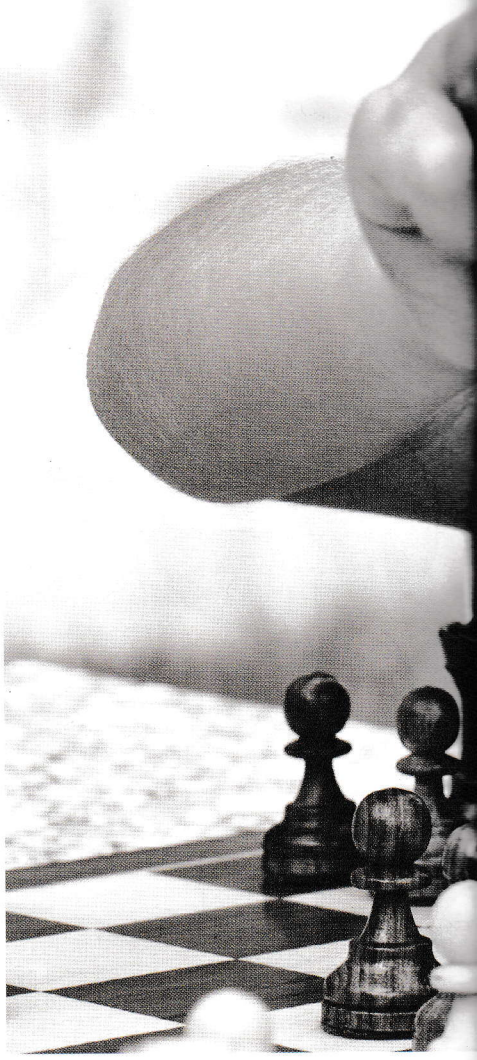
Dr Pierre Sonveaux, UCL



Déjouer trois stratégies responsables de la progression tumorale

Les changements métaboliques, l'angiogenèse et les métastases sont trois stratégies adoptées par les cellules tumorales pour passer à l'attaque. Le Professeur Pierre Sonveaux dirige une équipe qui étudie les relations entre ces trois stratégies. Ces chercheurs et leurs collègues sont sur la piste d'une molécule prometteuse pour les enrayer.

Notre organisme entreprend des milliards de divisions cellulaires chaque jour. Selon les estimations, près de 20 millions de cellules se divisent en deux cellules filles chaque seconde ! Ce processus essentiel au cours du développement embryonnaire est également vital chez l'adulte afin de remplacer les cellules qui meurent. Le mécanisme de division cellulaire est très complexe et hautement régulé par de nombreuses protéines. Toutefois, il arrive qu'il présente des failles et mène à une division anarchique des cellules. On parle alors de cellules tumorales. « Nous développons tous régulièrement des tumeurs microscopiques mais la plupart, heureusement, régressent de manière spontanée », explique Pierre Sonveaux, Chercheur qualifié du F.R.S.-FNRS et Professeur associé de Pharmacologie à l'Université catholique de Louvain (UCL). Détenteur d'une bourse ERC Starting Grant depuis 2009, Pierre Sonveaux étudie les relations entre trois adaptations principales qui permettent aux tumeurs de devenir agressives. « Il existe trois types d'adaptation qui apportent de nouvelles fonctions aux cellules tumorales et permettent aux tumeurs d'entrer en phase de croissance exponentielle : le switch glycolytique, le switch angiogénique et le switch métastatique », précise le Professeur. « Les tumeurs se forment généralement autour d'un vaisseau sanguin. Les cellules qui sont à proximité de ce vaisseau prolifèrent grâce à l'apport direct de nutriments et d'oxygène dans cette région. Mais au fil des divisions cellulaires, les cellules tumorales colonisent des zones de plus en plus loin du vaisseau sanguin nourricier. Dans un environnement appauvri en oxygène et en glucose, faute d'adaptation, elles meurent », explique Pierre Sonveaux. C'est ce manque en oxygène appelé hypoxie qui est responsable de la sélection des cellules tumorales qui vont permettre à la tumeur d'entrer en phase de croissance exponentielle.

