

Métabolisme & Angiogenèse

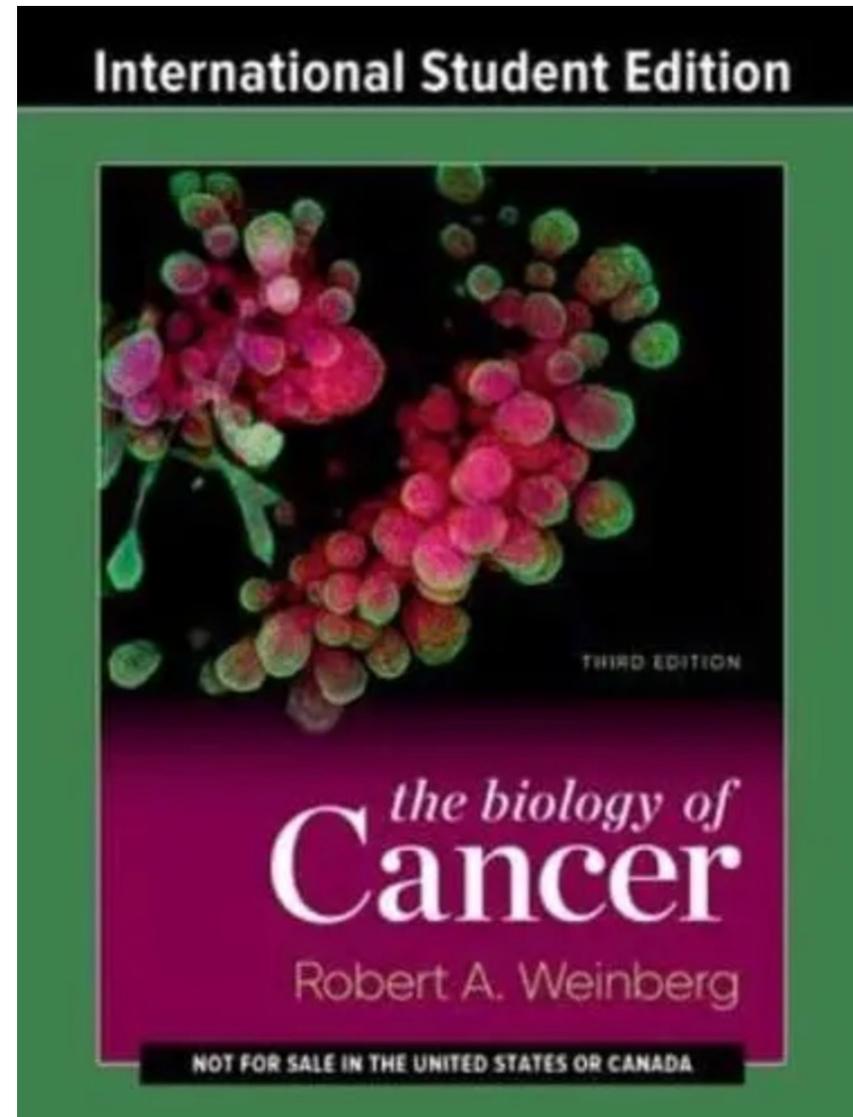
Boris BARDOT

Institut Curie – Centre de Recherche

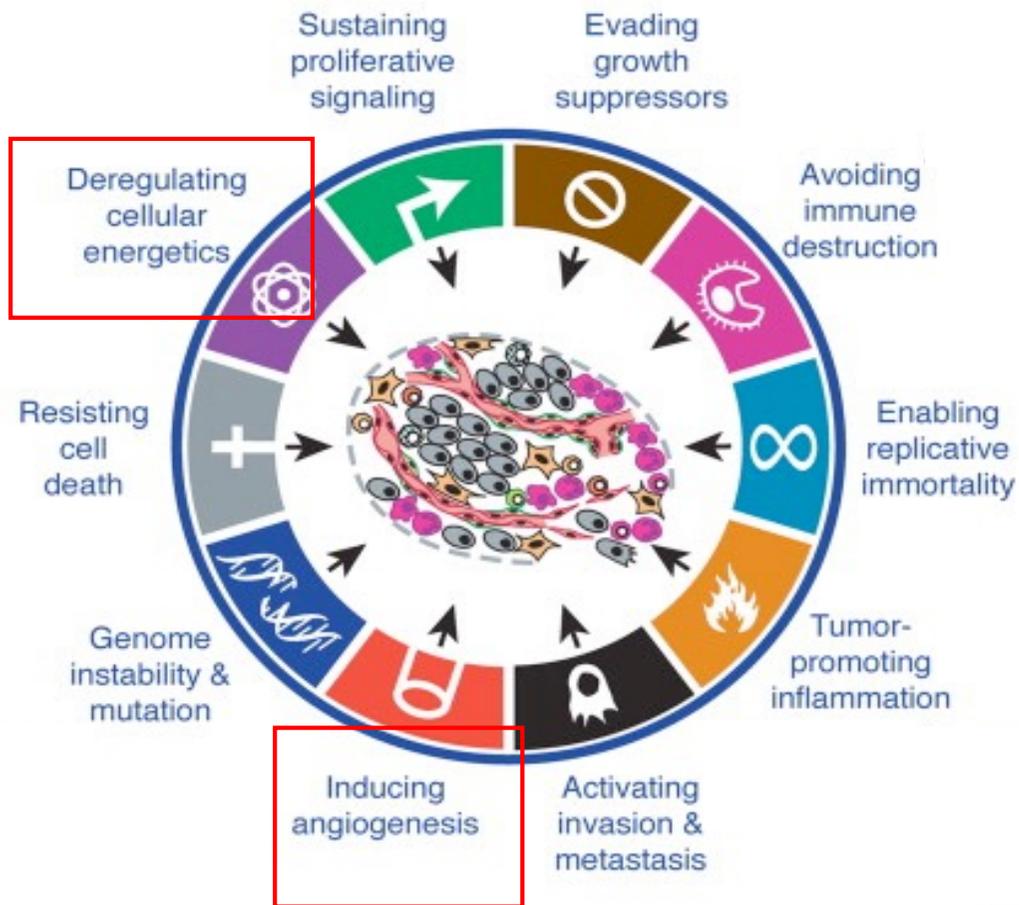
Bâtiment 110

boris.bardot@curie.fr

Lecture recommandée



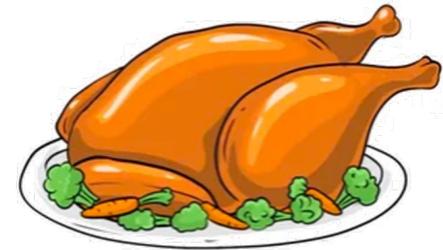
The Hallmarks of Cancer



