

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie
Gynéco-pathologie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Intérêt de la biologie moléculaire dans le cancer de l'ovaire

M. JOUAVILLE, E. MARBAIX *
(Bruxelles, Belgique)

Résumé

La présentation résume quelques travaux récents consacrés à l'implication de cellules souches cancéreuses et à la transition épithélio-mésenchymateuse dans l'agressivité du carcinome papillaire séreux de l'ovaire et sa résistance à la chimiothérapie. Elle porte sur le rôle potentiel d'un filament intermédiaire du cyosquelette, la nestine, des facteurs de transcription snail, slug et twist, et du symporteur sodium-iodure.

Mots clés : transition épithélio-mésenchymateuse, nestine, symporteur sodium-iodure, résistance à la chimiothérapie

Université catholique de Louvain - Institut de Duve
Cliniques universitaires Saint-Luc - Service d'anatomie pathologique -
Avenue Hippocrate, 75 - B-1200 Bruxelles - Belgique

* Correspondance : etienne.marbaix@uclouvain.be

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir reçu aucun financement pour cette communication et n'avoir aucun lien financier en relation avec le contenu de cette communication.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Les cancers ovariens représentent 3 % des cancers de la femme et 30 % des cancers du tractus génital féminin. La variante épithéliale de ce cancer, notamment la forme séreuse de haut grade qui présente une différenciation rappelant l'épithélium de la trompe utérine, est la plus fréquente et la plus agressive, avec un taux de survie à 5 ans qui n'est que de 30 à 50 % suivant le stade au diagnostic de la maladie. Le manque de signe précoce et les symptômes vagues de l'affection rendent le diagnostic difficile et la plupart des patientes se présentent d'emblée au stade métastatique, avec une maladie disséminée dans la cavité péritonéale et/ou dans les ganglions lymphatiques pelviens et lombos-aortiques. Ces tumeurs ovariennes sont classiquement traitées par résection chirurgicale avant ou après chimiothérapie à base de platine et de taxane. Bien que la plupart des tumeurs répondent favorablement à ces drogues, une résistance apparaît très souvent et beaucoup de patientes meurent de dissémination métastatique après récurrence de leur maladie. Plusieurs travaux de recherche récents ont exploré l'implication de cellules souches cancéreuses et de mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) dans l'agressivité du cancer de l'ovaire, la progression tumorale et sa dissémination métastatique. Cette présentation résume quelques-uns de ces travaux qui pourraient déboucher sur l'identification de nouveaux marqueurs pronostiques et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Des cellules souches cancéreuses ont été purifiées à partir de l'ascite d'une patiente atteinte d'un adénocarcinome séreux de l'ovaire métastatique [1]. Une vingtaine de clones de cellules spontanément immortalisées ont en effet émergé lors de culture à faible densité de ces cellules et ont présenté plusieurs caractéristiques de cellules souches : clonogénicité, différenciation en sphéroïdes lors de culture en suspension,

expression de marqueurs tissulaires multi-potents et formation de tumeur similaire à la tumeur initiale après injection à des souris immunodéficientes. En particulier, certains sous-clones plus agressifs exprimaient la nestine, un marqueur classique de cellule souche, et le facteur de transcription *snail* impliqué dans l'EMT.

I. NESTINE

La nestine est une protéine cytoplasmique de 220 kDa qui s'assemble en dimères ou tétramères pour former un filament intermédiaire particulier du cytosquelette (classe VI), ou qui forme des complexes hétérodimériques avec d'autres filaments intermédiaires comme la vimentine. Elle est exprimée préférentiellement par les cellules nerveuses immatures lors du développement, ainsi que par les cellules souches neuronales et des follicules pileux. Elle est remplacée par d'autres filaments intermédiaires (neurofilaments, GFAP) lors de la différenciation cellulaire. Le rôle de la nestine n'est pas connu mais elle sert de marqueur de cellule souche. La nestine est également exprimée dans les cellules endothéliales régénératives participant à l'angiogenèse, notamment tumorale [2].

Une étude immunohistochimique effectuée sur plus de 300 ovaires normaux ou intéressant des lésions séreuses bénignes, à la limite de la malignité ou cancéreuses, a montré une relation hautement significative entre l'abondance et l'intensité de l'immunomarquage de la nestine dans les cellules néoplasiques et le mauvais pronostic de la tumeur ainsi que la résistance à la chimiothérapie [3]. La résistance à la chimiothérapie à base de paclitaxel s'accompagne en effet de modifications des cellules néoplasiques évoquant l'EMT [4].

II. *SNAIL*, *SLUG* ET *TWIST*

Snail (SNAI 1) et *slug* (SNAI 2) sont des protéines à doigt de zinc qui agissent comme facteurs de transcription impliqués dans l'EMT, notamment en inhibant l'expression de l'E-cadhérine. *Twist* est une protéine basique avec une structure hélice-boucle-hélice caractéristique de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation

des lignées cellulaires, en l'occurrence également l'EMT. Outre l'inhibition d'expression de l'E-cadhérine, *twist* stimule l'expression de métalloprotéinases matricielles et inhibe celle de leurs inhibiteurs tissulaires, les TIMPs [4].

III. SYMORTEUR SODIUM-IODURE (NIS)

NIS est une glycoprotéine transmembranaire qui fait rentrer 2 ions Na⁺ et un ion I⁻ dans les thyrocytes. NIS est également exprimé dans d'autres organes que la thyroïde, notamment le sein, les glandes salivaires, l'estomac et l'ovaire, ainsi que dans les tumeurs de ces tissus. Dans l'ovaire, NIS est exprimé par les cellules épithéliales de surface et dans les tumeurs qui en dérivent. Son expression est accrue dans les cancers de haut grade de sorte que NIS pourrait être un marqueur intéressant dans le diagnostic du cancer de l'ovaire, et pourrait aussi être utile dans son traitement [5].

Ces publications récentes ouvrent des perspectives nouvelles pour le traitement des cancers de l'ovaire, et notamment des récives souvent devenues chimio-résistantes.

Bibliographie

- [1] Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005; 65(8):3025-9.
- [2] Suzuki S, Namiki J, Shibata S, Mastuzaki Y, Okano H. The neural stem/progenitor cell marker nestin is expressed in proliferative endothelial cells, but not in mature vasculature. *J Histochem Cytochem* 2010; 58(8):721-30.
- [3] He QZ, Luo XZ, Zhou Q, Wang K, Li SX, Li Y *et al.* Expression of nestin in ovarian serous cancer and its clinicopathologic significance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(21):2896-901.
- [4] Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, Yamashita M, Ino K, Nawa A *et al.* Chemoresistance to paclitaxel induces epithelial-mesenchymal transition and enhances metastatic potential for epithelial ovarian carcinoma cells. *Int J Oncol* 2007;31(2):277-83.
- [5] Riesco-Eizaguirre G, Leoni SG, Mendiola M, Estevez-Cebrero MA, Gallego MI, Redondo A *et al.* NIS mediates iodide uptake in the female reproductive tract and is a poor prognostic factor in ovarian cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1199-208.