

417 400 € pour analyser la communication intercellulaire dans le cancer de la peau

La Fondation Cancer soutient un projet de recherche du Prof. Dr Iris Behrmann, du Dr Stephanie Kreis et du Dr Geoffroy Walbrecq de la *Life Sciences Research Unit* de l'*Université du Luxembourg*. Leur projet de recherche intitulé *The role of the secretome in melanoma progression* a pour but d'investiguer le rôle des facteurs sécrétés dans la communication intercellulaire entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement.



BIOGRAPHIE

NOM : Stephanie Kreis

DATE DE NAISSANCE : 31/08/1967

NATIONALITÉ : allemande

TITRE : Dr

ETUDES :

doctorat en Sciences (PhD, 1998, *University of Witwatersrand (National Institute for Virology)*, Afrique du Sud)

EMPLOI :

Senior Lecturer, *Life Sciences Research Unit (Signal Transduction Laboratory, miRNA Team)*, Université du Luxembourg



BIOGRAPHIE

NOM : Geoffroy Walbrecq

DATE DE NAISSANCE : 02/07/1985

NATIONALITÉ : belge

TITRE : PhD

ETUDES :

doctorat en sciences (2014, *Université catholique de Louvain*)

EMPLOI :

assistant chercheur, *Life Sciences Research Unit (Signal Transduction Laboratory)*, Université du Luxembourg



BIOGRAPHIE

NOM : Iris Behrmann

DATE DE NAISSANCE : 29/04/1963

NATIONALITÉ : allemande

TITRE : Prof. Dr

ETUDES :

doctorat en Sciences (Dr. rer. nat., 1992, *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg/Universität Bielefeld*), Habilitation en biochimie (2001, *Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen*)

EMPLOI :

Professeur, *Life Sciences Research Unit (Signal Transduction Laboratory)*, Université du Luxembourg

Le mélanome est le cancer de la peau le plus agressif, avec une incidence qui augmente d'année en année. Chaque année de par le monde, 132 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués selon l'organisation mondiale de la santé. En 2014, 110 nouveaux cas de mélanome parmi 528 cas de cancer de la peau ont été diagnostiqués au Luxembourg (données Registre morphologique des Tumeurs).

Malgré l'introduction récente de traitements spécifiques destinés à combattre plus efficacement le mélanome, comme des inhibiteurs de kinase ou ciblant le système immunitaire (inhibiteurs de check-points immunitaires), on observe l'apparition de résistances à ces traitements ainsi qu'une progression de la maladie. La résistance et la résurgence du mélanome résultent de mécanismes moléculaires qui impliquent la communication entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement. Pour assurer cette communication, les cellules disposent de plusieurs moyens bien connus comme la sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance. Mais les cellules communiquent aussi via des moyens plus complexes comme la sécrétion de vésicules extracellulaires.