I/ Métabolisme et cancer



Fats



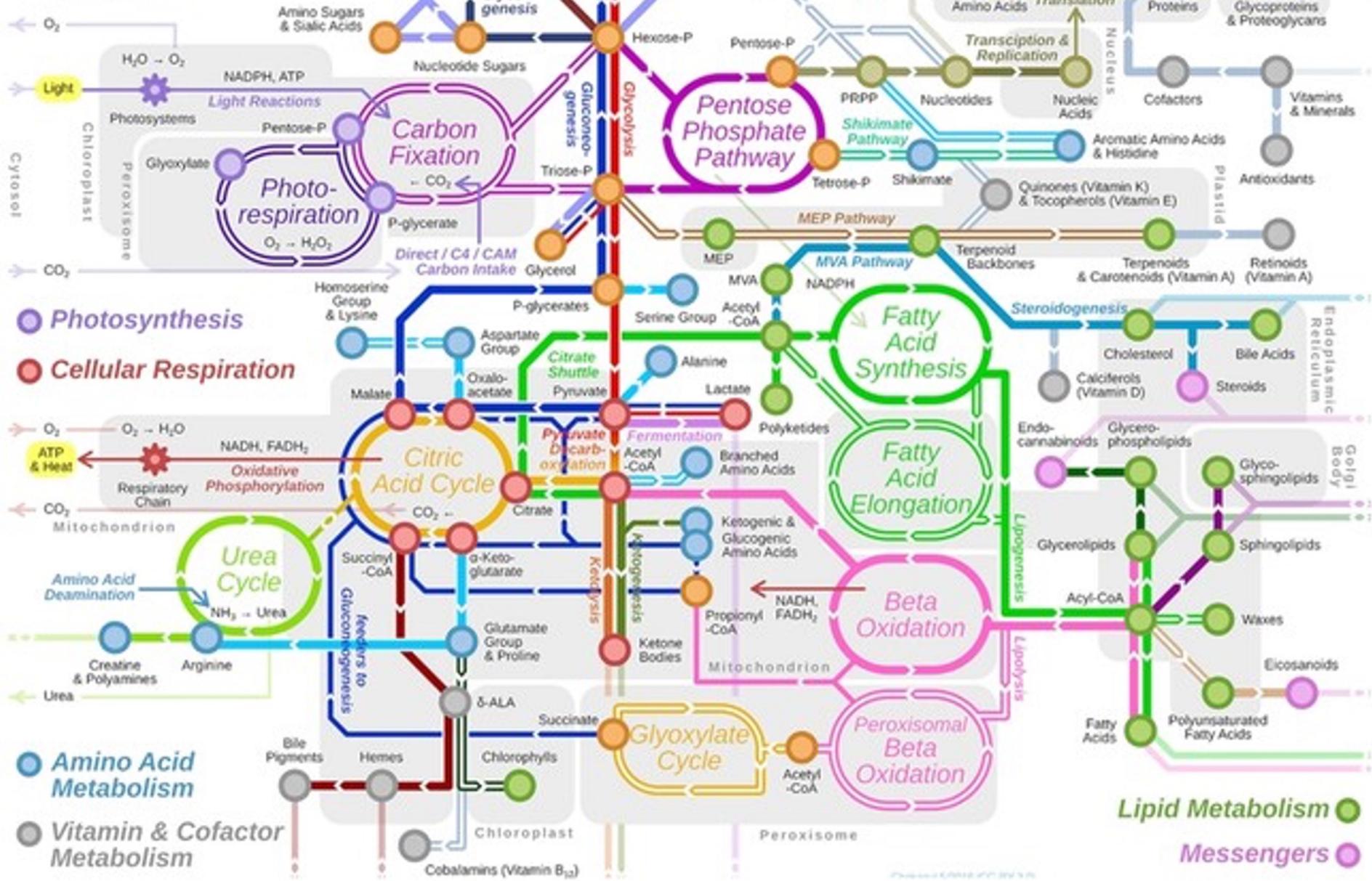
Proteins



Sugars

Metabolic Metro Map

Carbohydrate Metabolism



Photosynthesis

Cellular Respiration

Amino Acid Metabolism

Vitamin & Cofactor Metabolism

Nucleotide & Protein Metabolism

Lipid Metabolism

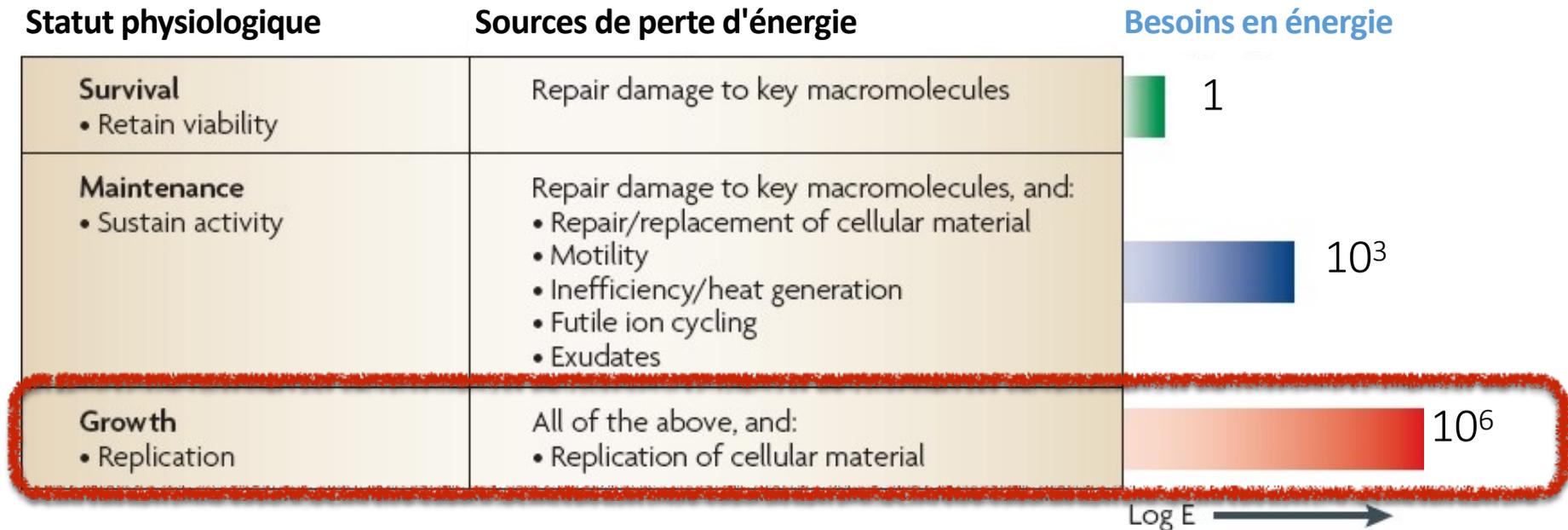
