Empêcher les cellules cancéreuses de se nourrir d'elles-mêmes...

Pr Pierre Sonveaux, UCL

Souvent en détresse, les cellules cancéreuses déploient différentes stratégies pour assurer leur survie. L'une d'elles, l'autophagie, a été étudiée récemment par une équipe de chercheurs de l'UCL. Ils ont pu baliser ainsi une nouvelle voie thérapeutique.

« La manière dont nos réseaux cérébraux s'organisent spontanément influence nos capacités d'apprentissage, et les réseaux qui participent à l'apprentissage se modifient avec l'âge. »

Afin de disposer de l'énergie nécessaire à sa survie et à sa prolifération, une cellule cancéreuse doit consommer une quantité importante de nutriments. Cette exigence entraîne souvent un épuisement des ressources présentes dans son environnement proche, qui finit par devenir un « désert métabolique ». Logée à une telle enseigne, une cellule normale mourrait. Mais pas nécessairement la cellule cancéreuse, car elle est à même de déployer un arsenal de stratégies pour contourner l'écueil et assurer sa survie. Par exemple, modifier son métabolisme, pratiquer une forme de coopération métabolique avec d'autres cellules cancéreuses, réduire des cellules en esclavage, stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui lui apporteront oxygène et nutriments ou même essaimer pour un endroit plus favorable et donc former des métastases.

Se manger soi-même

L'objectif général du laboratoire dirigé par le professeur Pierre Sonveaux, maître de recherches du F.R.S.-FNRS et professeur de pharmacologie à l'UCL, est de développer des outils de nature à faire obstacle aux stratégies adaptatives des cellules cancéreuses.

Récemment, c'est à l'autophagie que s'est intéressée son équipe. Cette autre stratégie employée par certaines cellules cancéreuses en détresse consiste à « *se manger soi-même* ». En effet, en cas de disette, les cellules cancéreuses peuvent consommer certains de leurs propres constituants non indispensables à leur survie. Par exemple, une partie de leurs mitochondries, moins utiles en situation de carence en oxygène, ou certaines de leurs protéines. Par la suite, lorsque les conditions redeviendront meilleures, elles pourront les réacquérir.

Cette stratégie de survie semble constituer une cible thérapeutique importante, ainsi que l'ont montré les travaux publiés en septembre 2016 par les chercheurs de l'UCL dans la revue *Cancer Cell*[1].

Drôle de digestion

Normales ou cancéreuses, les cellules sont pourvues de vésicules ayant, à l'échelon cellulaire, une fonction analogue à celle de l'estomac : les lysosomes, dont la découverte par le professeur Christian de Duve fut couronnée du prix Nobel de médecine en 1974. Il s'agit de compartiments acides riches en enzymes vouées à digérer protéines, membranes et autres éléments acheminés dans les vésicules.

Formées temporairement pour répondre aux besoins de l'autophagie, d'autres vésicules appelées phagosomes englobent initialement le matériel à digérer et fusionnent chacune avec un ou plusieurs lysosomes, donnant naissance à un autolysosome. C'est dans cette structure que la digestion s'opère. Ensuite, l'autolysosome se rompt et son contenu est libéré sous forme de substrats très facilement utilisables par la cellule pour produire de l'adénosine triphosphate (ATP), grande pourvoyeuse énergétique de la cellule.

Trop de radicaux libres

Deux voies métaboliques sont utilisées par les cellules eucaryotes pour satisfaire leurs besoins énergétiques : la respiration cellulaire et la fermentation lactique. La première aboutit à l'entière dégradation du glucose de sorte que, à partir d'une molécule de ce dernier, elle fournit in fine 36 ou 38 molécules d'ATP. En revanche, ne donnant lieu qu'à une dégradation partielle du glucose, la fermentation lactique ne produit que 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.

Dans le cancer, les cellules tumorales hypoxiques carencées en oxygène, qui sont des cellules recourant à la fermentation lactique, ne sont pas les seules à être en danger. Les cellules oxydatives, dont l'approvisionnement en énergie relève de la respiration cellulaire, le sont également. Pourquoi ? Parce qu'elles ont tendance à trop consommer et, par là même, à produire trop de radicaux libres, lesquels détériorent leurs composants. Dès lors est-il essentiel, pour elles aussi, de recourir à l'autophagie, cette fois non pour « se nourrir », mais afin d'éliminer le matériel cellulaire endommagé par l'oxydation.

Une enzyme clé

Les scientifiques de l'UCL ont mis le doigt sur une enzyme essentielle à la bonne marche de l'autophagie : la lactate déshydrogénase B (LDHB). Pour remplir sa fonction, le lysosome doit posséder un taux d'acidité élevé. « *Or, selon nos observations, la LDHB est nécessaire à son acidification et donc à l'autophagie, dit Pierre Sonveaux. Quand on inhibe expérimentalement cette enzyme avec de petits ARN interférants, on bloque l'autophagie et on tue les cellules cancéreuses concernées.* »

L'enzyme LDHB ayant été identifiée comme une cible pour enrayer l'autophagie, le groupe de l'UCL a testé in vitro l'effet de l'annihilation de son expression dans de nombreux types de cellules cancéreuses humaines. À chaque fois, une mort cellulaire massive fut observée. « *L'expérience démontrait que l'ensemble des cellules tumorales dépendant de l'autophagie étaient tuées* », rapporte notre interlocuteur.

