

Cellules gliales et gliomes

EMMANUELLE HUILLARD

Institut du Cerveau, Paris, France

Les gliomes sont des tumeurs composées de cellules tumorales présentant des caractéristiques de cellules gliales. Les cellules de gliomes sont hétérogènes et dotées de plasticité phénotypique et fonctionnelle, rendant leur ciblage thérapeutique difficile. Comme leurs homologues du cerveau sain, les cellules de gliomes interagissent de manière complexe et bidirectionnelle avec les cellules de leur environnement, dont les cellules endothéliales, immunitaires et les neurones.

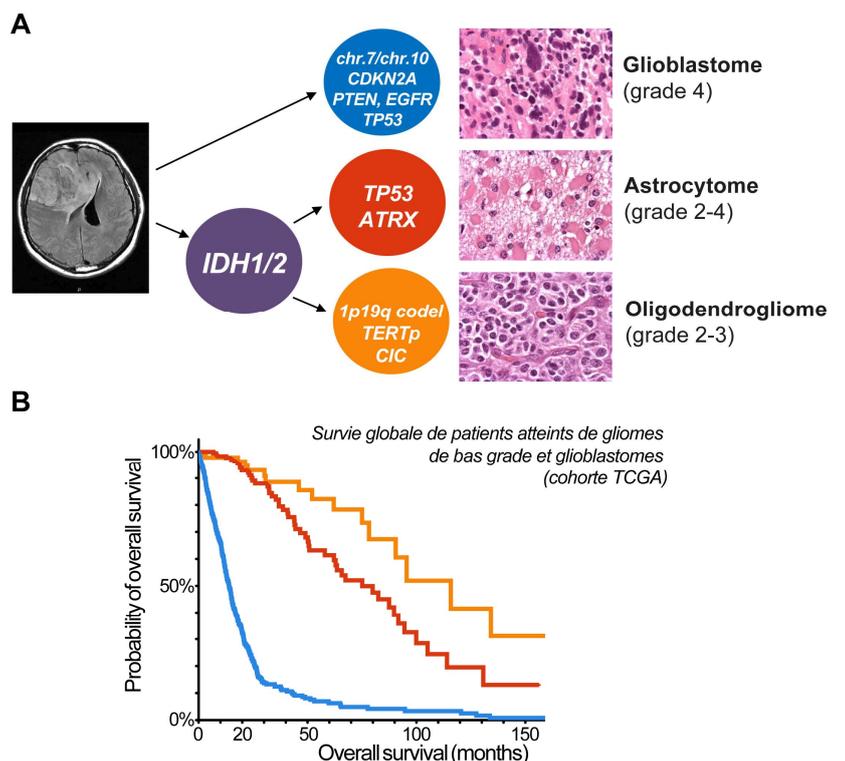
Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Ces tumeurs représentent un groupe hétérogène présentant des caractéristiques de cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes). La classification OMS distingue trois grandes classes de gliomes diffus de l'adulte : les glioblastomes (GBM), les oligodendrogliomes et les

astrocytomes, classifiés sur la base des altérations génétiques et de l'histologie (1) (Figure 1).

Les GBM sont les formes les plus fréquentes et les plus sévères de gliomes. Alors que ces tumeurs sont relativement rares, elles sont responsables d'un taux élevé de mortalité liée au cancer. En effet, en dépit d'une réponse initiale aux traitements de radiothérapie et chimiothérapie, la majorité des tumeurs récidive, portant la survie des patients à 14 mois après le diagnostic (1). Les astrocytomes et oligodendrogliomes ont un meilleur pronostic mais progressent néanmoins fréquemment vers des formes plus agressives de tumeurs (Figure 1).

Alors que les altérations génétiques des gliomes sont relativement bien caractérisées, les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'initiation et le développement de ces tumeurs restent mal compris.

