

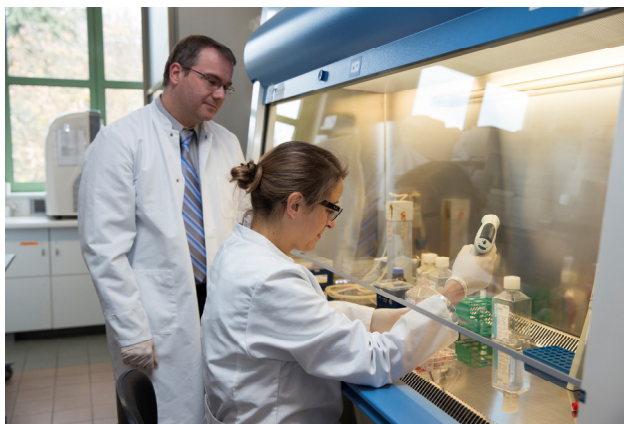


**Fondation
Cancer**

Info · Aide · Recherche

Projet « *Influence of hypoxia on colon cancer stem cells: relevance of epigenetics and metabolomics* »

Dr Elisabeth Letellier et Dr Serge Haan (Université du Luxembourg)



Le cancer du colon est le **3^{ième}** **cancer le plus fréquemment diagnostiqué** ainsi que la **2^{ième}** cause de mortalité dans les pays industrialisés.

Le développement du cancer du colon est caractérisé par l'accumulation d'altérations génétiques que l'on appelle la séquence adénocarcinome. En général la progression d'un épithélium normal passant par le stade d'adénome vers le développement du cancer du colon dure 10 à 15 ans en moyenne.

Le traitement de choix est la résection par chirurgie de la tumeur. Cependant, 40-50% des patients qui subissent une résection chirurgicale font une rechute et meurent de leur cancer. La cause primaire de mortalité est liée au développement de métastases que l'on trouve fréquemment dans le foie. Pourtant le cancer du colon est un cancer qui, diagnostiqué à temps, a de bonnes chances de guérison. En effet, mis en évidence précocement, il peut être guéri dans 9 cas sur 10 ; d'où la nécessité d'encourager les gens à la coloscopie qui permet de mettre en évidence très tôt dans le développement les malformations des cellules du colon. De plus, il est donc indispensable d'améliorer les méthodes diagnostiques afin d'identifier à l'aide de bio-marqueurs le développement d'une tumeur le plus tôt possible.

Malgré les efforts fournis ces dernières années, les étapes qui contribuent à l'initiation d'un cancer sont encore peu connues.

Deux modèles ont été proposés :

- le premier modèle, dénommé **stochastique**, prétend que chaque cellule peut potentiellement initier un cancer.
- Le deuxième modèle appelé le modèle **hiérarchique** ou modèle des cellules souches de cancer suggère que seule une petite fraction de toutes les cellules tumorales peut induire la formation d'une tumeur.

Ces deux modèles ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent coexister. Le modèle des **cellules souches cancéreuses** est très intéressant car il permet d'expliquer la récurrence des cancers du colon après des traitements de base tels que les chimiothérapies.

En effet, les cellules souches cancéreuses sont des cellules connues pour leur forte résistance contre ces traitements de base. De même leurs autres propriétés telle que leur capacité à se reproduire toutes seules, leur habilité à donner naissance à de multiples types de cellules et le fait de contribuer à l'initiation ainsi qu'à la progression du cancer font d'elles des candidats idéals pour de nouvelles thérapies contre le cancer du colon.

Dans une tumeur il existe des zones qui sont limitées en oxygène. Au cours de la progression du cancer, les cellules cancéreuses prolifèrent tellement rapidement que les nouveaux vaisseaux n'ont pas le temps de se former, ce qui accentue davantage encore le manque d'oxygène. De manière frappante ces régions pauvres en oxygène sont riches en cellules souches cancéreuses, suggérant que **l'hypoxie (manque d'oxygène)** peut influencer le comportement de ces cellules. Etant donné les propriétés de ces cellules ainsi que leur forte résistance aux traitements de base il est indispensable de mieux comprendre leur mécanisme d'action ainsi que de développer des stratégies en vue de les éradiquer. De plus les cellules souches cancéreuses initient le développement de la tumeur ; elles pourraient donc servir en tant que bio-marqueurs afin de rendre plus facile le diagnostic et par conséquent la prise en charge précoce du patient.

Dans notre projet, nous voulons déterminer comment le manque d'oxygène peut influencer les cellules souches cancéreuses. Pour cela, nous prenons en culture dans notre laboratoire des tumeurs du colon que nous obtenons directement du chirurgien après résection chirurgicale chez le patient. Cette collecte est rendue possible grâce à une étroite collaboration avec différents hôpitaux à travers le Luxembourg ainsi que les pathologues de la biobanque luxembourgeoise (IBBL).

Dans une 2^{ème} étape, nous enrichissons ces cultures en cellules souches cancéreuses. Dans un premier temps nous avons incubé ces cellules souches cancéreuses dans des milieux hypoxiques, donc réduit en apport d'oxygène. Nous avons pu observer une augmentation importante du nombre de cellules souches cancéreuses en milieu hypoxique, montrant que le manque d'oxygène est capable d'influencer leur comportement. De plus en hypoxie, ces cellules souches cancéreuses ont un potentiel d'initiation tumoral plus élevé et sont par conséquent plus agressives. Nous sommes maintenant en train d'analyser les différents mécanismes pouvant expliquer cette forte augmentation des cellules souches cancéreuses.

Ce travail va aider à comprendre comment les cellules souches cancéreuses sont régulées ainsi que de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à diminuer leur nombre. A long terme, nous pensons pouvoir réduire le taux de rechute du cancer du colon en développant des thérapies efficaces qui contrecarrent les effets des cellules souches cancéreuses.