

Un pas décisif dans la prévention des métastases ?

Dans un article publié en juillet dernier dans Cell Reports, des chercheurs de l'Université catholique de Louvain expliquent comment ils ont réussi à prévenir l'apparition de métastases chez la souris¹. Une première mondiale qui, si elle devait s'avérer applicable en médecine humaine, constituerait un progrès majeur en cancérologie. | Philippe Lambert

Chaque année, un diagnostic de cancer est prononcé chez plus de 65 000 personnes en Belgique. Parmi elles, 27 000 décéderont de leur maladie, dont quelque 24 000 du fait de la présence de métastases. Autrement dit, pour chaque patient, le pronostic est largement conditionné par les propriétés invasives et métastatiques de sa tumeur.

Aussi un des défis majeurs de l'oncologie consiste-t-il à identifier les mécanismes conférant à certaines cellules cancéreuses la capacité de quitter la tumeur d'origine et de s'implanter dans d'autres tissus et organes. Pour y parvenir, les cellules colonisatrices sont appelées à franchir plusieurs obstacles au cours de leur cheminement : en effet, elles doivent quitter la tumeur primitive, traverser la paroi des vaisseaux afin d'être véhiculées par la circulation sanguine ou lymphatique tout en subissant les attaques du système immunitaire, la retraverser pour migrer vers leur lieu de destination et, enfin, pénétrer dans l'organe où elles vont s'installer. Un véritable parcours du combattant au terme duquel une infime minorité des « migrantes » arrivera à bon port.

Identifier un terroriste

Mais revenons au point de départ de l'évolution tumorale. Au fil du temps, l'entrée d'une tumeur en phase de croissance exponentielle nécessite trois adaptations majeures successives des cellules cancéreuses. La première correspond à un « switch métabolique », le switch glycolytique. « Durant cette

phase, les cellules tumorales appartenant à des zones très peu oxygénées adaptent leur façon de produire de l'énergie pour survivre », résume Pierre Sonveaux, professeur de pharmacologie à l'Université catholique de Louvain (UCL) et chercheur qualifié du FNRS. Suit ensuite le switch angiogénique où les cellules malignes envoient des signaux moléculaires, tel le VEGF, pour favoriser la formation de nouveaux vaisseaux qui leur apporteront oxygène et nutriments. Enfin, troisième phase : le switch métastatique. « Pour réussir à franchir toutes les étapes de la cascade

métastatique, les cellules tumorales doivent posséder un ensemble de caractéristiques indispensables : être capables de bouger, d'envahir, de survivre dans le sang, avoir le caractère de cellules souches, etc. », précise Pierre Sonveaux.

Au sein de l'Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC) de l'UCL, son laboratoire a élaboré l'hypothèse suivante : le développement de métastases constitue un événement tardif qui doit être influencé par la phase la plus précoce de l'évolution tumorale, le switch glycolytique. L'idée des chercheurs était donc d'agir le plus en amont possible afin d'enrayer la formation des métastases, sachant que plus on intervient en aval et plus les cellules cancéreuses disposent de voies alternatives pour se jouer des pièges qui leur sont tendus.

Pierre Sonveaux rapporte que des ex-

périences chez la souris ont montré que les cellules tumorales ayant contribué à la formation de métastases sont plus avides de glucose que les autres. Il en a déduit que certaines caractéristiques métaboliques devaient être associées à la capacité de faire des métastases.

« Le premier problème auquel nous nous sommes heurtés était de réussir à identifier un « terroriste » au sein d'une foule d'un million d'individus, dit de façon imagée le chercheur de l'UCL. Pour contourner l'écueil, nous avons décidé d'aggraver la situation, faisant en sorte



▲ Prof. Pierre Sonveaux

On estime que, pour chaque gramme de tumeur chez un patient, environ un million de cellules tumorales arrivent quotidiennement dans le sang. Très peu d'entre elles, nous l'avons mentionné, sont à même de générer une métastase : celles qui, dotées de toutes les caractéristiques voulues, méritent le label de cellules progénitrices métastatiques.

que le nombre de cellules dangereuses augmente davantage que celui des cellules plus anodines. »

