



Publication dans la revue **Cancer research** - iBV Thierry Virolle

CANCER RESEARCH

(Publication en ligne le 04/05/2020)

Un « interrupteur moléculaire » convertit des cellules tumorales différenciées des glioblastomes en cellules souches cancéreuses agressives.

L'amélioration des traitements anti-cancéreux doit passer par une meilleure compréhension du maintien des cellules souches cancéreuses (CSC) au sein des tumeurs solides. En étudiant des échantillons de glioblastome humain, tumeur du cerveau particulièrement agressive, l'équipe du Dr Thierry Virolle, Directeur de recherche Inserm à l'institut de Biologie Valrose, a montré un enrichissement de cette population cellulaire agressive par la conversion de cellules tumorales différenciées en CSC. Cette étude a mis en évidence de nouvelles cibles moléculaires pour des stratégies de thérapie ciblée. Ces travaux viennent d'être publiés dans la revue *Cancer research*.

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales primitives infiltrantes de haut grade, les plus fréquentes chez l'adulte et particulièrement agressives ([grade IV de la classification de l'OMS](#)). Malgré la prise en charge thérapeutique, ces tumeurs sont incurables et la médiane de survie des patients est estimée à 14 mois. Cet échec des thérapies conventionnelles, en majorité basées sur la mort cellulaire, peut s'expliquer par la sélection et l'amplification d'une sous-population de cellules tumorales agressives et très résistantes, les cellules souches de gliome (GSC). Les GSC sont une sous-population de cellules tumorales agressives, possédant des propriétés de cellules souches (autorenouvellement, différenciation) et de résistance aux drogues. De part ces propriétés, les GSC sont responsables de l'initiation et de la progression tumorale ainsi que des récurrences, malheureusement systématiques pour cette pathologie. Le ciblage thérapeutique des GSC est donc un prérequis pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des glioblastomes. Dans ce contexte les études développées par l'équipe du Dr Thierry Virolle à l'institut de Biologie Valrose associant scientifiques et cliniciens du CHU de Nice, ont pour objectif une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le maintien des propriétés agressives des GSC ou leur engagement en cellules tumorales différenciées de faible malignité. A l'aide de tumeurs primitives fraîchement rééquies, cette équipe a démontré que des cellules tumorales différenciées d'une tumeur, au contact d'un environnement enrichi en EGF ou PDGFA, ont la capacité de se convertir en GSC agressives, en acquérant toutes les propriétés de ces cellules tumorales, c'est-à-dire une très forte prolifération clonale, une résistance accrue aux drogues et la capacité à infiltrer et proliférer dans un tissu cérébrale hôte ex vivo et in vivo. Cette étude a révélé que les bases moléculaires de cette conversion en cellules souches cancéreuses agressives, dépendent étroitement, sous le contrôle d'ERK activée, de la répression du miR-199a-3p et de l'induction concomitante du facteur de transcription EGR1. L'activation de ERK est déclenchée par l'activation des récepteurs EGF et PDGF. La surexpression du miR-199a-3p ainsi que l'inhibition

spécifique d'EGR1 ou d'ERK bloque cette conversion phénotypique et le développement tumorale in vivo. En conclusion cette étude a permis de révéler un « interrupteur moléculaire » permettant de déclencher la conversion de cellules tumorales différenciées peu agressives en cellules souches cancéreuses agressives, apportant une nouvelle vision de la dynamique cellulaire intra-tumorale. Cet « interrupteur moléculaire » constitue une cible intéressante pour de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-glioblastome.

Au sein de l'équipe Inserm de Thierry Virolle, ce travail a été réalisé plus particulièrement par Laurent Turchi, Fabien Almairac (service de Neurochirurgie du CHU de Nice), Fanny Burel Vandenbos (service d'anatomopathologie du CHU de Nice) et Thierry Virolle.

Titre:

ERK-mediated loss of miR-199a-3p and induction of EGR1 act as a "toggle switch" of GBM cell dedifferentiation into NANOG- and OCT4-positive cells.

