



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 2 février 2018

Couper les vivres aux tumeurs

En découvrant deux éléments indispensables à la vascularisation des tumeurs, et donc à leur survie, des scientifiques de l'UNIGE font un pas de plus vers des thérapies plus efficaces contre le cancer.

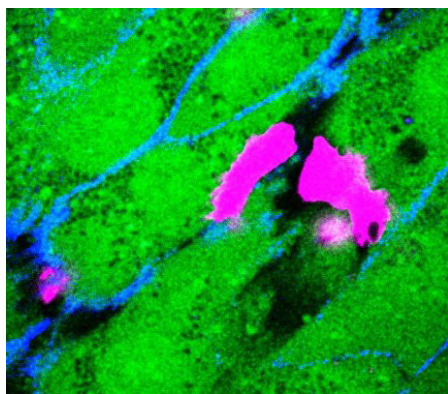
Pour qu'une tumeur devienne dangereuse, elle doit grandir et être capable de développer des vaisseaux sanguins lui permettant de s'approvisionner en nutriments et en oxygène. Couper cet approvisionnement en empêchant la tumeur de se vasculariser constitue donc une stratégie de lutte intéressante, explorée depuis une dizaine d'années. Mais comment s'y prendre pour être véritablement efficace? En identifiant deux cytokines, des facteurs clés du recrutement des cellules du sang essentielles à la formation de nouveaux vaisseaux, et surtout en décryptant comment ces facteurs de régulation de l'activité cellulaire interagissent entre eux, des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) mettent en lumière un moyen supplémentaire de contrôler la progression des tumeurs. De plus, leurs résultats, à lire dans *Nature Communications*, suggèrent qu'une utilisation combinée de médicaments déjà existants ou en cours de développement permettrait d'en augmenter significativement l'efficacité.

Les cellules endothéliales forment la couche interne des vaisseaux sanguins – l'endothélium – et ont la fonction de contenir le sang à l'intérieur des vaisseaux tout en permettant le passage des substances nutritives aux tissus. Quand un nouveau vaisseau est nécessaire, ce sont les cellules endothéliales qui dirigent le processus en autorisant le recrutement des cellules sanguines indispensables à la néovascularisation, aussi appelée angiogénèse.

Les monocytes, quant à eux, font partie des globules blancs circulant dans le sang. Éléments clés du système immunitaire, ils ont aussi la capacité de se transformer en plusieurs types de cellules une fois passée la barrière endothéliale, afin de remplir différentes fonctions selon le tissu concerné. Une sous-population particulière de monocytes a ainsi des propriétés angiogéniques et permet justement la vascularisation des tissus. En cas de cancer, la tumeur doit donc recruter ces monocytes pour se vasculariser. Mais comment ce processus se déroule-t-il? «Notre laboratoire est spécialisé dans le déchiffrement des mécanismes moléculaires impliqués dans le recrutement des globules blancs», explique le Dr Adama Sidibé, chercheur à la Faculté de médecine de l'UNIGE et premier auteur de ces travaux. «Nous nous sommes donc intéressés de près à ces mécanismes de recrutement dans le but d'en identifier les failles.»

Comment empêcher la vascularisation des tumeurs ?

L'un des premiers traitements de ce type, mis au point dès 2004, vise précisément à ralentir la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et empêcher la néovascularisation des tumeurs. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, une cytokine appelée VEGF. Si ce médicament fait aujourd'hui encore partie de l'arsenal pharmaceutique contre le cancer, il a de nombreux effets secondaires indésirables, comme l'hypertension ou l'insuffisance rénale, et perd rapidement de son efficacité.



Monocytes ayant franchi la barrière endothéliale de l'endothélium enflammé.

Illustrations haute définition

D'autres stratégies visant globalement les monocytes ont ensuite vu le jour avec une efficacité limitée. Il existe en effet plusieurs sous-populations de monocytes, chacune ayant un rôle différent. C'est pourquoi une attaque massive et indiscriminée déséquilibre le système dans son entier, avec une conséquence importante : lorsque le traitement s'interrompt, les premiers monocytes à reprendre le dessus sont ceux qui aident les tumeurs à se développer. «Il était alors essentiel de connaître en détail les mécanismes de recrutement de la sous-population monocyttaire en charge de la néovascularisation : cela devrait permettre d'empêcher leur recrutement, sans pour autant perturber le reste du système», souligne Beat Imhof, professeur à la Faculté de médecine de l'UNIGE, qui a dirigé ces travaux.

Une étude en trois étapes

Dans un premier temps, les chercheurs genevois ont observé les processus de vascularisation de cellules tumorales humaines issues de différentes lignées cellulaires. En effet, toutes les tumeurs n'ont pas la même agressivité, ni la même capacité angiogénique ; il s'agissait donc d'observer si le recrutement de ces cellules se déroulait différemment, selon le type de cellules malignes impliqué. Et effectivement, les scientifiques ont constaté une différence dans leur capacité à recruter les monocytes pro-angiogéniques. Le Dr Sidibé en explique le principe: «La capacité des tumeurs à recruter les monocytes angiogéniques est due à la capacité des tumeurs elles-mêmes à produire des cytokines. En effet, les tumeurs qui recrutent préférentiellement ces monocytes secrètent un certain nombre de cytokines, dont TNF-alpha et VEGF». Lors de la deuxième partie de leurs travaux, portant cette fois-ci sur des cellules issues de tumeurs primaires prélevées directement sur 27 patients, les scientifiques ont à nouveau identifié les mêmes cytokines.

Deux cytokines complémentaires

Troisième étape : les chercheurs ont testé, dans un modèle in vitro de recrutement cellulaire, l'une après l'autre la dizaine de cytokines identifiées dans cette étude. Les cytokines TNF-alpha et VEGF se sont révélées particulièrement efficaces : TNF-alpha permet l'adhésion aux cellules endothéliales, alors que VEGF donne l'autorisation de traverser la paroi endothéliale. Or, les deux sont essentielles à l'angiogenèse.

L'effet combiné de TNF-alpha et de VEGF permet donc le recrutement efficace des monocytes pro-angiogéniques essentiels à une vascularisation des tumeurs. «Notre étude montre qu'il faut viser les bonnes cytokines au bon moment, et surtout qu'il faut utiliser les mécanismes que nous avons découvertes pour définir de nouvelles lignes de traitements contre le cancer. Ainsi, combiner des médicaments qui existent déjà –contre VEGF, notamment– ou dont le développement est déjà bien avancé, permettrait d'optimiser leur efficacité, plutôt que les utiliser de manière distincte», conclut le professeur Imhof.

Une vidéo montrant le passage de monocytes à travers l'endothélium pendant l'inflammation est disponible [ici](#).

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Adama Sidibé

+41 22 379 51 69

Adama.Sidibé@unige.ch

DOI: 10.1038/s41467-017-02610-0