Messengers



Partie I: Cellules tumorales

- Besoins métaboliques
- Reprogrammation métabolique
- Régulation génique

Besoins énergétiques



Nature Reviews Microbiology 2007, 5:316

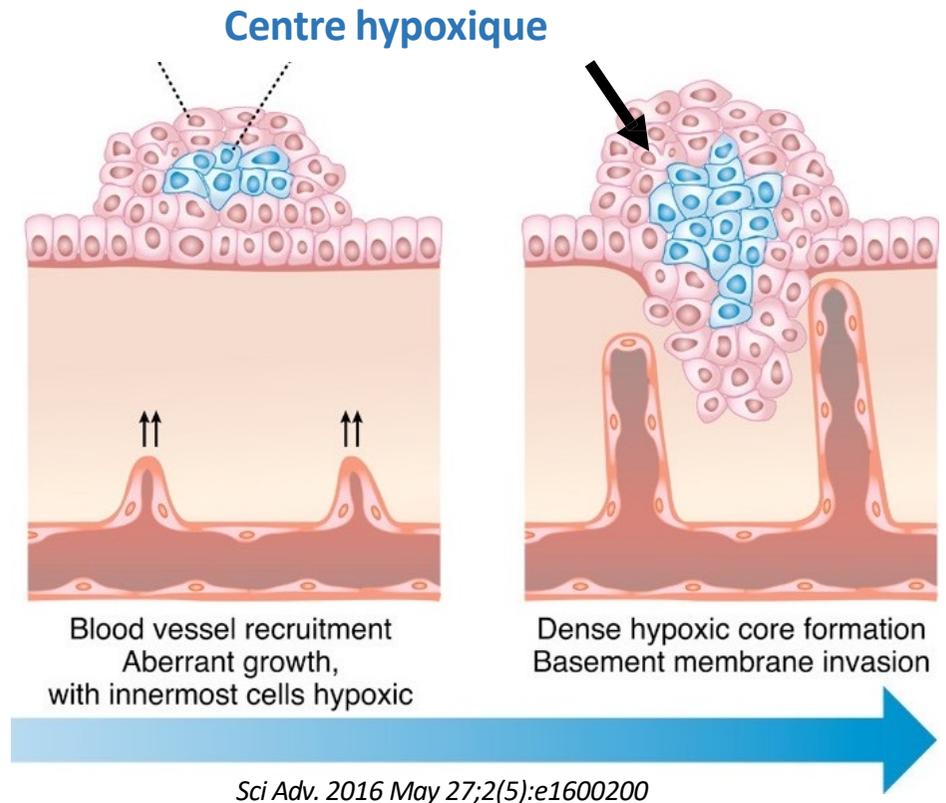
Prolifération intense dans les cellules tumorales , d'où:

