxiques synthétisent de grandes quantités de dihydropyrimidine déshydrogénase sous l'action d'un complexe de « capping » de l'ARNm² présent uniquement en situation d'hypoxie, et qui comprend HIF-2 α (indépendamment de son rôle de facteur de transcription) [9]. Nous avons pu montrer que l'expression accrue de cette enzyme dans les macrophages hypoxiques conduit, dans les cancers colorectaux, à une résistance au 5-fluorouracile³ [10, 11] (→).

(→) Voir la Nouvelle de M. Malier et al., m/s n° 3, mars 2022, page 243

À présent, nous montrons que le ciblage de CSF-1R est une stratégie potentielle pour récupérer la sensibilité des cancers colorectaux à cet anti-cancéreux [7].


Reprogrammation métabolique et communication entre macrophages et cellules tumorales

Cette stratégie de ciblage d'une voie de signalisation impliquée dans le métabolisme des macrophages tumoraux posait toutefois la question de son efficacité s'il existe un recrutement continu de nouveaux monocytes/macrophages pouvant contribuer à la résistance au 5-fluorouracile. Or, nous avons découvert que la sécrétion, par les macrophages, des chimiokines CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2) et CCL7 impliquées dans le recrutement de nouveaux monocytes, est aussi sous la dépendance de la signalisation par CSF-1R (Figure 1). L'excellente tolérance des inhibiteurs de CSF-1R chez l'homme ouvre donc la perspective d'utiliser ces molécules en accompagnement du 5-fluorouracile pour pré-

¹ La polarisation macrophagique désigne l'orientation prise par la cellule monocyttaire se transformant en cellule macrophagique, vers une cellule macrophagique agressive (M1) ou réparatrice (M2), au cours du processus inflammatoire.

² Modification post-transcriptionnelle où une coiffe méthylée est ajoutée à l'extrémité 5' de l'ARN messenger.

³ L'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase dégrade le 5-fluorouracile, qui est une fluoropyrimidine.

venir la résistance des cancers digestifs à cette chimiothérapie. 

Control of tumor-associated macrophage metabolism by the CSF1R pathway: an opportunity to restore chemosensitivity to 5-Fluorouracil in colorectal cancers?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Stanley ER, Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. *Cold Spring Harb Perspect Bio* 2014 ; 6 : a021857.
2. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2017 ; 5 : 53.
3. Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1264-72.
4. Olson OC, Kim H, Quail DF, et al. Tumor-associated macrophages suppress the cytotoxic activity of antimetabolic agents. *Cell Rep* 2017 ; 19 : 101-13.
5. Quail DF, Joyce JA. Molecular pathways: Deciphering mechanisms of resistance to macrophage-targeted therapies. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 876-84.
6. Barry ST, Gabrilovich DI, Sansom OJ, et al. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells. *Nat Rev Cancer* 2023 ; 23 : 216-37.
7. Gharzeddine K, Prieto CG, Malier M, et al. Metabolic reprogramming of hypoxic tumor-associated macrophages through CSF-1R targeting favors treatment efficiency in colorectal cancers. *J Immunother Cancer* 2024 ; 12 : e009602.
8. Goossens P, Rodriguez-Vita J, Etzerodt A, et al. Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression. *Cell Metab* 2019 ; 29 : 1376-89.e4.
9. Uniacke J, Holterman CE, Lachance G, et al. An oxygen-regulated switch in the protein synthesis machinery. *Nature* 2012 ; 486 : 126-9.
10. Malier M, Gharzeddine K, Laverriere M-H, et al. Hypoxia drives dihydropyrimidine dehydrogenase expression in macrophages and confers chemoresistance in colorectal cancer. *Cancer Res* 2021 ; 81 : 5963-76.
11. Malier M, Gharzeddine K, Laverriere MH, et al. Les macrophages associés à la tumeur : de nouvelles cibles pour contrecarrer la chimiorésistance au 5-fluorouracile dans les cancers colorectaux ? *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 243-5.