

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.

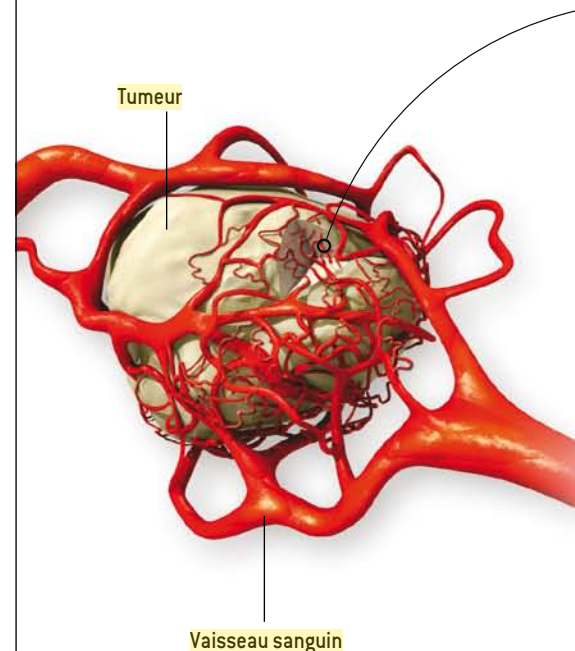
Bien entendu, les études rétrospectives ont leurs limites, mais les données obtenues chez les patients cancéreux traités pour hypertension concordent avec nos résultats obtenus chez la souris et motivent la réalisation d'essais cliniques avec des médicaments qui bloquent les récepteurs de l'angiotensine,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



normale, les doses doivent être soigneusement contrôlées pour éviter des chutes de tension trop fortes.

Ces problèmes pourraient être résolus en trouvant des moyens de modifier les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de telle sorte qu'ils conservent la capacité de diminuer la matrice tout en ne faisant pas baisser la pression artérielle. C'est l'objectif que nous cherchons à atteindre. Cependant, les tumeurs ont tendance à développer une résistance à la plupart des médicaments. Développe-

ront-elles une résistance au losartan ou à d'autres inhibiteurs de l'angiotensine ? On l'ignore.

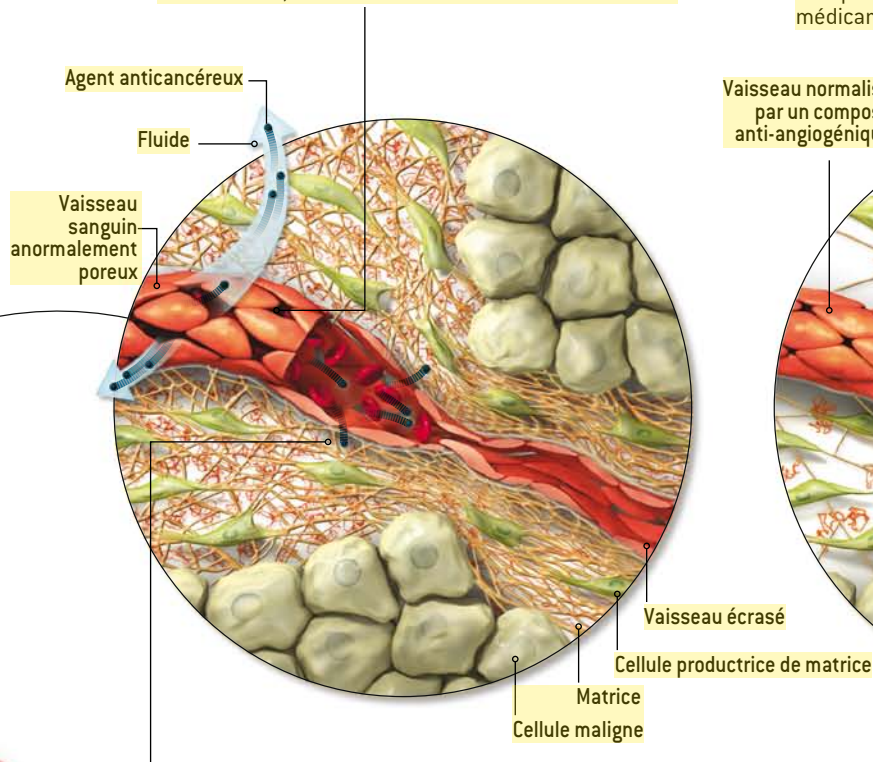
Qu'en est-il des patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments hypotenseurs ou dont les tumeurs ne réagissent pas bien ou de façon durable à ces médicaments ? Cibler spécifiquement les molécules d'acide hyaluronique, non fibreuses, présentes dans les tumeurs pourrait être une autre façon d'attaquer la matrice. L'acide hyaluronique est abondant dans environ un quart des tumeurs

humaines, telles que l'adénocarcinome canalaire pancréatique et les cancers du sein, du côlon et de la prostate. Nous avons récemment montré qu'une enzyme qui diminue sa concentration, une hyaluronidase, peut effectivement réduire la contrainte solide dans des tumeurs développées chez des souris. Nous avons également montré que le losartan peut réduire l'acide hyaluronique dans des tumeurs. D'autres chercheurs ont montré qu'une hyaluronidase permet de décompresser les vaisseaux sanguins.