- besoin de sources **d'énergie**, donc de molécules pouvant être dégradées pour fournir de **l'ATP**
- besoins de **sources de matière** (C, N) et de **pouvoir réducteur** pour la **biosynthèse** de macromolécules (lipides, protéines, sucres, nucléotides...)

Contraintes augmentées

En parallèle ↑ **contraintes physiques et du stress** dus à la prolifération:

- Appauvrissement en **nutriments**
- Accès à l'oxygène limité: **hypoxie**
- Augmentation du **stress oxydant**
- Accumulation de déchets métaboliques



↑ des besoins énergétiques + ↑ des contraintes

=> **ADAPTATION METABOLIQUE**

2) Reprogrammation métabolique – Effet Warburg



Otto Warburg (1883-1970)

Observation dans les années 20 par Otto Warburg dans les cellules tumorales:

- **Hyperconsommation de glucose** (addiction au glucose)
- **↑ sécrétion de lactate**, conduisant à une acidification

en présence d'oxygène

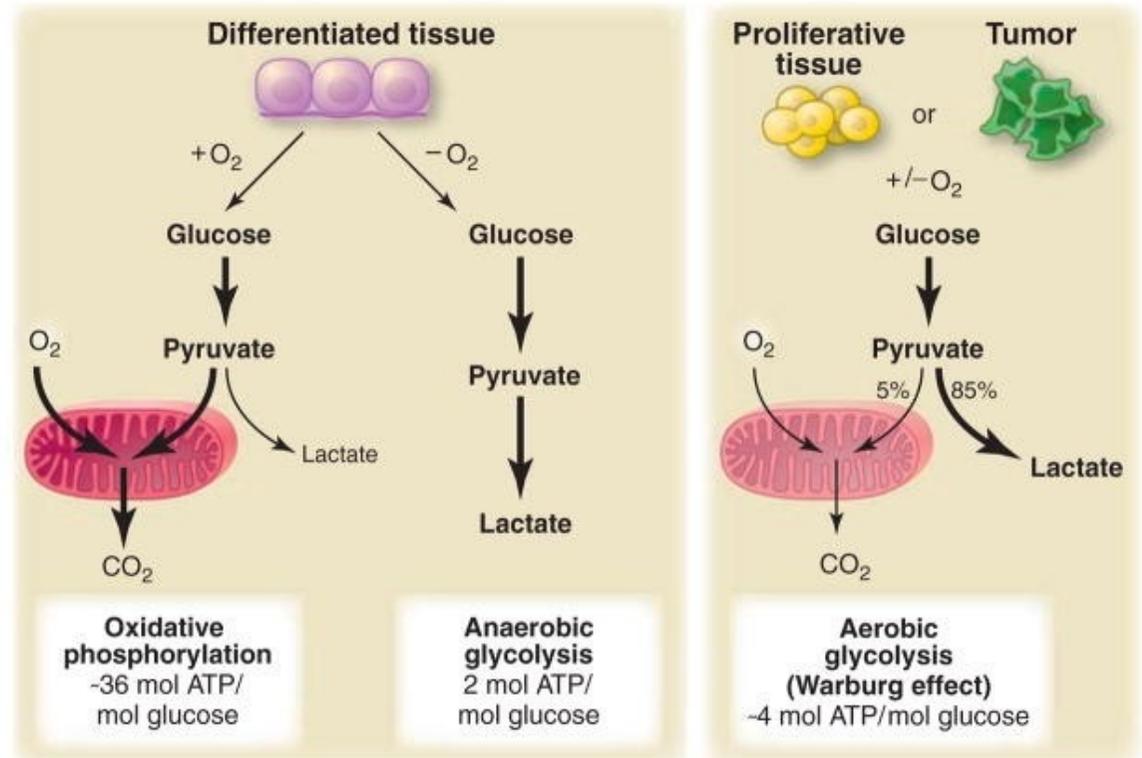
Effet Warburg

= Shift vers **Fermentation lactique**

en présence d'oxygène

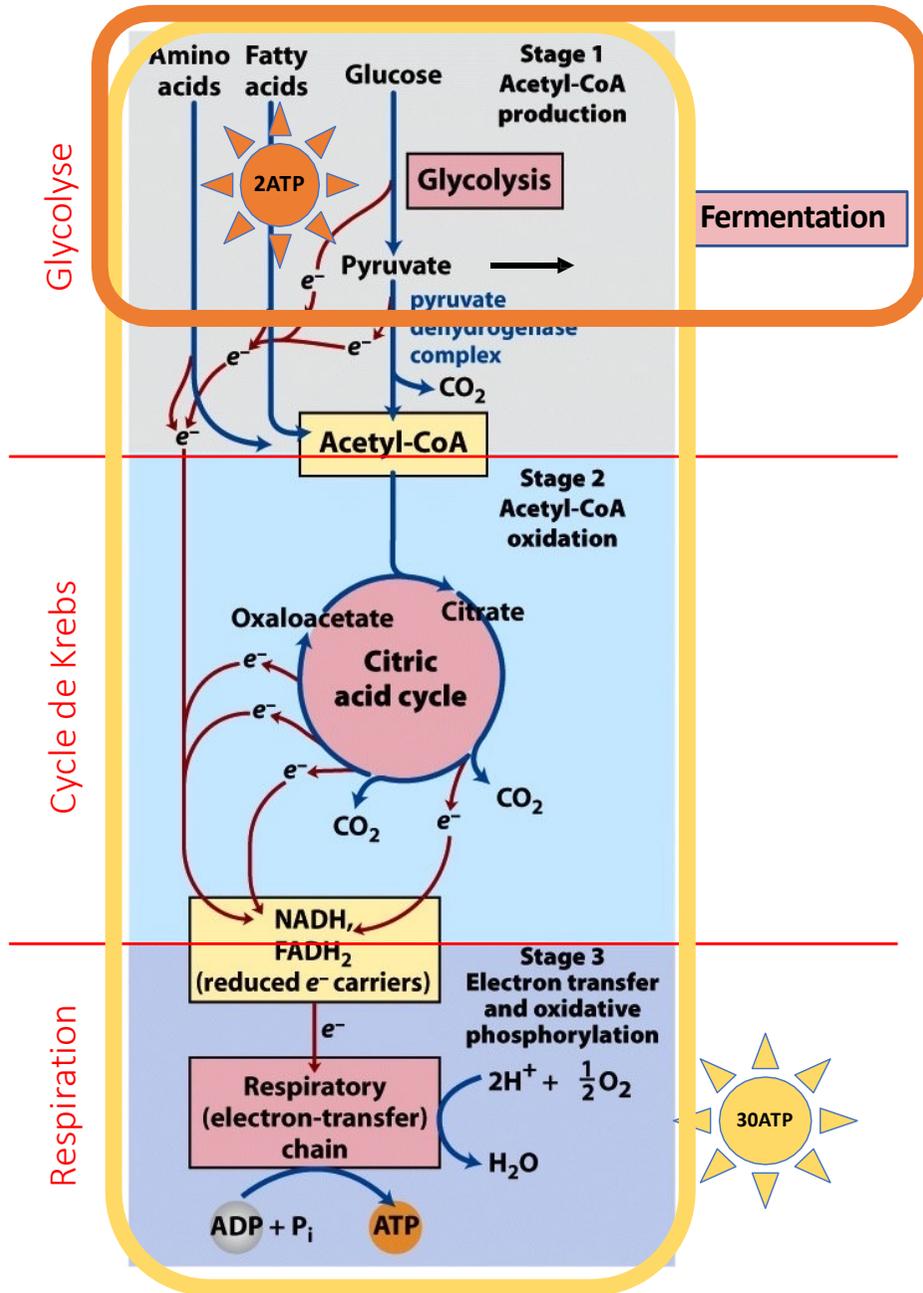
= GLYCOLYSE AEROBIE

!!! Glycolyse = fermentation



« Science progresses not because scientists change their minds, but because scientists attach to erroneous views die, and are replaced. »

Comparaison Fermentation/Respiration



Glucose principal substrat oxydé comme source d'énergie

	Fermentation Lactique	Respiration
Nécessité O ₂	-	+
Rendement ATP/Glc	2	30
Produit C final	2 lactate	6 CO ₂
Vitesse	+++	+

