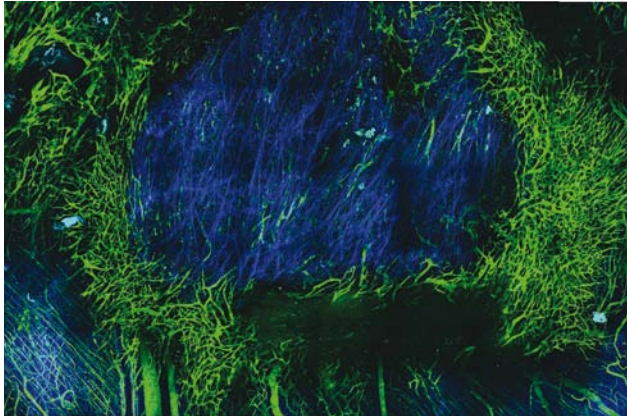
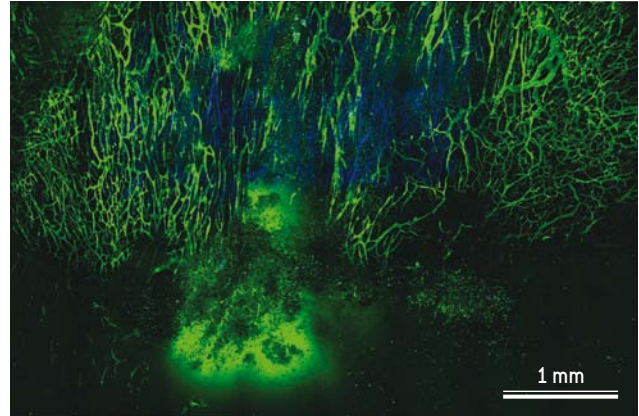




2. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (le collagène, en bleu) dans une tumeur mammaire de souris diminue et la circulation sanguine (en vert) augmente, en réaction à l'administration de losartan, un inhibi-



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,