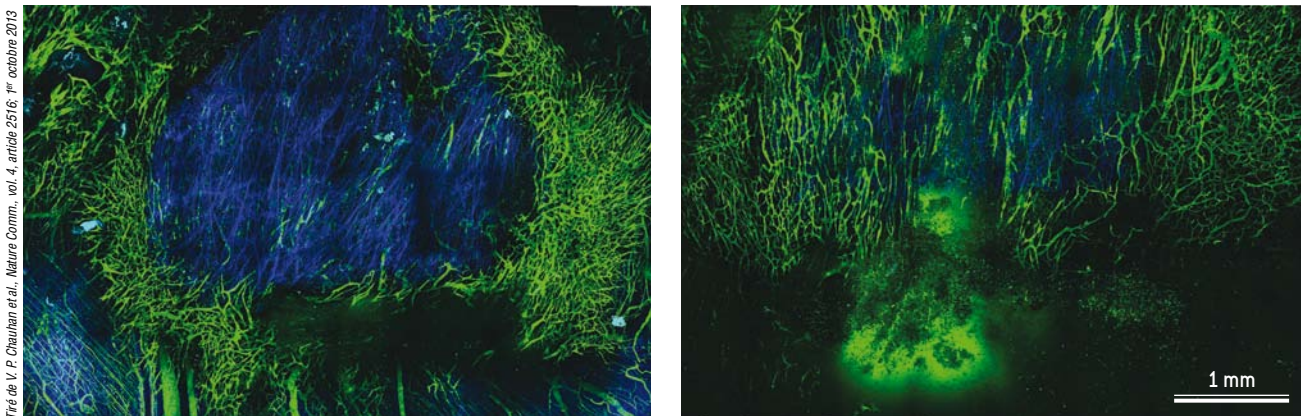




Tré de V. F. Chauhan et al. Nature Comm. vol. 4, article 2516, 1^{er} octobre 2013

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,

lorsque nous nous sommes rendu compte que des médicaments couramment utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée) non seulement font baisser la pression sanguine, mais aussi inhibent l'activité du facteur de croissance. Qui plus est, ces agents largement prescrits, qui diminuent la pression artérielle en inhibant une hormone nommée angiotensine II, perturbent la fonction d'une seconde molécule intervenant dans la stabilisation du collagène.

Réduire le collagène en bloquant l'angiotensine

Nous savions que divers inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, notamment le losartan, réduisent les niveaux de plusieurs formes de collagène chez des animaux de laboratoire présentant des quantités excessives de matrice extracellulaire et permettent d'inverser cet excès dans les reins et le cœur de patients souffrant d'hypertension. Nous n'avons toutefois trouvé aucune publication portant sur l'effet de ces médicaments sur les niveaux de collagène ou sur la compression des tumeurs.

Pour voir si les agents antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourraient réduire la matrice dans les tumeurs et améliorer ainsi la distribution de médicaments anticancéreux, nous avons administré du losartan pendant deux semaines à des souris porteuses de quatre types différents de tumeurs riches en matrice : un adénocarcinome canalaire pancréatique, un cancer mammaire, un mélanome (cancer de la peau) et un sarcome (cancer du tissu conjonctif).

Nous avons observé deux effets encourageants. Le collagène a diminué dans les tumeurs, et les particules de 100 nanomètres utilisées en tant que substituts de médicaments anticancéreux ont mieux irrigué les tumeurs. Nous avons conclu que la meilleure pénétration de ces substituts était due à la réduction du contenu en collagène. Des études réalisées chez des rongeurs, publiées en 2011, ont prouvé que c'est le cas avec de vrais nanomédicaments : le Doxil, approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et constitué de particules d'environ 100 nanomètres de diamètre, et des particules virales anticancéreuses d'environ 150 nanomètres de diamètre.

Au cours de nos recherches, nous avons également constaté que plus la dose de

losartan est élevée, plus la diminution du collagène est importante. Des doses de losartan supérieures à celles testées auparavant pourraient donc diminuer le collagène suffisamment pour que les vaisseaux sanguins se dilatent, même au sein de tumeurs riches en matrice extracellulaire. De fait, le doublement de la dose chez des souris a réduit le collagène dans des tumeurs mammaires et pancréatiques riches en matrice, a dilaté les vaisseaux sanguins et amélioré l'apport et l'efficacité non seulement de médicaments nanométriques, mais également d'agents chimiothérapeutiques couramment utilisés dans le traitement de ces cancers.

Nous nous sommes alors demandé si des doses suffisamment fortes de losartan ou d'autres médicaments hypotenseurs augmenteraient l'efficacité de la chimiothérapie classique et des nanomédicaments chez les patients atteints d'un cancer. Nous n'avons pas encore de réponse définitive, mais nous avons des raisons d'être optimistes. Des revues d'études antérieures menées auprès de patients souffrant d'un cancer et d'hypertension, qui recevaient donc à la fois un traitement anticancéreux et des médicaments hypotenseurs, montrent que certains agents hypotenseurs semblent améliorer quelque peu les résultats.

Par exemple, une analyse de recherches antérieures a indiqué qu'en association avec le médicament anticancéreux nommé gemcitabine, les inhibiteurs de l'angiotensine ou de certaines enzymes apparentées prolongeaient la survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique d'environ six mois par rapport à la survie obtenue avec la chimiothérapie seule.

Bien entendu, les études rétrospectives ont leurs limites, mais les données obtenues chez les patients cancéreux traités pour hypertension concordent avec nos résultats obtenus chez la souris et motivent la réalisation d'essais cliniques avec des médicaments qui bloquent les récepteurs de l'angiotensine, afin de réduire la matrice.

Une équipe du *Massachusetts General Hospital* a ainsi démarré un essai avec le losartan associé à une chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique, pour lequel le taux de survie à cinq ans est de moins de six pour cent. On en attend les résultats d'ici quelques années. Dans le futur, si tout se passe bien, on pourra

améliorer les traitements en combinant des médicaments normalisant les vaisseaux (tels que les agents bloquants du VEGF), des agents réduisant la matrice et des produits tuant les cellules cancéreuses de façon ciblée.

Comme cela vaut pour la plupart des médicaments, les médicaments hypotenseurs présentent quelques inconvénients. Ils ne peuvent pas être administrés aux personnes souffrant de certaines maladies rénales ou d'hypotension. Même pour les patients dont la pression artérielle est

En théorie, les agents anticancéreux véhiculés par le sang devraient atteindre tous les recoins de la masse tumorale et attaquer toutes les cellules cancéreuses qu'elle contient. Mais les forces de compression exercées par les composantes liquides et solides de la tumeur peuvent être suffisamment intenses pour bloquer la progression des médicaments vers de nombreuses cellules qu'ils sont censés détruire. Les cancérologues disposent déjà d'agents pouvant contribuer à réduire la pression du liquide et, désormais, comme l'explique l'auteur, des chercheurs pensent avoir trouvé un moyen de réduire également la contrainte solide exercée par les cellules et la matrice extracellulaire.