Par contre, lorsque l'expérience portait sur des cellules humaines normales, ces dernières n'étaient pas affectées, sauf les cellules fœtales. « *En d'autres termes, si on bloque la LDHB, on tue sélectivement les cellules cancéreuses et on épargne les*

TRAITEMENTS PERSONNALISÉS

Selon le type de cancer et sans doute selon les profils génétique et épigénétique de la tumeur du malade, la combinaison thérapeutique anticancéreuse retenue pourra revêtir différents visages. Par exemple, faudra-t-il associer une chimiothérapie à un inhibiteur de la coopération cellulaire ou un inhibiteur de l'autophagie à une molécule qui enraie la formation de métastases et à une autre qui tue les cellules souches cancéreuses ? Les combinaisons sont multiples et tracent la voie d'une médecine toujours plus personnalisée.

cellules saines différenciées », insiste Pierre Sonveaux. Par ailleurs, des expériences entreprises chez des souris porteuses d'un cancer humain, soit du col de l'utérus, soit du côlon, ont montré que l'annihilation de la LDHB entraînait l'arrêt de la croissance tumorale.

Chloroquine : une voie sans issue

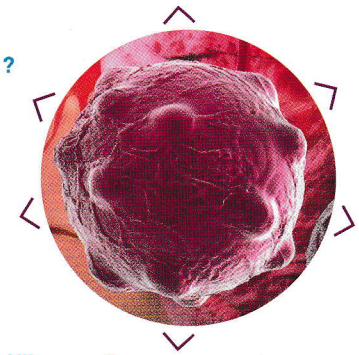
La route s'ouvre donc vers l'élaboration d'un médicament centré sur cette enzyme. L'autophagie est déjà une cible thérapeutique pour le traitement du cancer. À l'heure actuelle, le chef de file des médicaments potentiels capables de la bloquer est la chloroquine, « vieille molécule » utilisée de longue date pour combattre la malaria. Elle empêche l'autophagie en s'accumulant dans les lysosomes pour piéger les protons, ce qui bloque le processus d'acidification des lysosomes.

Toutefois, la chloroquine présente plusieurs inconvénients majeurs, et notamment celui d'être dans le domaine public et, dès lors, de recevoir peu d'intérêt des investisseurs privés pour des essais cliniques chez des patients cancéreux. Or, elle demeure nimbée d'un halo d'incertitudes. Par exemple, on ignore si elle est véritablement efficace et compatible avec la chimiothérapie ou la radiothérapie. En l'absence d'investissements pour soutenir des essais cliniques de grande envergure, la chloroquine semble mort-née pour la cancérologie.

S'alimenter différemment ?
- Manger autre chose (plasticité métabolique)
- Manger son voisin (cannibalisme cellulaire)
- Se manger soi-même (autophagie)

Coopérer avec son voisin ?
- Partager les maigres ressources (coopération cellulaire)

Profiter de son voisin ?
- Le faire travailler pour moi (esclavage cellulaire)



Appeler à l'aide ?
- Envoyer un SOS (angiogenèse)

Partir à la recherche d'une oasis ?
- L'herbe est plus verte ailleurs (processus métastatique)

Hiberner ?
- Dans quelques temps, le désert deviendra une forêt tropicale (cellules souches cancéreuses)

Inhiber la LDHB en clinique humaine

Les chercheurs de l'UCL ambitionnent de développer un médicament exploitable en clinique humaine. Une molécule nouvelle qui bloquerait efficacement l'enzyme LDBH et, partant, l'autophagie. Ils explorent déjà une « bonne » piste et, grâce à un financement du F.R.S.-FNRS, se donnent 4 ans pour qu'elle les conduise à un prototype de médicament testable chez l'animal.

Des évolutions seront alors encore nécessaires, étant donné le nombre de critères à satisfaire. Tout d'abord, c'est une évidence, être efficace et de faible toxicité. Mais aussi être soluble dans l'eau (afin de pouvoir être administrée par voie sanguine) et dans la graisse (pour pénétrer dans la cellule cancéreuse à travers sa membrane plasmatique, essentiellement composée de lipides). Il faudra en outre étudier la compatibilité de ce traitement avec d'autres comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Un médicament inhibiteur de l'autophagie ne pourrait faire cavalier seul, eu égard aux diverses stratégies déployées par les cellules tumorales pour survivre en situation de détresse, ce qui est leur lot récurrent, tantôt à la suite d'un manque de nutriments, tantôt en raison d'un endommagement de certains de leurs composants par mutation ou par oxydation.

Même si la route est encore longue avant une parfaite maîtrise de l'arsenal thérapeutique existant et en voie de constitution, une nouvelle piste, l'inhibition de l'enzyme LDHB, laisse entrevoir la perspective d'une avancée majeure en oncologie.

Philippe Lambert

(1) Brisson L. et al., Lactate dehydrogenase B controls lysosome activity and autophagy in cancer. Cancer Cell, septembre 2016, Vol 30, Issue 3, p. 418-443.

Pierre Sonveaux, PhD
Maître de recherches,
F.R.S.-FNRS - FATH, UCL
pierre.sonveaux@uclouvain.be