Comment ? En se fondant sur les théories darwiniennes, lesquelles servirent de support à la sélection de cellules capables d'envahir les tissus de façon très efficace. In vitro, les chercheurs obtinrent de telles cellules superinvasives

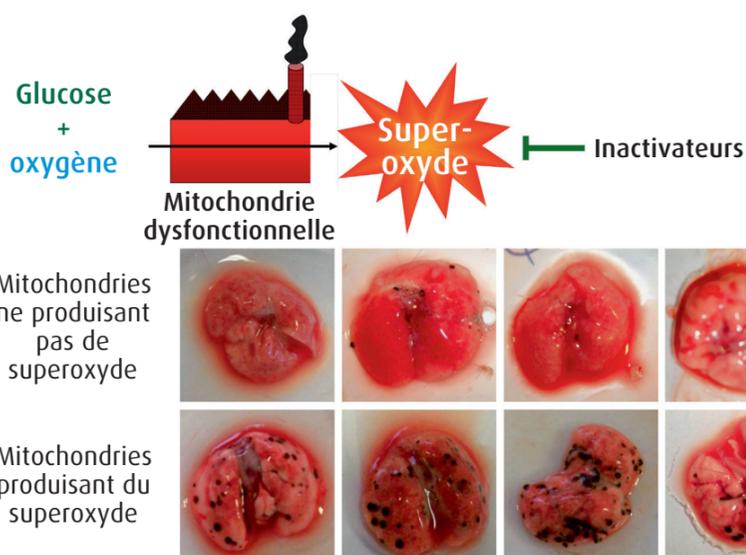
en partant de cellules tumorales humaines du col de l'utérus a priori peu envahissantes et en les « invitant » à migrer, à travers un filtre, d'un puits supérieur vers un puits inférieur qui contenait un facteur chimioattractant, en l'occurrence du sérum foetal bovin. Les cellules qui atteignirent le puits inférieur furent alors récoltées, avant d'être placées dans le puits supérieur d'un deuxième système, avec « mission » de descendre à nouveau dans un puits inférieur. Et ainsi de suite. Au terme du processus, Pierre Sonveaux et son équipe (en particulier le docteur Paolo E. Porporato, postdoctorant et chargé de recherche du FNRS) avaient à leur disposition des cellules superinvasives.

Surcharge du cycle de Krebs

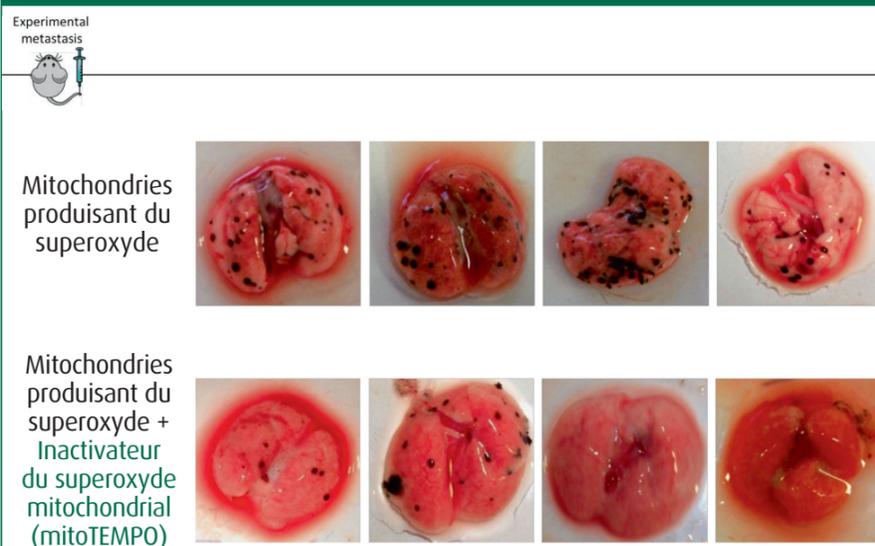
Les chercheurs ont procédé de manière analogue in vivo, en utilisant les cellules d'un mélanome de souris très peu métastatique nommé B16-F10. De telles cellules apparaissent noires car elles renferment de la mélanine, de sorte qu'il est aisé de visualiser d'éventuelles métastases qui en seraient issues. « Dans la pratique, nous avons injecté des cellules de mélanome dans la peau d'une souris, relate Pierre Sonveaux. S'est développée une tumeur cutanée qui a donné quelques rares métastases pulmonaires dont nous avons mis les cellules en culture pour en accroître la population. Ensuite, nous avons injecté les cellules issues de nos cultures dans la peau d'une deuxième souris, sous forme de tumeur primaire, suite à quoi nous avons observé davantage de métastases pulmonaires. Nous avons répété l'opération sur d'autres souris, en aval. Finalement, nous avons pu recueillir des cellules supermétastatiques* »

