

AACR 2017 : l'EMT est-elle vraiment nécessaire à la formation de métastases ?

AACR 2017: Is EMT really Necessary for Metastases Formation?

D. Grazziotin-Soares · J.-P. Lotz

© Lavoisier SAS 2017

La transition épithéliomésenchymateuse (EMT) a été pendant longtemps associée à la dissémination métastatique. Une activation anormale de ce processus, dont la fonction physiologique est indispensable lors du développement embryonnaire, serait en effet un acteur clé de la cascade métastatique. Au sein de la tumeur, la conversion des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses permet en outre aux cellules tumorales d'envahir les tissus adjacents et d'atteindre la circulation. Parmi les cellules disséminées, seules quelques-unes, qui présentent une plasticité importante, sont capables de franchir et de s'adapter aux différents microenvironnements auxquels elles sont exposées. Ces cellules peuvent parvenir à coloniser et proliférer dans des organes secondaires. En raison du caractère réversible de l'EMT, les cellules métastatiques ayant survécu acquièrent de nouveau un phénotype épithélial dans leur nouvel environnement.

Récemment, il a été montré que l'EMT ne serait, en réalité, pas nécessaire à la formation de métastases. Dans un travail publié dans la revue *Nature* [1], des modèles animaux de cancer du sein capables de former des métastases pulmonaires ont été utilisés pour monitorer le processus EMT in vivo. Les souris ont été générées de telle manière que leurs cellules expriment la *Cre recombinase* sous le contrôle du promoteur

du gène codant pour la protéine Fsp1 (*fibroblast-specific protein*), gène activé précocement lors de l'EMT. L'expression de la *Cre recombinase* est alors utilisée pour déléter, en agissant sur les sites lox, le gène codant pour la RFP (*red fluorescent protein*). Ce gène est situé au niveau du locus *Rosa26*, lui-même porteur des séquences lox-RFP-STOP-lox-GFP. Cette délétion permet alors l'expression du gène codant pour la GFP (*green fluorescent protein*) qui sert de traceur irréversible pour identifier les cellules qui ont subi l'EMT. Les cellules qui ont activé ce processus fluorescent désormais dans le vert alors qu'antérieurement, elles fluoresçaient dans le rouge (RFP+ → GFP+). De manière inattendue, ce modèle a permis de montrer que les lésions métastatiques observées chez ces souris étaient RFP+, indiquant que les cellules qui les composent n'ont jamais exprimé Fsp1 et donc subi l'EMT. Afin de confirmer ces résultats et s'assurer que l'EMT n'a pas été activé en l'absence d'expression de Fsp1, les auteurs ont inhibé l'EMT en exprimant un micro-ARN, le miR-200, connu pour cibler l'expression des facteurs de transcription Snail1/2, Twist, Zeb1 et Zeb2. Encore une fois, cette expérience a montré que l'absence d'EMT n'empêchait pas la formation de métastases chez ces souris.

De façon très intéressante, dans le même travail, les chercheurs ont montré que l'EMT contribue à la chimiorésistance des cellules tumorales. Pour cela, ils ont injecté chez les souris un nombre équivalent de cellules RFP+ et GFP+. Puis, les souris ont été traitées par le cyclophosphamide. Après trois semaines de traitement, les poumons ont été prélevés et le ratio entre cellules RFP+/GFP+ présentes dans cet organe analysé par cytométrie en flux. Les poumons des souris non traitées présentaient majoritairement des cellules tumorales RFP+. À l'inverse, chez les souris traitées, plus de 60 % des cellules tumorales survivantes étaient GFP+. Ces cellules montraient également une expression accrue de plusieurs facteurs connus pour être impliqués dans les phénomènes de chimiorésistance (IL-6, périostine, Enpp2 et Pdgfr). Enfin, ces cellules, traitées par cyclophosphamide, exprimaient de nombreuses protéines impliquées dans le métabolisme des

D. Grazziotin-Soares (✉)

Alliance pour la recherche en cancérologie (Aprec),
service d'oncologie médicale, hôpital Tenon,
hôpitaux universitaires de l'Est-Parisien (AP-HP),
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : daniele.grazz@cancer-aprec.com

J.-P. Lotz (✉)

Alliance pour la recherche en cancérologie (Aprec),
service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire,
hôpital Tenon, institut universitaire de cancérologie,
université Pierre-et-Marie-Curie,
hôpitaux universitaires de l'Est-Parisien (AP-HP),
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : jean-pierre.lotz@aphp.fr

médicaments, telles que des transporteurs (Abcb1a, Abcb1b et Abcc1), des aldéhydes déshydrogénases (ALDH) et des cytochromes P450. Ces résultats indiquent que les cellules GFP+, qui ont donc subi une EMT, sont plus résistantes in vivo à la chimiothérapie.

Des données similaires ont été rapportées dans des modèles murins d'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) [2]. Dans cette étude, afin d'étudier le rôle de l'EMT dans le PDAC, des modèles murins porteurs de délétions de Snail ou de Twist ont été générés. Les auteurs ont ainsi montré que la suppression de l'EMT dans la tumeur primaire n'affectait pas la formation de PDAC invasif ainsi que la dissémination systémique ou la formation de métastases. À l'inverse, la suppression de l'EMT entraînait une augmentation de la prolifération des cellules cancéreuses accompagnée d'une surexpression des transporteurs nucléosidiques dans les tumeurs. Ce phénomène contribue à un accroissement de la sensibilité au traitement des cellules tumorales à la gemcitabine et, par voie de conséquence, à une augmentation de la survie globale des souris.

Ces deux études fournissent d'importants arguments montrant que l'inhibition de l'EMT ne bloque pas la formation des métastases. Elles suggèrent néanmoins que de nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être évaluées afin d'empêcher l'émergence de résistances aux médicaments anticancéreux liées à l'EMT. Ainsi, la combinaison de chimiothérapies conventionnelles avec des molécules capables de cibler et d'inhiber l'EMT pourrait agir en synergie pour combattre l'expansion des cellules tumorales (**P. Gupta, Forum : EMT and metastasis: it is necessary? AACR 2017**).

Références

1. Fischer KR, Durrans A, Lee S, et al (2015) Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 527:472–6
2. Zheng X, Carstens JL, Kim J, et al (2015) Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 527:525–30