LES FORCES À PRENDRE EN COMPTE

LES OBSTACLES

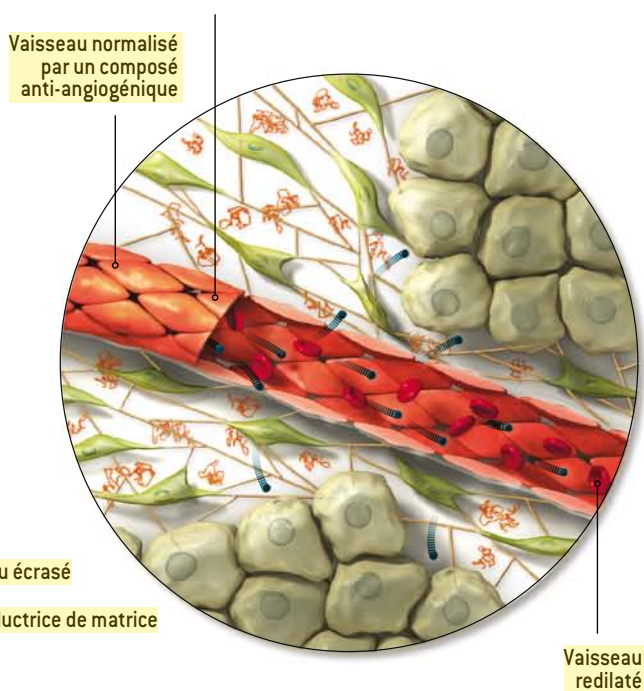
Les vaisseaux de la tumeur étant anormalement poreux, la pression du fluide est souvent élevée. En effet, quand le sang pénètre dans la tumeur, du liquide et de nombreuses molécules de médicament sont exsudés. Le liquide est alors poussé vers l'extérieur de la tumeur et s'écoule vers les tissus environnants, entraînant les médicaments avec lui.



La contrainte solide est une force de compression. Lorsque la matrice et des cellules compriment les vaisseaux sanguins, elles entravent la circulation sanguine et empêchent les médicaments anticancéreux d'atteindre les cellules malignes au-delà de la région écrasée. En même temps, la matrice peut piéger des molécules de médicament, ce qui limite encore plus leur dispersion dans la masse tumorale. L'écrasement des vaisseaux sanguins prive aussi les tumeurs d'oxygène, un effet susceptible de favoriser la propagation du cancer et d'entraver les réactions immunitaires dirigées contre la tumeur (non représenté).

LES SOLUTIONS

Les médicaments anti-angiogéniques permettent de réduire la pression fluide et sont utilisés dans le traitement du cancer depuis près de dix ans. Ils sont connus surtout pour leur effet inhibiteur de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, qui alimenteront la tumeur, mais ils peuvent aussi « normaliser » les vaisseaux sanguins en les rendant moins poreux ; moins de liquide est ainsi exsudé de la masse tumorale et les agents médicamenteux pénètrent davantage dans la tumeur.



On a montré chez la souris que des substances qui réduisent la matrice diminuent la contrainte solide et, de ce fait, améliorent la circulation sanguine dans la tumeur, ainsi que la diffusion des médicaments anticancéreux. Ces substances réduisant la matrice comprennent un médicament hypotenseur courant, qui fait actuellement l'objet d'un essai clinique chez des patients atteints d'un cancer du pancréas, afin de déterminer s'il améliore l'efficacité des médicaments anticancéreux.

Sur la base de ces études, une enzyme de ce type, nommée PEGPH20, est désormais en essai clinique pour le cancer du pancréas. Notre équipe et d'autres ont également obtenu des succès en laboratoire avec certains autres médicaments connus pour agir partiellement sur la matrice.

Plusieurs effets à évaluer

Pour parfaire le traitement par réduction de la matrice, les chercheurs doivent trouver des façons de mesurer la réaction de la matrice aux différents agents testés. Les substances qui perturbent la matrice des tumeurs réduisent-elles réellement la compression mécanique ? Lesquelles sont les plus efficaces ? Le

degré de réduction se traduit-il par une différence d'efficacité des médicaments anticancéreux plus classiques administrés de façon concomitante ?