Figure 1: Classification et taux de survie des gliomes diffus de l'adulte (Organisation mondiale de la Santé, 2021). (A) Les gliomes sont classifiés selon leurs altérations génétiques (indiquées dans les cercles de couleur) et leurs caractéristiques morphologiques (visibles sur les colorations hématoxyline et éosine). Les altérations les plus fréquentes des GBM sont : gain du chromosome 7 (chr.7) et perte du chromosome 10 (chr.10), perte des gènes cyclin dependent kinase inhibitor 2 A (CDKN2A), Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN), Tumor Protein 53 (TP53), amplification de Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Les astrocytomes et oligodendrogliomes sont caractérisés par des mutations des gènes Isocitrate Deshydrogenase 1 ou 2 (IDH1/2), ainsi que des gènes TP53 et Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked (ATRX) pour les astrocytomes et une codeletion des bras chromosomiques 1p et 19q, des mutations du promoteur du gène Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) et de Capicua (CIC) pour les oligodendrogliomes. (B) Courbes de survie de patients de la cohorte du Cancer Genome Atlas (TCGA) de gliomes de bas grade (astrocytomes et oligodendrogliomes) et glioblastomes. Les glioblastomes, en bleu, sont associés à un moins bon taux de survie.



Cellules d'origine des gliomes.

Plusieurs populations cellulaires seraient à l'origine des gliomes : les cellules souches neurales et leurs descendants immédiats, les progéniteurs neurax, ainsi que les cellules gliales tels que les astrocytes et les précurseurs d'oligodendrocytes (oligodendrocyte precursor cell : OPC) (2). Contrairement aux neurones, ces différentes populations cellulaires retiennent un potentiel de prolifération et de plasticité, dans les cerveaux postnatal et adulte (3). Dans les gliomes de haut-grade tels que les glioblastomes, les données de la littérature suggèrent que les cellules souches/progéniteurs neurax seraient probablement les premières cellules mutées. En effet, l'inactivation de gènes suppresseurs mutés dans les GBM (*TP53*, *NF1*, *PTEN*, *RB*) dans les cellules souches/progéniteurs neurax induit la formation de gliomes de haut grade dans des modèles murins (2). Il est intéressant de noter que même si la cellule initialement mutée est une cellule souche/progéniteur neural, plusieurs études dans les modèles murins montrent que les cellules tumorales en prolifération aux stades précoces de la gliomagenèse sont très majoritairement des cellules présentant des caractéristiques morphologiques et transcriptomiques d'OPC (OPC-like) (4,5). Ces données suggèrent que les cellules du lignage OPC sont à l'origine de la transformation tumorale menant au développement des gliomes. Ces conclusions sont étayées par des études sur des prélèvements de tumeurs de patients. En effet, le séquençage profond de prélèvements de GBM et de zone sous-ventriculaire du même patient ont montré que les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire présentent, à bas bruit, des mutations retrouvées dans les tumeurs appariées (ex : mutations du promoteur *TERT*, *EGFR*, *PTEN* et *TP53*) suggérant que ces cellules évoluent vers le GBM (6). Ensuite, la transplantation de cellules de gliomes de patients exprimant le marqueur NG2, caractéristique des OPC, induit le développement de tumeurs chez les souris immunodéprimées, contrairement aux cellules n'exprimant pas NG2 (5). L'ensemble de ces données suggère un modèle dans lequel la cellule initiale touchée par les premières mutations serait une cellule souche neurale, qui accumulerait des mutations et, une fois le stade OPC atteint, se développerait pour former une tumeur (Figure 2).

Hétérogénéité des cellules de gliomes.

Une fois que la tumeur est établie, les interactions complexes entre les cellules tumorales et leur microenvironnement conduisent au développement et à l'évolution de la tumeur. La tumeur ainsi formée comporte une importante hétérogénéité de types cellulaires et de

populations de cellules exprimant des marqueurs de cellules souches.

Sur la base de l'expression de marqueurs de cellules souches neurales normales, il a longtemps été proposé que les gliomes dérivent et sont propagés par des populations de cellules souches neurales malignes. Cette notion a été entretenue par le fait que les cellules tumorales cultivées de la même manière que les cellules souches neurales normales (cultures de neurosphères, en présence de facteurs de croissance) pouvaient reconstituer des tumeurs lorsqu'elles sont greffées chez la souris immunodéprimée.

