



Conscients de tous les rôles préoccupants joués par la matrice tumorale, anormalement rigide dans les tumeurs et plus abondante dans certains cancers que dans d'autres, mes collègues et moi avons récemment recherché des moyens de la réduire. Nous avons trouvé une méthode qui nous séduit, en partie parce qu'elle repose sur une classe de médicaments déjà connus pour être dépourvus de risque : certains médicaments largement prescrits contre l'hypertension. Des études cliniques sont en cours pour tester un tel traitement dans un type de cancer du pancréas, qui est l'un des cancers les plus riches en matrice extracellulaire et les plus difficiles à traiter.

Agir sur la matrice extracellulaire

Bien sûr, nous ne pouvons pas promettre que des médicaments réduisant la matrice extracellulaire seront révolutionnaires. Le cancer désigne en fait de nombreuses pathologies différentes, toutes difficiles à combattre, mais si les médicaments agissent comme nous l'espérons, ils pourraient devenir un nouveau et puissant allié dans la lutte menée pour prolonger la vie des personnes atteintes de cancers résistants aux traitements.

L'idée d'agir sur la matrice extracellulaire m'est venue en apprenant que la compression des vaisseaux sanguins et lymphatiques dans les tumeurs est responsable de plusieurs troubles surprenants.

Par exemple, en situation normale, les vaisseaux lymphatiques suppriment les fluides en excès dans les tumeurs et d'autres tissus. Lorsque les vaisseaux lymphatiques sont bloqués par compression, ils ne peuvent pas drainer le liquide qui a exsudé des vaisseaux sanguins de la tumeur, d'où une augmentation de la pression des fluides.

Simultanément, la compression réduit la capacité déjà compromise des vaisseaux sanguins à alimenter l'ensemble d'une tumeur maligne en sang – et donc en oxygène, en cellules immunitaires et en médicaments anticancéreux.

De nombreuses régions de la tumeur se retrouvent ainsi privées d'oxygène. On pourrait croire que ce manque d'oxygène,

1. DANS UNE TUMEUR, les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont souvent écrasés, ce qui présente plusieurs effets délétères et nuit à la bonne diffusion des médicaments.

L'ESSENTIEL

■ Dans une tumeur, les cellules et la matrice qui les entoure peuvent comprimer les vaisseaux sanguins.

■ Cet écrasement des vaisseaux gêne la diffusion des médicaments. Il peut en outre priver d'oxygène la tumeur, ce qui peut augmenter l'agressivité des cellules cancéreuses.

■ Chez la souris, la réduction de la matrice sous l'effet d'un agent hypotenseur améliore la perfusion des médicaments anticancéreux et les taux de survie. Des essais sont en cours chez l'homme.

■ L'AUTEUR



Rakesh JAIN, professeur, dirige le Laboratoire de biologie tumorale au Département d'oncologie

radiologique du *Massachusetts General Hospital* et de la Faculté de médecine de l'Université Harvard, aux États-Unis.

Il est notamment membre de l'Académie américaine des sciences et de celle d'ingénierie.

■ SUR LE WEB

Le laboratoire de Rakesh Jain : <http://steele.mgh.harvard.edu>

Sur l'essai clinique réalisé au *Massachusetts General Hospital* et portant sur la réduction de la matrice extracellulaire dans le cancer du pancréas : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821729>

ou hypoxie aurait un effet positif et empêcherait la tumeur de croître. En réalité, l'hypoxie peut être particulièrement néfaste. Le manque d'oxygène dans une tumeur incite parfois des cellules malignes et mêmes normales à sécréter des protéines qui suppriment l'activité des cellules immunitaires antitumorales. L'une de ces protéines, nommée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), augmente également la porosité des vaisseaux sanguins, ce qui réduit encore plus le débit sanguin dans les tumeurs et augmente davantage la pression du liquide interstitiel. De plus, l'hypoxie transforme certaines cellules immunitaires en complices de la tumeur.

Une hypoxie néfaste

Ce n'est pas tout. L'hypoxie favorise la survie des cellules les plus malignes (celles le plus à même d'envahir les tissus et de se propager), les cellules moins malignes ayant tendance à se « suicider » lorsque l'oxygène se raréfie. Pire encore, une pénurie d'oxygène peut augmenter les tendances invasives des cellules cancéreuses, par exemple en les incitant à produire des protéines qui les aident à migrer hors de la tumeur initiale. Enfin, l'absence d'oxygène perturbe le fonctionnement de nombreux médicaments anticancéreux.

Par ailleurs, nous avons récemment découvert que la compression mécanique peut reprogrammer certaines cellules cancéreuses : pour l'essentiel, elles deviennent des « chefs de file » qui commencent à envahir les tissus voisins et à inciter d'autres cellules à les suivre.

De plus, en un cercle vicieux, la compression et l'hypoxie peuvent chacune stimuler des cellules dédiées à la production de matrice extracellulaire, telles que les fibroblastes, et inciter certaines cellules cancéreuses à sécréter des composants de la matrice.

Bien sûr, mon équipe avait compris les conséquences de l'hypoxie avant même de commencer à travailler sur la matrice et nous avons tout de suite recherché des moyens de réduire cette privation d'oxygène. Nous avons d'abord proposé, il y a près de 13 ans, que la « normalisation » des vaisseaux (la réduction de leur sinuosité et de leur porosité) améliorerait la perfusion sanguine dans l'ensemble de la tumeur

et réduirait la pression des fluides. On diminuerait ainsi l'hypoxie et ses effets, et l'on faciliterait l'accès des médicaments et des cellules immunitaires à la tumeur.

Nous avons récemment apporté des arguments en faveur de cette hypothèse, à la fois chez l'animal et chez l'homme. En effet, nous avons montré qu'en rétablissant partiellement l'état normal des vaisseaux sanguins, à l'aide d'inhibiteurs de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (des médicaments dits anti-angiogéniques), on obtient une augmentation du flux sanguin et de l'apport d'oxygène dans des tumeurs cérébrales ; et, aspect d'une importance cruciale, cela permet de prolonger la vie de certains patients.

Ce mécanisme peut également expliquer une survie prolongée chez les patients atteints d'un cancer du côlon, des poumons ou des reins, traités par l'anti-angiogénique bévacizumab (ou Avastin®) associé à une chimiothérapie (administration de médicaments qui tuent les cellules cancéreuses en division rapide) ou à une immunothérapie (traitement visant à intensifier la réaction immunitaire de l'organisme contre les tumeurs).

Les chercheurs continuent d'optimiser la méthode, qui ne suffira cependant jamais à elle seule : en effet, ce n'est pas la pression du liquide qui comprime les vaisseaux sanguins et lymphatiques dans la tumeur, mais les cellules et la matrice extracellulaire (lorsque la pression du liquide augmente autour de vaisseaux qui fuient, le liquide regagne ces vaisseaux par leurs pores, plutôt que de les écraser, voir l'encadré page 62).

Diminuer la contrainte solide

Par ailleurs, les médicaments anti-angiogéniques ne peuvent ouvrir des vaisseaux comprimés et bloqués par la matrice et des cellules. C'est là qu'interviennent nos travaux visant à réduire la matrice extracellulaire et à diminuer ainsi la compression.

Avant de rechercher des médicaments susceptibles de réduire cette matrice, nous voulions nous faire une idée plus précise des différences entre tumeurs en termes d'abondance de matière et de degré de contrainte exercé par les composantes solides. Nous avons constaté que les cancers sont variables à cet égard, bien que l'examen au microscope de nombreuses masses tumorales humaines nous ait indi-