

TITRE

Sélection et caractérisation de cellules au phénotype « souche » à partir de lignées de cancer colorectal humain.

RÉSUMÉ

Le cancer colorectal (CRC) est l'un des cancers les plus agressifs dans le monde. Plusieurs agents anticancéreux sont couramment utilisés pour traiter le CRC. Cependant, les cancers ne sont pas éradiqués, en partie à cause des cellules souches cancéreuses (CSC). Afin d'obtenir plus de connaissances sur les mécanismes sous-jacents de la chimiorésistance, nous avons isolé des populations cellulaires provenant de deux lignées cellulaires cancéreuses colorectales humaines (HT29 et HCT116) et qui sont résistantes à deux médicaments anticancéreux prototypiques, l'oxaliplatine et le docétaxel. L'analyse des gènes impliqués dans la résistance aux sels de platine ou au taxane tels que MDR1, ABCG2, MRP2 ou ATP7B a révélé que MDR1 a été surexprimé de façon remarquable dans toutes les cellules résistantes. Une augmentation particulière de p21 (cyclin-dépendent kinase inhibitor) a été également notée dans les cellules résistantes. En outre, l'expression de plusieurs marqueurs de CSC, y compris CD26, CD166, EPHB2, ITGB-1 ou Myc a été augmentée dans les cellules HT29 résistantes. Alors que seules les cellules HCT116 résistantes ont migré efficacement pour réparer une « égratignure » dans le tapis cellulaire, les dérivés résistants à la fois des cellules HT29 et HCT116 avaient une capacité accrue de former de plus grandes colonosphères. Les différences phénotypiques marquées entre les cellules résistantes HT29 et HCT116 suggèrent que la résistance acquise dépend principalement des caractéristiques des cellules, plutôt que du type de médicament utilisé. En outre, nous avons comparé à la fois l'expression et les niveaux d'épissage, de CSC colorectales à des cellules souches normales du côlon (chez l'Homme) à l'aide de la puce à ADN HTA2 (Affymetrix™). Un certain nombre de marqueurs distinctifs des niveaux d'expression (PKIA, NEO-1, SMAD3, HIST1H3B, MAPK10, SULF2, DDX26B) et de l'épissage (hnRNPLL) ont été identifiés et validés. Une contribution importante de la fraction épigénétique a été notée.

Mots clés : Cancer colorectal, Cellules souches cancéreuses, Chimiorésistance, Puce à ADN, Épissage alternatif

TITLE

Selection and characterization of stem-like cells from human colorectal cancer cell lines.

ABSTRACT

Colorectal Cancer (CRC) is one of the most aggressive cancers worldwide. Several anticancer agents are commonly used to treat CRC, but eventually cancer relapse occurs, partly due to the cancer stem cells' (CSC) compartment. In order to get more insights into the mechanisms driving the chemoresistance, we isolated drug-resistant derivatives of two human CRC cell lines, HT29 and HCT116, using two prototypic anticancer drugs, oxaliplatin and docetaxel. The analysis of genes involved in platinum or taxane resistance, such as MDR1, ABCG2, MRP2 or ATP7B revealed that MDR1 mRNA was uniquely overexpressed in all the resistant cells. A particular increase of the cyclin-dependent kinase inhibitor (p21) was also noted in the resistant cells. In addition, expression of several CSC markers, including CD26, CD166, EPHB2, ITGB-1 or Myc was specifically increased in the HT29 resistant cells. While only HCT116 resistant cells efficiently repaired scratches, both HT29 and HCT116 resistant derivatives had an increased ability to form larger colonospheres. Marked phenotypic differences between HT29- and HCT116-derived cells suggest, therefore, that the acquired resistance depends mostly on the parental cells characteristics, rather than on the drug type used. In addition, we compared at both the expression and the splicing levels, colon cancer stem cells with normal colon stem cells with HTA2 arrays (Affymetrix™). A number of distinctive markers at the expression (PKIA, NEO-1, SMAD3, HIST1H3B, MAPK10, SULF2, DDX26B) and splicing (hnRNPLL) levels were identified and validated. An important contribution of the epigenetic fraction was noted.

Key words: Colorectal cancer, Cancer stem cells, Chemoresistance, DNA microarray, Alternative splicing