- Rendement énergétique moindre pour la fermentation

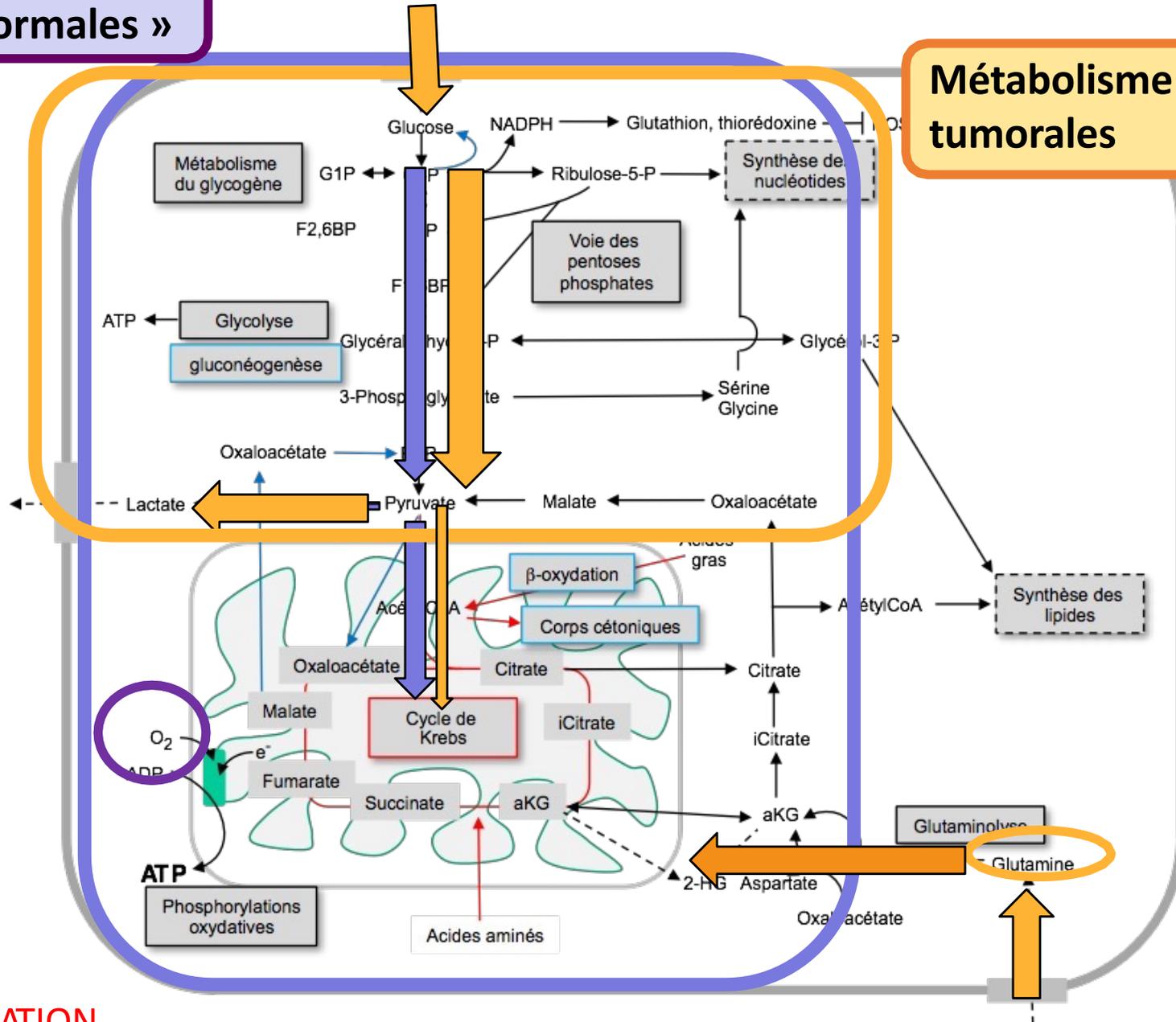
MAIS

- Plus rapide, plus adaptable
- Biosynthèses de précurseurs

Métabolisme des cellules « normales »