Quand la tumeur se mue en cancer agressif

Comment une cellule échappe-t-elle à l'équilibre dynamique d'une tumeur microscopique et bénigne et entreprend-elle d'envahir son hôte ? Trois possibilité : soit elle acquiert la capacité de produire de l'énergie indépendamment de l'oxygène. « C'est ce qu'on appelle le switch glycolytique », explique Pierre Sonveaux. Soit elle parvient à stimuler l'angiogenèse pour permettre d'alimenter les cellules tumorales en oxygène et en nutriments. « On parle alors de switch angiogénique », reprend le chercheur. Enfin, une cellule peut également enclencher le processus de migration cellulaire ou « switch métastatique ». Pour aider à comprendre ces trois adaptations, le scientifique fait la comparaison avec une personne perdue dans le désert. « Cette personne pourrait survivre si, suite à des changements métaboliques, elle devient capable de manger du sable. Ce sont des changements métaboliques que l'on observe dans le cas du switch glycolytique. Ou alors si cette personne possède un téléphone satellitaire, elle pourrait appeler afin qu'on lui apport des vivres. C'est ce qui se passe en cas de switch angiogénique de la cellule puisqu'elle s'arrange, en stimulant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, pour se fournir en oxygène et nutriments. Enfin, troisième possibilité : la personne dans le désert pourrait tenter de trouver un oasis. C'est précisément l'objectif d'une cellule tumorale qui entame un processus métastatique », indique Pierre Sonveaux.

Au gré des recherches menées au sein de son laboratoire à l'Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques (IREC) de l'UCL, le scientifique et ses collègues ont réussi à démontrer qu'il existe une symbiose métabolique entre les différents types de cellules tumorales [1]. « Le lactate, déchet produit par les cellules tumorales hypoxiques, est recyclé par les cellules tumorales oxygénées comme nourriture de substitution », explique le chercheur. Les cellules oxygénées préférant le lactate au glucose, ce dernier est dès lors plus disponible pour les cellules tumorales hypoxiques.

Le lactate, un facteur clef pour le développement de la tumeur

L'hypothèse de Pierre Sonveaux et son équipe est que l'adaptation métabolique des cellules tumorales favorise les switchs angiogénique et métastatique. Pour ce qui est de l'influence du switch glycolytique sur l'angiogenèse, les chercheurs ont révélé dans deux études publiées dans la revue PLoS ONE [2] [3] que le lactate active le facteur de transcription HIF-1, lui-même stimulateur de l'angiogenèse.

Du côté de la migration cellulaire, les chercheurs ont découvert un signal provenant des mitochondries des cellules tumorales qui pourrait favoriser les métastases (4). « Lorsqu'une cellule tumorale opte pour une production d'énergie via la glycolyse plutôt que via la respiration, ses mitochondries sont altérées et fonctionnent moins bien. Ces organites sont responsables de diverses fonctions au sein de la cellule, notamment d'envoyer des signaux qui influencent le comportement de celle-ci », précise le Professeur. « Le signal que nous avons mis au jour est véhiculé par des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et incite la cellule à migrer lorsque ses mitochondries ne fonctionnent pas de manière optimale ».

À la tête d'une équipe de recherche translationnelle, Pierre Sonveaux a ensuite tenté de comprendre en quoi ces découvertes pourraient être utiles dans le traitement de patients atteints de cancer. Pour le volet concernant les caractéristiques métaboliques propres au cancer, les chercheurs se sont rendus compte que pour qu'il y ait une coopération métabolique entre les cellules tumorales, il faut que le lactate puisse être échangé entre ces cellules. « Or, nous avons identifié que le transporteur qui permet au lactate d'entrer dans les cellules tumorales est MCT1 (transporteur du monocarboxylate de type 1). Il est indispensable à l'échange de lactate puisque lorsqu'on bloque ce transporteur on empêche la symbiose entre les différentes populations de cellules tumorales », explique Pierre Sonveaux.