Cependant, les marqueurs « souche » ne sont pas exclusivement spécifiques des populations de cellules souches neurales mais peuvent être exprimés par d'autres populations de cellules gliales (Ex : A2B5, CD133, CD15, ITGA6). En réalité, l'expression de marqueurs et de programmes transcriptomiques de cellules souches caractérise un « état », plutôt qu'un type, cellulaire, que peuvent acquérir de nombreuses populations cellulaires. Au cours de la dernière décennie, des progrès considérables ont été réalisés pour comprendre la base de cette hétérogénéité intra-tumorale. Récemment, plusieurs études utilisant des approches transcriptomiques à l'échelle de la cellule unique ont identifié, au sein d'une même tumeur, un gradient continu d'états cellulaires des cellules de glioblastomes sur la base de leur niveau de différenciation, leur programmes métaboliques, développementaux (états NPC-like, OPC-

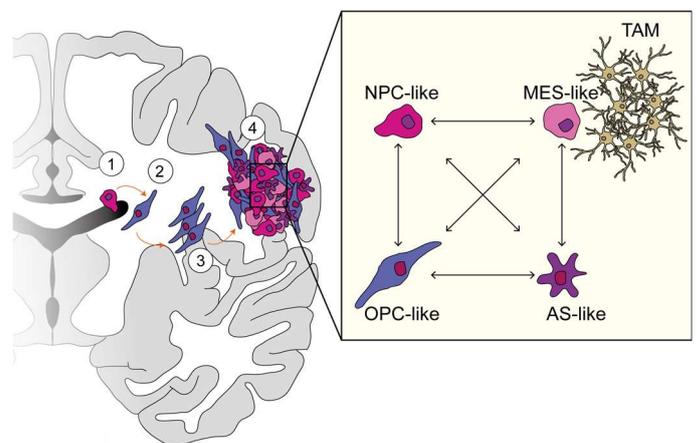


Figure 2: Modèle du développement tumoral des glioblastomes.

La mutation interviendrait dans une cellule souche de la zone sous-ventriculaire (1), qui accumulerait des mutations puis évoluerait en OPC (2). Les OPC mutés migreraient et s'amplifieraient pour former une tumeur (3). La tumeur ainsi établie (4) montre une forte hétérogénéité intratumorale et comporte des populations cellulaires exprimant des programmes développementaux ressemblant aux progéniteurs neurax (neural precursor like : NPC-like), aux OPC (oligodendrocyte precursor like : OPC-like), aux astrocytes (astrocyte like : AS-like) et aux cellules mésenchymateuses (Mesenchymal-like : MES-like). L'état MES-like est influencé par les cellules myéloïdes associées aux tumeurs (Tumor associated macroglia/macrophages : TAM).
Figure adaptée de Magne et al. (2).

like, Astrocyte-like) ou inflammatoires (état mesenchymal-like) (7,8). De manière frappante, les populations cellulaires isolées sur la base de marqueur de chaque état peuvent initier une tumeur chez des souris et donner naissance aux quatre états dans une distribution similaire à celle trouvée dans l'échantillon du patient. Cette plasticité d'états est influencée par les altérations génétiques, épigénétiques et le microenvironnement immunitaire (7) (Figure 2). L'ensemble de ces données met en évidence le degré de plasticité extrême des cellules tumorales, qui explique la résistance notoire de ces tumeurs aux traitements.

Interactions des cellules de gliomes avec le microenvironnement cérébral.

Dans les gliomes, les cellules tumorales interagissent avec de multiples types cellulaires qui constituent un environnement favorable pour la tumeur. Ce microenvironnement est composé de cellules non néoplasiques, telles que les vaisseaux sanguins, les cellules immunitaires (microglies, macrophages périphériques, lymphocytes infiltrants), les composants de la matrice extracellulaire et les cellules neurales (astrocytes, oligodendrocytes, neurones). Les cellules tumorales interagissent étroitement avec les cellules endothéliales de manière bidirectionnelle. Les cellules endothéliales favorisent la croissance des neurospheres de gliomes *in vitro* et la propagation des tumeurs cérébrales *in vivo*. Les cellules de gliomes expriment des niveaux élevés de facteurs angiogéniques (VEGF) pour soutenir la formation de nouveaux vaisseaux à partir des cellules endothéliales (2).