L'équipe de Pierre Sonveaux s'est

Le superoxyde produit par les mitochondries favorise les métastases



Les inhibiteurs spécifiques du superoxyde mitochondrial empêchent les métastases



DOSSIER

alors efforcée de déterminer quel était le plus petit commun dénominateur métabolique entre les cellules des deux modèles qu'elle avait développé, in vitro et in vivo. En s'appuyant sur des outils métaboliques mis au point au laboratoire depuis 2008, les chercheurs comparèrent, au sein du premier modèle, cellules superinvasives et des cellules peu invasives et, au sein du second, cellules supermétastatiques et des cellules peu métastatiques. Toutes les fonctions métaboliques furent passées au crible : glycolyse ; consommation de glucose, production d'ATP, de lactate et de métabolites intermédiaires ; consommation d'oxygène ; fonction mitochondriale... Se dégagèrent le constat suivant : le plus petit commun dénominateur recherché était une surcharge du cycle de Krebs, voie métabolique qui se passe à l'intérieur des mitochondries et permet d'extraire un maximum d'énergie sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP) à partir du pyruvate, dérivé du glucose.

« Dans les deux modèles, les mitochondries étaient dysfonctionnelles : leur structure était aberrante et elles présentaient une activité accrue totalement inattendue », explique Pierre Sonveaux. Cela se traduisait par un défaut au niveau de la chaîne respiratoire, ensemble complexe de protéines membranaires de la mitochondrie, également appelée « chaîne de transport d'électrons ». En caricaturant, on peut considérer que le cycle de Krebs fabrique des « donneurs d'électrons » qu'il livre à la chaîne respiratoire. Est alors généré un flux d'électrons qui

Question de concentration

Le superoxyde peut être fabriqué à différentes concentrations dans les mitochondries. La respiration cellulaire s'accompagne d'une quantité infime de ce qui n'est finalement qu'un déchet métabolique, dans la mesure où il ne remplit pas de rôle bien déterminé dans l'homéostasie. Une concentration que l'on pourrait qualifier d'intermédiaire est associée à la formation de métastases, tandis qu'une concentration élevée est responsable de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Aussi

est-ce pour prévenir celle-ci que le mitoQ est actuellement testé en clinique humaine dans le cadre de l'hépatite C et de la maladie de Parkinson.

Les travaux menés par l'équipe du professeur Sonveaux se sont étalés sur 5 ans. Ils ont été largement financés par une bourse du Conseil européen de la recherche ERC Starting Grants (1,5 million d'euros), mais aussi par le FNRS, le Télévie et la Fondation contre le cancer. ♦

dent dans les cellules superinvasives et dans les cellules supermétastatiques,

Sachant désormais que le superoxyde rend bel et bien les cellules cancéreuses

A priori, ce traitement ne permet pas d'éliminer les métastases déjà formées.

mais non dans les cellules tumorales peu invasives ou peu métastatiques », indique Pierre Sonveaux.