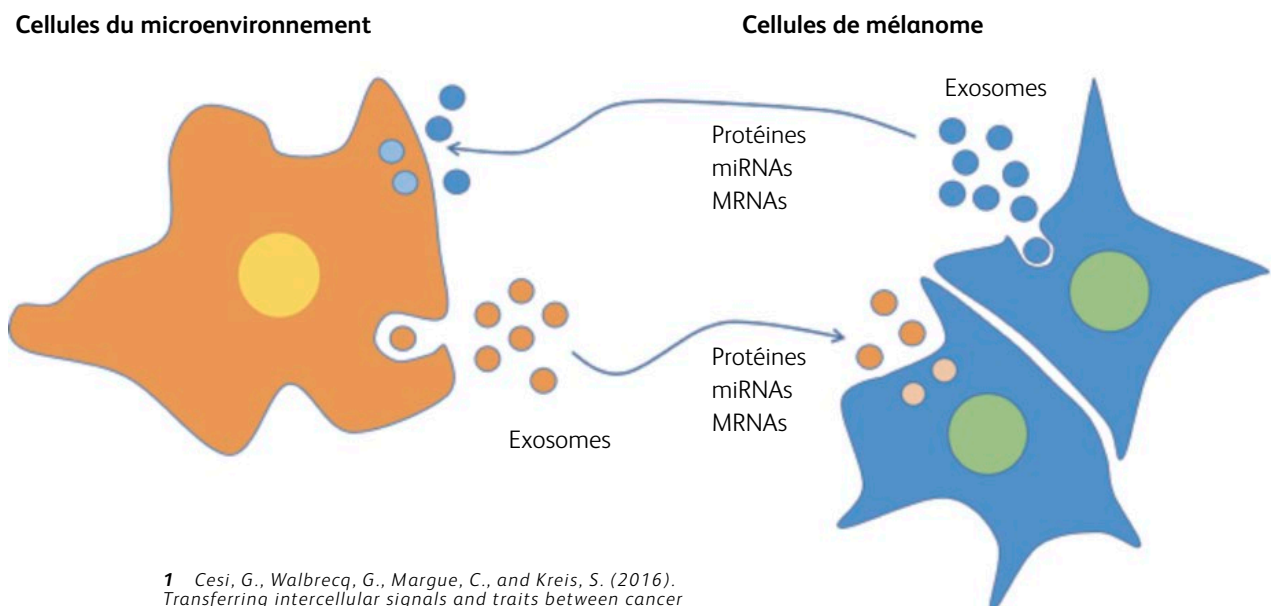
La communication entre cellules

Les cytokines sont des protéines extracellulaires qui vont agir spécifiquement sur des récepteurs au niveau des cellules ciblées. Les cytokines vont agir telles des clefs qui peuvent ouvrir une ou plusieurs portes, les récepteurs, et ainsi déclencher des voies de signalisation cellulaires. Cette communication induite par les cytokines va réguler la prolifération, la différenciation ou la migration des cellules au sein du microenvironnement de la tumeur.

Les exosomes ou vésicules extracellulaires sont de très petites vésicules (entre 30 et 150 nanomètres) libérées par les cellules, qui vont servir à transporter des molécules telles que des protéines, de l'ADN, de l'ARN ainsi que des métabolites (Figure 1). Ces exosomes « libérés » vont être absorbés par les cellules de destination, et le message complexe transmis par les molécules contenues dans les exosomes y va être « lu » et pourra ainsi modifier la fonction et la physiologie de la cellule réceptrice.

Les cellules cancéreuses vont produire plus d'exosomes que les cellules normales et ces exosomes vont être impliqués dans la progression, la dissémination et dans la résistance vis-à-vis du système immunitaire ainsi qu'aux traitements. Il a été montré par exemple

Figure 1 : communication entre cellules de mélanome et cellules du microenvironnement via les exosomes¹



¹ Cesi, G., Walbreck, G., Margue, C., and Kreis, S. (2016). Transferring intercellular signals and traits between cancer cells: Extracellular vesicles as "homing pigeons." *Cell Commun. Signal.* 14.

que, dans le cadre du cancer, les exosomes vont agir à la manière de petits vaisseaux colonisateurs qui viendraient préparer la colonisation d'une nouvelle planète. En effet, les exosomes vont préparer la dissémination de la tumeur au sein d'un nouvel organe, rendant le microenvironnement plus favorable à l'arrivée de cellules cancéreuses, créant une niche métastatique, et déclenchant ainsi l'apparition des métastases².

De plus, les exosomes vont aussi jouer un rôle dans la destination des cellules métastatiques. Des protéines à la surface des exosomes, appelées intégrines, vont influencer la destination des exosomes. Par exemple, les exosomes présentant l'intégrine $\beta 6$ sont dirigés vers les poumons alors que les exosomes présentant l'intégrine $\beta 5$ sont dirigés vers le foie³. Les exosomes de ces cellules cancéreuses vont présenter des antigènes de la tumeur qui vont pouvoir être reconnus par les cellules dendritiques et celles-ci vont pouvoir présenter ces antigènes tumoraux qui pourraient activer les cellules du système immunitaire contre les cellules du cancer.

Cependant, les exosomes vont aussi contenir des molécules immunosuppressives, qui vont inactiver les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T ou les lymphocytes NK (*Natural Killer cells*) et vont donc diminuer la réponse du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur. Il est aussi intéressant de savoir que les exosomes ont longtemps été considérés comme des petits sacs poubelles dont les cellules se débarrassaient. Ce n'est que récemment que le rôle important des exosomes dans la communication cellulaire est apparu et il reste probablement beaucoup d'autres rôles à investiguer.

Le microenvironnement de la tumeur

Le microenvironnement de la tumeur contient plusieurs types cellulaires, parmi lesquels on va retrouver des fibroblastes, des cellules endothéliales ainsi que des cellules du système immunitaire. Les fibroblastes résidant à proximité des cellules cancéreuses, aussi appelés « *cancer-associated fibroblasts* » ou « CAFs », sont d'un intérêt particulier car ils vont aider la tumeur à se développer et à résister aux traitements.