Le système immunitaire constitue une barrière que les cellules tumorales doivent contourner pour assurer leur croissance. L'environnement du gliome est globalement immunosuppresseur : il contient des niveaux élevés de cellules T régulatrices et de cytokines sécrétées par les cellules tumorales qui limitent l'activité antitumorale des lymphocytes T. De plus, les lymphocytes Natural Killer (NK) sont non fonctionnels dans les glioblastomes. Les microglies/macrophages associés aux tumeurs (TAM), qui regroupent les microglies résidentes du cerveau et les macrophages périphériques, représentent jusqu'à 30 % de toutes les cellules dans les glioblastomes humains. Les cellules de gliomes sécrètent des chimioattractants pour les TAM, tels que monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), stromal cell derived factor-1 (SDF-1) ou colony stimulating factor-1 (CSF-1). En retour, les TAM libèrent des cytokines qui favorisent l'angiogenèse, le remodelage de la matrice extracellulaire, ou la migration tumorale (9). De plus, les TAM exercent des rôles immunosuppresseurs sur les lymphocytes T et favorisent la conversion phénotypique de cellules tumorales vers un

état inflammatoire (7). Il existe une grande diversité de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral et le rôle de cette hétérogénéité dans la progression tumorale et la réponse au traitement reste à élucider.

Récemment, plusieurs études ont décrit les mécanismes des interactions entre cellules de gliomes et neurones. Dans le cerveau normal, l'activité neuronale induit la prolifération et la différenciation des OPC. De la même manière, l'activité neuronale stimule, via la libération de Neuroigin 3 (NLGN3), l'initiation et la croissance tumorale dans des modèles de gliomes (10). De manière intrigante, les cellules de gliome expriment des gènes synaptiques tels que les gènes de récepteurs au glutamate (Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 1 : GRIN1 ; Glutamate Receptor, Ionotropic, AMPA 1-3: GRIA1-3) ou de gènes de structure postsynaptique (Discs Large MAGUK Scaffold Protein 4 : DLG4) et établissent des connexions synaptiques fonctionnelles avec les neurones. Les synapses glutamatergiques créées favorisent la prolifération et l'invasion tumorales (10). De plus, les cellules de gliomes, en sécrétant des molécules favorisant la synaptogenèse (TSP1, GPC3) favorisent une hyperexcitabilité neuronale dans des modèles murins (10). Ces exemples illustrent la complexité des interactions entre cellules de gliomes et leur microenvironnement, ouvrant la perspective de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces tumeurs

emmanuelle.huillard@icm-institute.org

Références

- (1) Louis DN, et al. (2021) *Neuro Oncol.*; 23(8):1231–51.
- (2) Magne N, et al. (2021) *Glioblastoma Stem Cells. In: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. River Publishers.. p. 579–602.*
- (3) Bergles DE, Richardson WD. (2016) *Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet].*; 8(2):a020453. <http://cshperspectives.cshlp.org/>
- (4) Liu C, et al. (2011) *Cell [Internet].*; 146(2):209–21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411006568>
- (5) Persson AI, et al. (2010) *Cancer Cell [Internet].*; 18(6):669–82. <http://www.cell.com/article/S1535610810004356/fulltext>
- (6) Lee JH, et al. (2018) *Nature [Internet].* 560(7717):243–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0389-3>
- (7) Mirzaei R, Yong VW. (2022) *Trends Mol Med.* 28(11):951–63.
- (8) Hubert CG, Lathia JD. (2021) *Nat Cancer.* 2(2):135–7.
- (9) Hambardzumyan D, et al. (2016) *Nat Neurosci.* 29;19(1):20–7.
- (10) Winkler F, et al. (2023) *Cell* 186(8):1689–707.