

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.

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>

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.

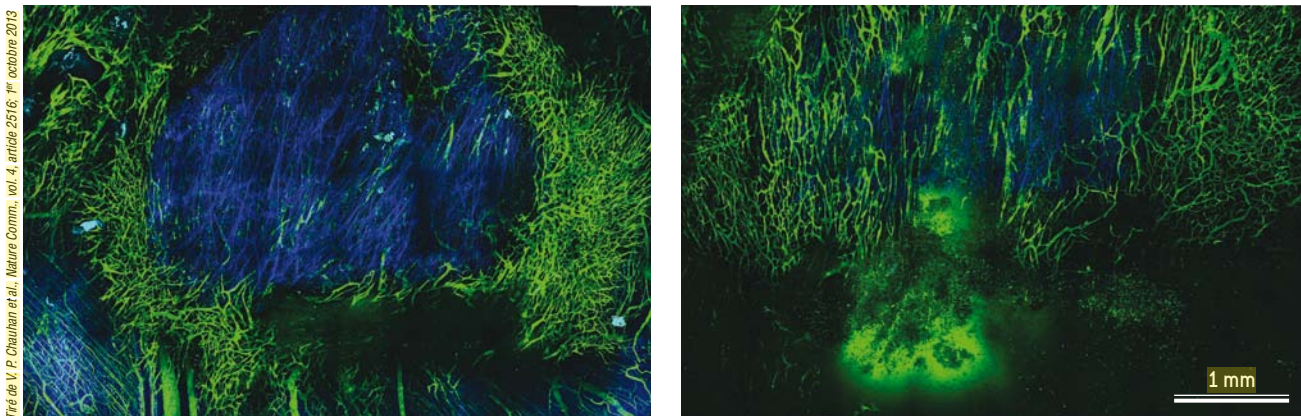
Ce mécanisme peut également expliquer une survie prolongée chez les patients atteints d'un cancer du côlon, des poumons ou des reins, traités par l'anti-angiogénique bévacizumab (ou Avastin®) associé à une chimiothérapie (administration de médicaments qui tuent les cellules cancéreuses en division rapide)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



Tré de V. P. Chauhan et al. Nature Comm. vol. 4 article 2516, 1^{er} octobre 2013

2. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (le collagène, en bleu) dans une tumeur mammaire de souris diminue et la circulation sanguine (en vert) augmente, en réaction à l'administration de losartan, un inhibi-

teur des récepteurs de l'angiotensine (avant, à gauche; après, à droite). Dans d'autres études chez l'animal, de telles modifications ont amélioré l'efficacité de médicaments anticancéreux.

qué que la plupart d'entre elles présentent des vaisseaux écrasés.

L'ampleur de l'écrasement dépend en partie du stade de développement de la tumeur et de sa localisation. Un espace confiné, par exemple, augmente la compression et le nombre de vaisseaux qui sont partiellement ou totalement écrasés. Le type de tumeur joue également un rôle. Ainsi, le cancer du pancréas le plus fréquent (l'adénocarcinome canalaire pancréatique) présente en général relativement peu de cellules cancéreuses, moins de cinq pour cent en masse, mais beaucoup de matrice extracellulaire et de fibroblastes. D'autres cancers, tel le médulloblastome, la plus fréquente des tumeurs cérébrales malignes de l'enfant, se caractérisent par une matrice extracellulaire peu abondante.

Des travaux supplémentaires ont montré qu'en général, les tumeurs qui présentent une proportion élevée de matrice et de fibroblastes par rapport aux cellules cancéreuses – les tumeurs dites desmoplastiques – tendent à répondre moins bien à une chimiothérapie. Cela suggère qu'en diminuant la quantité de matrice dans ces masses tumorales, on augmentera peut-être les chances que les médicaments atteignent leurs cibles et qu'ils soient ainsi plus efficaces.

Initialement, les efforts de mon équipe pour trouver des agents capables de réduire la matrice extracellulaire ont bénéficié d'une découverte fortuite. Cette matrice est constituée de fibres protéiques (contenant principalement du collagène) et de composés sous forme de gel, tels que l'acide

hyaluronique. À un moment donné, les chercheurs ont pensé que les molécules formant un gel jouaient un rôle plus important que le collagène dans la mauvaise distribution des médicaments dans les tumeurs. Mais en 2000, nous avons trouvé, à notre grande surprise, que la rigidité du tissu, qui dépend de la quantité de collagène qu'il contient, est plus importante. Nous avons aussi découvert que le fait de casser les fibres à l'aide d'une enzyme qui dégrade le collagène (la collagénase) augmente fortement la diffusion de particules mesurant 150 nanomètres, même dans les tumeurs les plus résistantes à leur pénétration (les nanoparticules sont

LES TUMEURS AYANT UNE PROPORTION élevée de matrice et de fibroblastes par rapport aux cellules cancéreuses tendent à répondre moins bien à une chimiothérapie.

de plus en plus étudiées pour détruire de façon ciblée les cellules cancéreuses, bien que le succès de cette approche soit pour l'instant modéré).

Nous avons ensuite montré que, chez la souris, les tumeurs se réduisaient davantage lorsque nous injectons dans leur masse de la collagénase associée à des particules virales de 150 nanomètres visant à tuer les cellules cancéreuses, que lorsque nous injectons les particules virales sans collagénase.

Pour intéressant que fût ce résultat, nous savions que l'administration d'une enzyme qui dégraderait le collagène dans tout l'organisme serait problématique chez l'être humain, car le collagène structure nos

os et nos tissus. Il fallait un médicament plus sûr, qui agisse sur les tumeurs sans produire d'effets trop vastes. Mais lequel ?

Nous avons rapidement envisagé une hormone nommée relaxine, que les femmes produisent durant la grossesse. La relaxine inhibe la synthèse de collagène et augmente sa dégradation. Les futures mères en produisent beaucoup, sans effets néfastes. Nous nous sommes donc demandé si on pourrait l'utiliser pour réduire le collagène dans les tumeurs.

En 2002, nous avons traité avec de la relaxine des souris porteuses de tumeurs pendant deux semaines. Effectivement, l'hormone a réorganisé le collagène, ce qui l'a rendu plus poreux et a amélioré la diffusion, dans les tumeurs, de grosses molécules que nous avons utilisées comme substituts de médicaments. D'autres chercheurs ont confirmé nos résultats pour différentes tumeurs. Mais nous avons

alors eu connaissance de travaux indiquant que la relaxine pourrait stimuler le développement de certaines tumeurs, telles que celles de la prostate. Étant donné la disparité des résultats et les risques encourus, nous savions que nous ne pourrions jamais tester la relaxine en tant qu'agent anticancéreux chez l'être humain.

Décus, nous avons commencé à chercher d'autres agents. Nous avons porté nos efforts sur l'attaque d'un élément clef intervenant dans la stimulation de la synthèse du collagène, à savoir une protéine nommée facteur de croissance transformant bêta (TGF-β). Nous avons trouvé un moyen possible d'y parvenir,