Inactiver le superoxyde

Question suivante : la présence de superoxyde en trop grande concentration est-elle suffisante pour que des cellules tumorales deviennent métastatiques ? Comment le savoir si ce n'est en créant expérimentalement des fuites d'électrons (et, par là même, des ions superoxyde) au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie ? C'est ce que firent les chercheurs de l'UCL au moyen de techniques pharmacologiques et génétiques. Ainsi, des cellules de mélanome murin prétraitées avec de la roténone, un inhibiteur utilisé à une concentration apte à créer un étrangle-

plus métastatique, le laboratoire de Pierre Sonveaux n'eut de cesse de l'inactiver dans l'espoir d'enrayer la formation de métastases. Or, la production de superoxyde peut être bloquée par une substance spécifique ayant déjà franchi avec succès l'étape des essais cliniques de phase 1 dans le cadre du traitement de l'hépatite C et de la maladie de Parkinson, deux affections où le superoxyde est impliqué. Cette substance capable d'inactiver le superoxyde est le mitoQ. Son analogue, le mitoTEMPO, est commercialisé comme outil expérimental. Ces deux molécules n'agissent qu'au niveau de la mitochondrie et uniquement lorsqu'il y a une fuite d'électrons.

Menés chez la souris, les travaux entrepris comportèrent deux étapes. Ils se focalisèrent d'abord sur le modèle expérimental de mélanome murin supermétastatique, qui est déconnecté de la réalité clinique et où, selon l'expression imagée du professeur Sonveaux, le nombre de terroristes (progéniteurs métastatiques) était

nettement supérieur à la norme au sein de la foule des cellules tumorales injectées à l'animal. Situation catastrophique, impossible à régler totalement. L'administration de mitoQ ou de MitoTEMPO permit néanmoins de réduire drastiquement la formation de métastases pulmonaires chez les souris traitées par rapport à ce qui fut observé chez les autres, laissées à elles-mêmes. Le traitement expérimental faisait perdre à la plupart des progéniteurs métastatiques toutes les caractéristiques qui leur sont propres et donc la capacité de quitter la tumeur d'origine, de migrer et de s'implanter dans d'autres tissus et organes.

Dans un deuxième temps, centrant leurs efforts sur un modèle aussi proche que possible de la clinique, les chercheurs injectèrent, dans le sein d'une souris, des cellules de cancer mammaire humain spontanément métastatique. Une tumeur primaire du sein s'est alors développée comme chez la patiente dont la lignée cellulaire était issue. Un

groupe de rongeurs reçut quotidiennement 0,7 mg/kg de MitoTempo, tandis qu'un autre se vit administrer un placebo. Résultat ? De nombreuses métastases pulmonaires dans le second groupe, aucune dans le premier ! « À côté de la chimiothérapie, non spécifique et à l'efficacité limitée, il n'existe pas actuellement d'outil thérapeutique spécifique permettant de prévenir les métastases, souligne Pierre Sonveaux. Or, nous avons montré que chez l'animal, en tout cas, les inactivateurs de superoxyde sont capables d'empêcher leur survenue. »

Tests complémentaires

Une précision importante s'impose néanmoins : a priori, ce traitement ne permet pas d'éliminer les métastases déjà formées dans l'organisme. « En fait, à ce stade des recherches, on ignore s'il est à même de les faire régresser ou d'arrêter leur croissance, dit notre interlocuteur. Mais il évite que, dans le million de cellules tumorales arrivant chaque jour dans le sang par gramme de tumeur, il y ait des « terroristes. »

Pierre Sonveaux insiste fortement sur le fait que, aussi encourageants soient-ils, les résultats obtenus par son équipe doivent être confirmés chez l'homme. Avant le passage à l'étape des essais cliniques, son laboratoire se doit de réaliser des tests complémentaires chez l'animal, notamment pour élucider deux points. Première question : la stratégie mise en œuvre est-elle efficace dans tous les types de cancers métastatiques, tels ceux du poumon, du côlon ou de la prostate ? Tout porte à le croire, mais la démonstration doit en être faite. Seconde question : l'administration d'inactivateurs de superoxyde est-elle compatible avec la chimiothérapie et la radiothérapie ? « Nous avons des indices favorables chez des souris cancéreuses qui ont reçu une chimiothérapie combinée au traitement expérimental », fait remarquer le professeur Sonveaux.