Empêcher le transport du lactate

Poursuivant leurs investigations, les chercheurs de l'IREC ont démontré que ce même transporteur, MCT1, est chargé de faire entrer le lactate dans les cellules endothéliales qui composent les vaisseaux sanguins. Etape grâce à laquelle l'angiogenèse peut être stimulée. « Nous avons également constaté que l'inhibition de MCT1 empêche l'entrée du lactate dans ces cellules et bloque l'angiogenèse », reprend le scientifique. Enfin, les dérivés réactifs de l'oxygène produits par les mitochondries des cellules tumorales stimulent l'expression et l'activité de MCT1. « Nous avons observé que quand on bloque MCT1, on bloque la migration cellulaire », poursuit Pierre Sonveaux. En utilisant une seule molécule inhibitrice du transporteur MCT1, il est donc possible d'avoir à la fois une action antimétabolique, une action antiangiogénique et une action antimigratoire sans additionner d'effets secondaires. « Sans MCT1, les trois stratégies des cellules tumorales pour faire entrer la tumeur en phase de croissance exponentielle sont inefficaces ! », résume le Professeur.

Aujourd'hui, une collaboration entre les équipes des Professeurs Pierre Sonveaux (IREC) Olivier Feron (IREC) et Olivier Riant (IMCN) de l'UCL ainsi qu'avec des partenaires privés, a permis d'identifier et développer une nouvelle classe d'inhibiteurs de MCT1 [5]. « Ces inhibiteurs sont beaucoup plus sélectifs et efficaces que ceux qui existaient jusqu'ici. Ils sont maintenant en phase de test préclinique », précise Pierre Sonveaux. Ces recherches sont une illustration concrète d'une bonne idée qui a pu être testée, grâce notamment au soutien du Télévie et du F.R.S.-FNRS, et qui aboutit à un concept thérapeutique en cours de validation.

En 2013, les travaux de Pierre Sonveaux ont été récompensés à trois reprises, d'une part par l'Académie Royale de Médecine de Belgique qui a attribué au chercheur les prix Albert Pierre-Jean Dustin et Cornélis-Lebègue et, d'autre part, par les autorités de l'UCL qui lui ont remis en décembre dernier le prix Jean-Oscar Maes.

Audrey Binet

(1) Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, De Saedeleer CJ, Kennedy KM, Diepart C, Jordan BF, Kelley MJ, Gallez B, Wahl MW, Feron O, Dewhirst MW. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. J. Clin. Invest. 2008;118(12):3930-3942.

(2) Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, Végran F, Verrax J, Kennedy KM, Moon EJ, Dhup S, Danhier P, Frérart F, Gallez B, Ribeiro A, Michiels C, Dewhirst MW, Feron O. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. Plos ONE. 2012;7(3):e33418.

(3) De Saedeleer CJ, Copetti T, Porporato PE, Verrax J, Feron O, Sonveaux P. Lactate activates HIF-1 in oxidative but not in Warburg-phenotype tumor cells. Plos ONE 2012;7(10):e46571.

(4) De Saedeleer CJ, Porporato PE, Copetti T, Pérez-Escuredo J, Payen VL, Brisson L, Feron O, Sonveaux P. Glucose deprivation increases monocarboxylate transporter 1 (MCT1) expression and MCT1-dependent tumor cell migration. Oncogene 2013; doi: 10.1038/onc.2013.454.

(5) Draoui D, Schicke O, Fernandes A, Drozak X, Nahra F, Dumont A, Douxfils J, Hermans E, Dogné JM, Corbau, R, Marchand A, Chaltin P, Sonveaux P, Feron O, Riant O. Synthesis and pharmacological evaluation of carboxycoumarins as a new antitumor treatment targeting lactate transport in cancer cells. Bioorg. Med. Chem. 2013;21(22):7107-7117.

Pierre Sonveaux
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Pharmacothérapie, UCL
pierre.sonveaux@uclouvain.be

« Ces recherches sont une illustration concrète d'une bonne idée qui a pu être testée, grâce notamment au soutien du Télévie et du F.R.S.-FNRS, et qui aboutit à un concept thérapeutique en cours de validation. ».