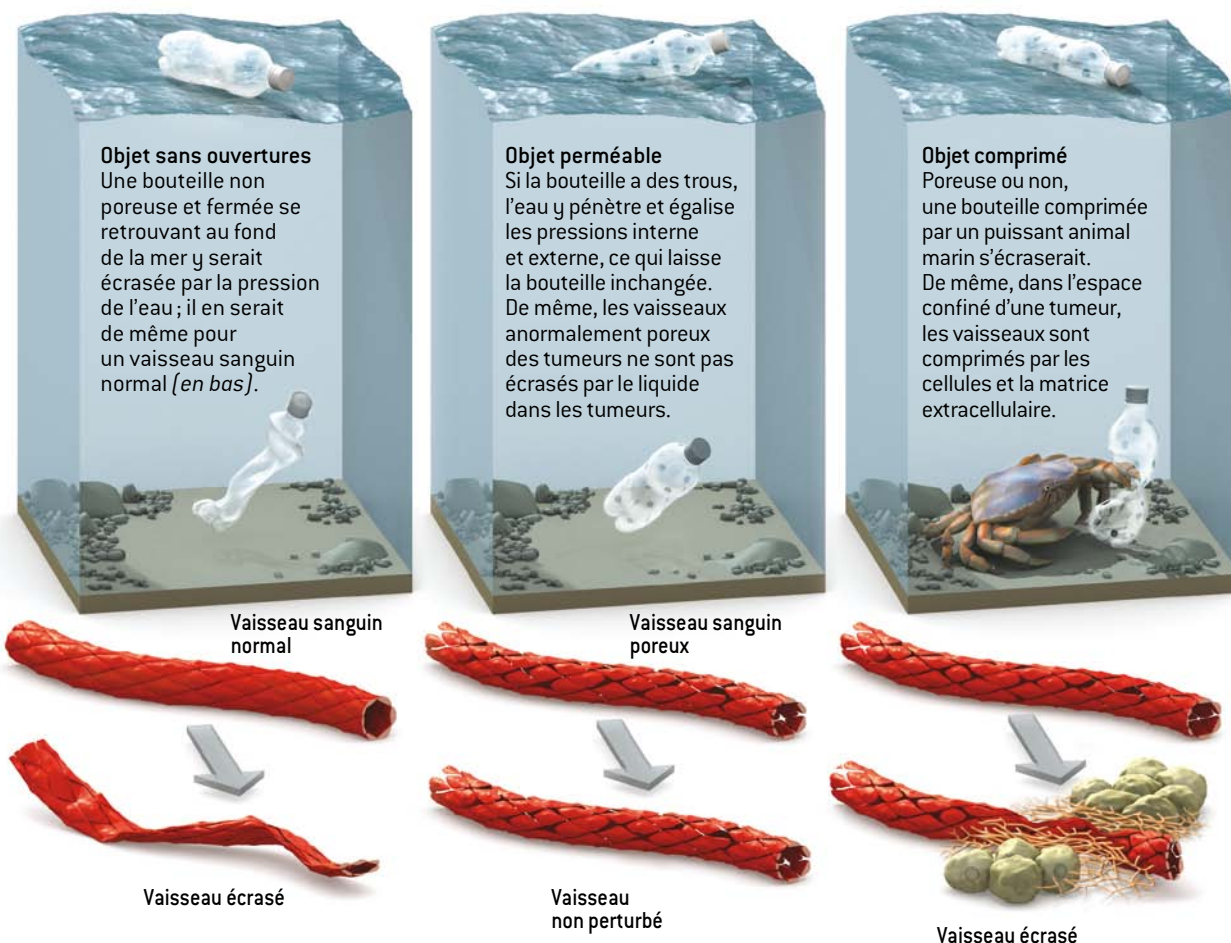
Des progrès ont été obtenus également sur ce plan. Une nouvelle méthode d'imagerie, dite par génération de second harmonique, devrait aider les chercheurs à visualiser et à quantifier le collagène des tumeurs. De plus, nous avons trouvé une façon relativement simple d'évaluer la contrainte compressive dans une tumeur : lorsque la tumeur d'un animal de laboratoire est coupée en deux, les deux moitiés enflent spontanément. La mesure du gonflement et l'application de formules mathématiques que nous avons développées permettent de quantifier la contrainte qui régnait au sein de la tumeur.

On me demande parfois si la réduction de la matrice n'aiderait pas les cellules cancéreuses à métastaser, c'est-à-dire à traverser la matrice et à atteindre des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, puis à se propager dans d'autres parties du corps. De même, certains se demandent si le fait de dégrader la matrice ou de dilater les vaisseaux sanguins et d'augmenter ainsi le flux sanguin dans la tumeur ne faciliterait pas la fuite de cellules tumorales dans le sang ou la croissance de la tumeur en fournissant davantage de nutriments aux cellules cancéreuses, ou les deux à la fois.

Ces inquiétudes nécessitent des études complémentaires, mais plusieurs observations suggèrent que la croissance des tumeurs et les métastases ne seraient pas favorisées. Pourquoi ? D'un côté, il est vrai

POURQUOI SEULS LES SOLIDES COMPRIMENT LES VAISSEAUX SANGUINS

Beaucoup sont surpris d'apprendre que seule la matrice extracellulaire et les cellules des tumeurs compriment et bloquent les vaisseaux sanguins ; l'augmentation de la quantité de liquide n'intervient pas dans cet effet. Pour expliquer ce qui se passe, on peut faire l'analogie, chère à l'auteur, avec une bouteille en plastique tombée à la mer.



Emily Cooper - source : Lance L. Munn, Laboratoire de biologie tumorale, Faculté de médecine de Harvard et Hôpital général du Massachusetts