Le microenvironnement de la tumeur est aussi fort hétérogène au niveau de la quantité d'oxygène disponible pour les cellules. Au centre des tumeurs solides, le niveau d'oxygénation est insuffisant et ce phénomène est appelé hypoxie. Les cellules cancéreuses qui sont exposées à ce manque d'oxygène vont s'adapter en modifiant l'expression de leurs gènes. Ces modifications vont favoriser la progression de la tumeur, sa résistance aux traitements et au système immunitaire ainsi qu'influencer le métabolisme de ces cellules. Cependant, le rôle des exosomes libérés par les cellules de mélanome ou les cellules au sein du microenvironnement de la tumeur a été très peu étudié.

Le projet SecMelPro

Le rôle du projet SecMelPro est d'investiguer le rôle du sécrétome sur le microenvironnement du mélanome ainsi que l'influence de l'hypoxie dans la communication entre les cellules de mélanome et les cellules au sein du microenvironnement de la tumeur.

La première étape du projet consistera au monitoring du contenu des exosomes libérés par les cellules de mélanome (protéome, c'est-à-dire l'ensemble des protéines contenues dans les exosomes et le transcriptome, c'est-à-dire le contenu en ARN des exosomes). Le contenu des exosomes libérés par les fibroblastes associés au mélanome (ou « *cancer-associated fibroblasts* ») de deux patients ainsi que les exosomes provenant du sérum de patients atteints de mélanome sera aussi analysé. Nous étudierons également le contenu en cytokines du sérum de ces patients. L'analyse des exosomes et des cytokines du sérum de patients et des cellules de mélanome est particulièrement intéressante car elle pourrait mener à l'identification de biomarqueurs potentiels. Ces biomarqueurs pourraient permettre de détecter

au plus tôt l'apparition de mélanome. Il a été par exemple démontré dans le cas du cancer du pancréas, que la protéine glypican-1 est un marqueur spécifique des exosomes issus des cellules cancéreuses. De plus, le niveau d'expression du glypican-1 est corrélé au niveau de sévérité du cancer (Melo et al., 2015)⁴. Le projet généreusement financé par la Fondation Cancer nous permettra également d'acquérir une machine appelée *NanoSight* qui nous sera très utile afin de vérifier et mesurer la quantité et la qualité des exosomes isolés.

Les étapes suivantes du projet consisteront à étudier les effets des exosomes sur les cellules de mélanome ainsi que les cellules du microenvironnement (fibroblastes associés au mélanome, lymphocytes NK, macrophages). Nous étudierons également comment les cytokines affectent la communication via les exosomes.

Finalement, ce projet nous donnera de nouvelles données sur comment les facteurs sécrétés par les cellules (cytokines et exosomes, sous conditions normales d'oxygène ou sous hypoxie) modèlent la communication intercellulaire entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement et comment cela pourrait favoriser le cancer. L'analyse détaillée du contenu du panel d'exosomes est aussi destinée à l'identification

de nouveaux biomarqueurs, voire même de nouvelles cibles thérapeutiques, qui pourraient être exploitées afin de combattre le mélanome parvenu à un stade avancé. ●

Références

2 Peinado, H., Alečković, M., Lavotshkin, S., Matei, I., Costa-Silva, B., Moreno-Bueno, G., Hergueta-Redondo, M., Williams, C., Garcia-Santos, G., Ghajar, C., et al. (2012). Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat. Med.* 18, 883–891.

3 Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T.-L., Rodrigues, G., Hashimoto, A., Tesic Mark, M., Molina, H., Kohsaka, S., Di Giannatale, A., Ceder, S., et al. (2015). Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 527, 329–335.

4 Melo, S.A., Luecke, L.B., Kahlert, C., Fernandez, A.F., Seth, T., Kaye, J., Lebleu, V.S., Mittendorf, E.A., Weitz, J., Reissfelder, C., et al. (2015). Glypican1 identifies cancer exosomes and facilitates early detection of cancer. *Nature* 523, 177–182.



Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer, Prof. Dr Romain Martin, vice-recteur académique de l'Université du Luxembourg, Dr Geoffroy Walbrecq, Dr Stephanie Kreis, Prof. Dr Iris Behrmann et Dr Carlo Bock, président de la Fondation Cancer.