Vue d'ensemble

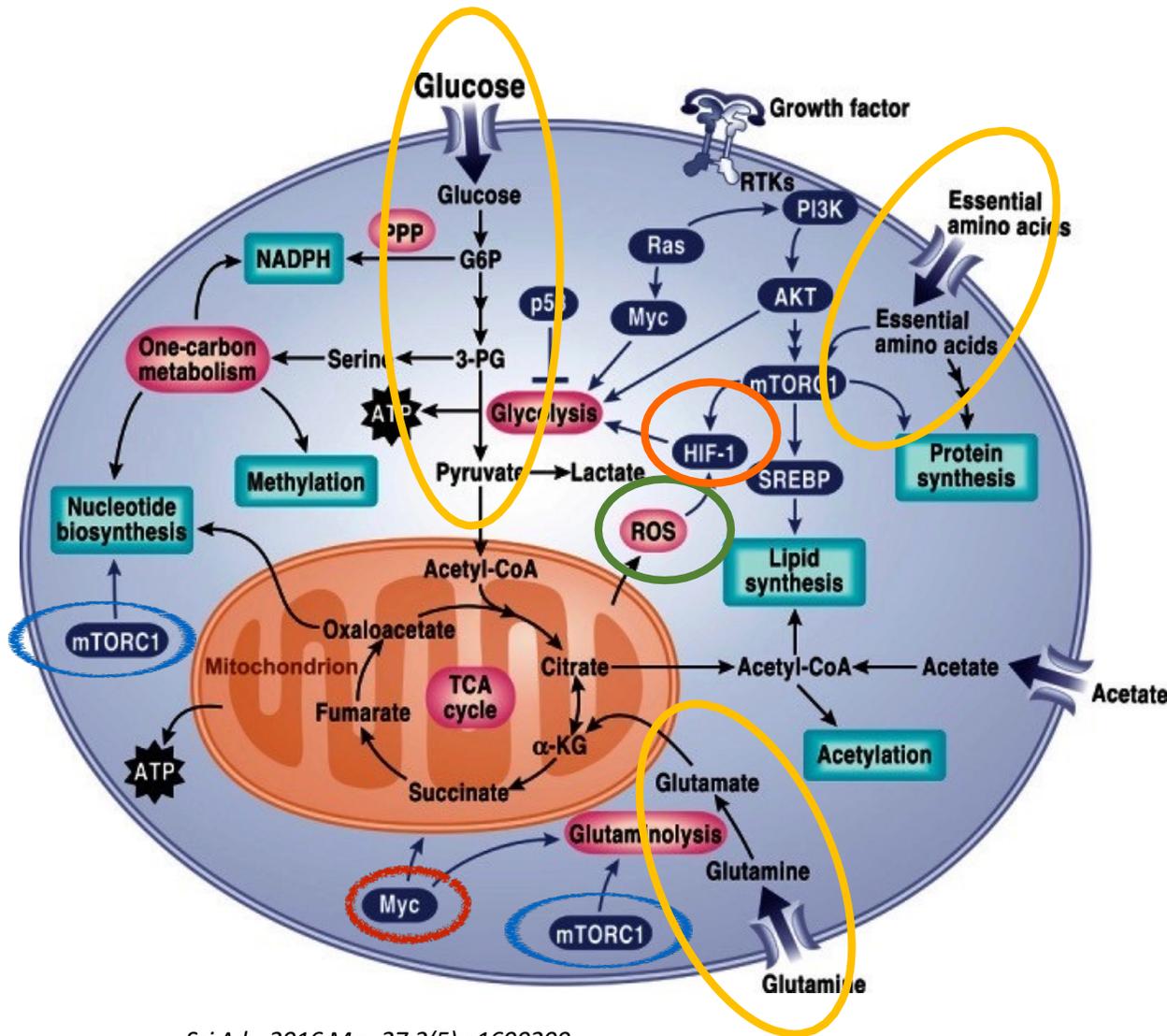
Métabolisme des cellules tumorales



Découplage glycolyse et CK

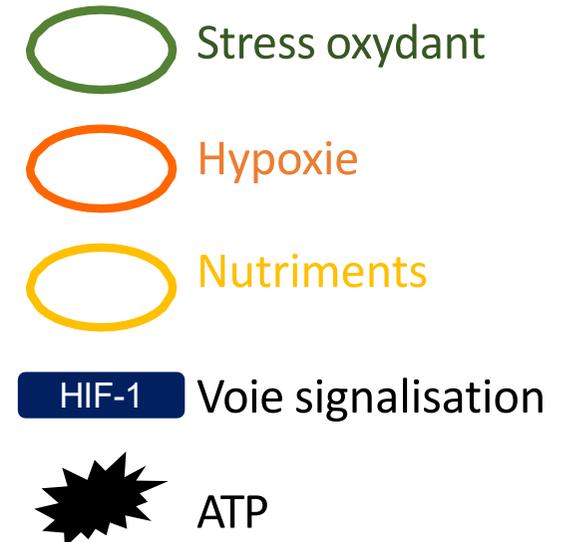
REPROGRAMMATION METABOLIQUE

3) Régulation génique



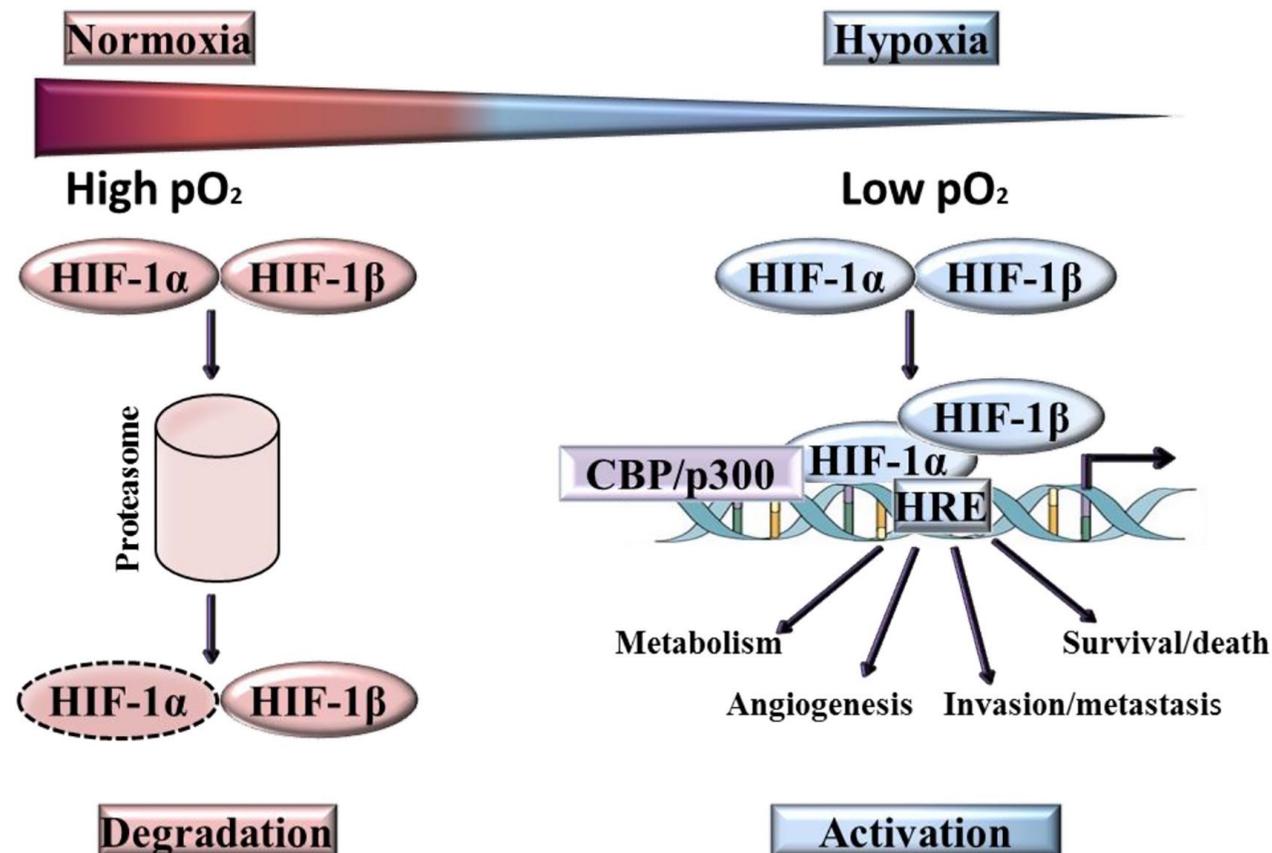
Programme d'expression

- **Oncogènes et supresseurs de tumeur** (Myc, Ras, p53)