Auteurs :

Fabien Almairac*, Laurent Turchi#, Nathalie Sakakini, David Nicolas Debruyne, Sarah Elkeurti, Elisabet Gjernes, Beatrice Polo, Laurence Bianchini, Denys Fontaine*, Philippe Paquis*, Herve Chneiweiss, Marie-Pierre Junier, Patrick Verrando, Fanny Burel- Vandenbos& and Thierry Virolle.

Université Côte D'Azur, CNRS, INSERM, Institut de Biologie Valrose (iBV), Nice.

* iBV et Service de Neurochirurgie, Hôpital Pasteur, CHU de Nice, 06107, France

iBV et DRCl, CHU de Nice, 06107, France

& iBV et Service d'Anatomopathologie, Hôpital Pasteur, CHU de Nice, Nice

Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, Institute for Research on Cancer and Aging (IRCAN), Nice

Sorbonne university, CNRS UMR8246, Inserm U1130, Neuroscience Paris Seine - IBPS; Team Glial Plasticity; Paris

Contacts

- Thierry Virolle, DR2 Inserm

[Cancer Stem Cell Plasticity and Functional Intra-tumor Heterogeneity](#)

Institut de Biologie Valrose (iBV)

Bâtiment Recherche » Sciences Naturelles, 4^{ème} niveau, UFR Sciences

06108 Nice Cedex 2

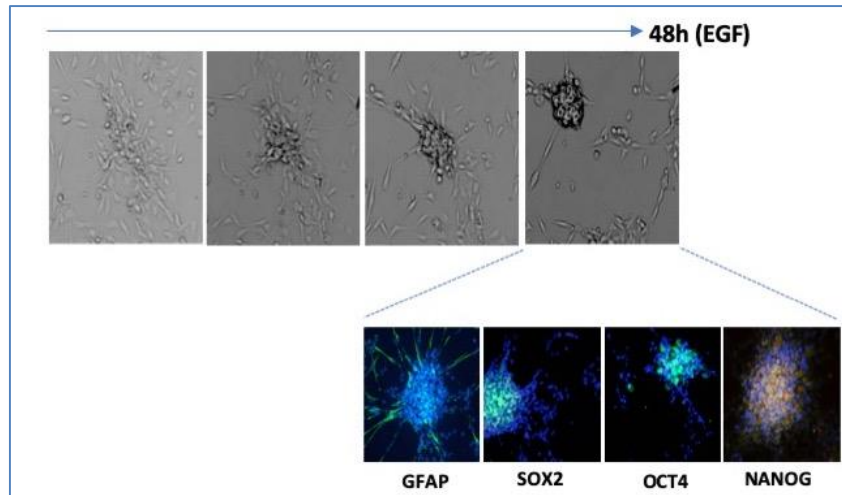
☎: 04 89 15 08 20 / 06 03 73 34 17

✉: Thierry.VIROLLE@univ-cotedazur.fr

🌐: <http://ibv.unice.fr/research-team/virolle/>

<http://www.sunrise-network.fr/>

- Dr Fabien Almairac, Neurochirurgien, Praticien hospitalier au CHU de Nice
almairac.f@chu-nice.fr
- Dr Laurent Turchi, ingénieur de Recherche en Biologie au CHU de Nice
turchi.l@chu-nice.fr
- Communication iBV : [Michel Bidet](#) 04 89 15 08 05



Bourgeoisement d'un sphéroïde de cellules souches cancéreuses à partir de cellules tumorales différenciées de glioblastome (cellules adhérentes), après 48 heures d'exposition à de l'EGF.

Les cellules différenciées adhérentes autour du bourgeon expriment le marqueur de différenciation astrocytaire GFAP alors que les cellules souches cancéreuses au centre du bourgeon ne l'expriment que faiblement mais expriment fortement les marqueurs de cellules souches SOX2, OCT4 et NANOG.