Si l'administration d'inactivateurs de superoxyde devait s'avérer concluante en clinique humaine pour prévenir les métastases, elle devrait être instaurée dès que possible après la détection d'une tumeur primaire et sans doute

être poursuivie tout au long de la vie du patient. Ne peut-on cependant redouter que les candidats progéniteurs métastatiques trouvent des voies alternatives pour déjouer le piège des inactivateurs de superoxyde ? Pierre Sonveaux estime cette éventualité peu probable. Pour quelle raison ? Certes, au fil de ses travaux, son groupe a démontré qu'il existe diverses façons d'induire la production de superoxyde dans les mitochondries et que cette espèce radicalaire a la faculté d'activer de nombreuses voies de signalisation en aval, mais il n'en demeure pas moins que le superoxyde mitochondrial est un passage obligé, vraisemblablement unique, reliant les « voies qui entrent en gare » et celles qui en sortent. Bref, il est la clé de voûte du système.

Une voie royale

Au terme des recherches complémentaires qu'ils vont effectuer chez la souris et dont ils évaluent la durée à deux ou trois ans moyennant un soutien fort du mécénat, les chercheurs de l'UCL voudraient, en cas de succès, susciter l'initiation d'études cliniques. Les molécules concernées sont brevetées. Par conséquent, il faudra convaincre les firmes pharmaceutiques qui les détiennent. « C'est pourquoi il est important de montrer que le marché est vaste, donc que l'approche thérapeutique préconisée est applicable à la plupart ou à l'ensemble des cancers métastatiques, et qu'elle n'a pas d'interactions néfastes avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, considère Pierre Sonveaux. Il conviendra également de déterminer quelle est la meilleure population cible et le meilleur schéma thérapeutique pour un test préliminaire. »

Avoir réussi à prévenir la formation de métastases est une première mondiale qui mérite, sans nul doute, que l'effort ne soit pas relâché. Allié à cette découverte, le fait que le mitoQ soit dépourvu de toxicité pour l'homme balise une voie royale vers des essais en clinique humaine. Si elle devait rencontrer les espoirs placés en elle, la découverte de l'équipe de l'UCL s'assimilerait à une avancée majeure, un pas de géant, dans le traitement du cancer. ♦

Sachant que le superoxyde rend les cellules cancéreuses plus métastatiques, l'inactiver peut enrayer la formation de métastases.

seront capturés par l'oxygène en fin de processus. Ce flux est nécessaire à la production d'énergie, mais s'il se révèle excédentaire, les électrons en surplus forment des radicaux libres baptisés ions superoxyde. « Cette espèce radicalaire, que l'on trouve en quantité infime dans les cellules normales, apparut en excès

ment au niveau du premier complexe de la chaîne respiratoire, puis injectées dans la veine de la queue d'une souris se révélèrent capables d'induire un nombre nettement accru de métastases pulmonaires chez l'animal. Le résultat fut confirmé en ciblant un à un chacun des complexes de la chaîne respiratoire.

MEDIFORUM

Remboursement de Revlimid® en SMD* à partir du 1er octobre 2014

Celgene annonce le remboursement de Revlimid® (lénalidomide) à partir du 1 octobre 2014 pour les patients atteints de SMD. Ce nouveau remboursement de Revlimid® en SMD concerne les patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de délétion 5q isolée et pour lesquels les autres options thérapeutiques telles que la polytransfusion et les chélateurs de fer sont insuffisants ou inadéquats. Revlimid® est déjà remboursé pour les patients atteints d'un RRMM (myélome multiple en rechute et réfractaire) depuis 2008.

*SMD : Syndrome myélodysplasique

* L'invasion est une étape précoce du processus métastatique. Elle peut être sélectionnée in vitro. Les cellules supermétastatiques sont non seulement superinvasives, mais possèdent en outre toutes les autres caractéristiques requises pour établir avec succès une tumeur secondaire. Ces cellules ne peuvent être sélectionnées que in vivo.

1. Paolo E. Porporato et al., A mitochondrial switch promotes tumor metastasis, Cell Reports 8, 754-766, August 7, 2014. Site Internet : <http://www.uclouvain.be/420397.html>