- Voie PI3K/AKT/mTOR
- Rôle majeur de **HIF-1**

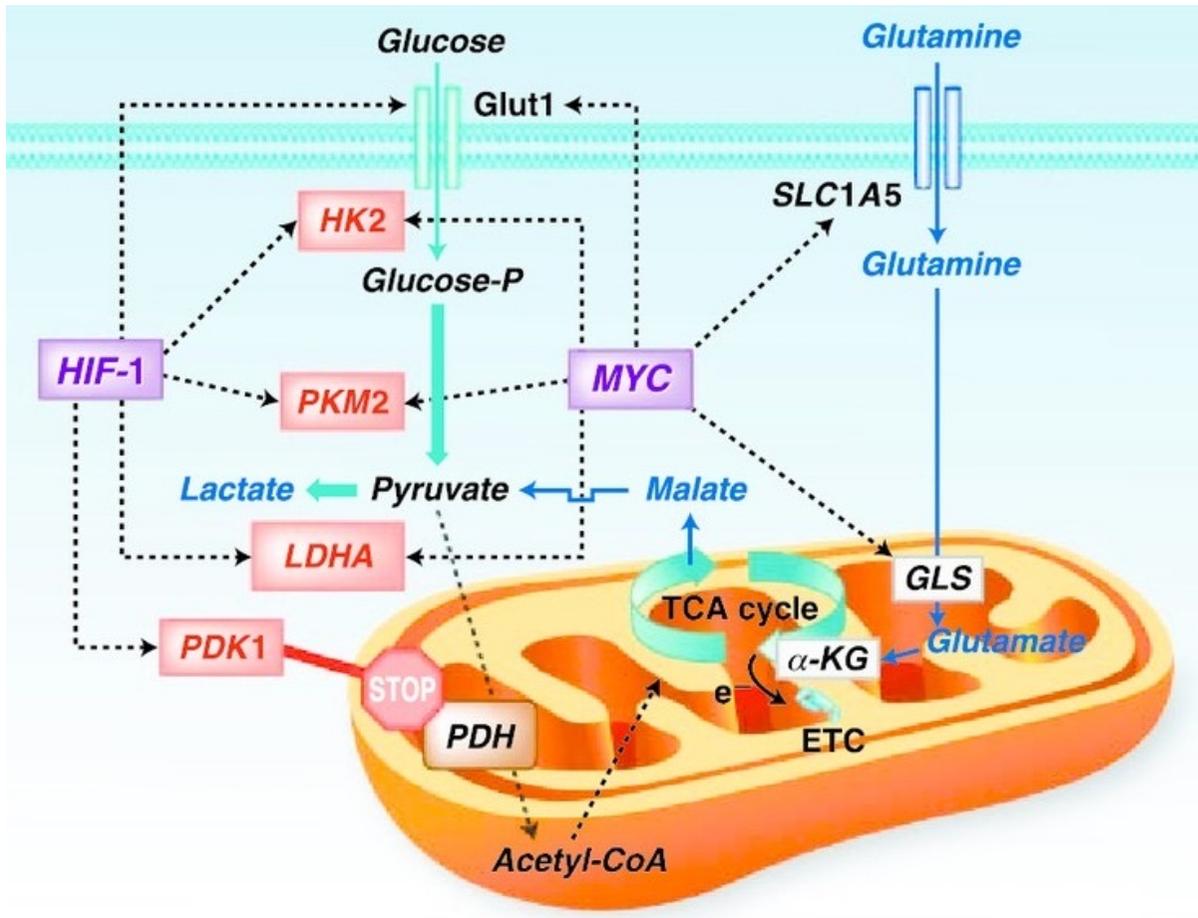


Exemple de la reprogrammation induite par HIF1 (Hypoxia Inducible Factor)

- La plupart des tumeurs se trouvent en hypoxie = 0-2% O₂
- Adaptation métabolique à l'hypoxie grâce à HIF-1 = facteur de transcription

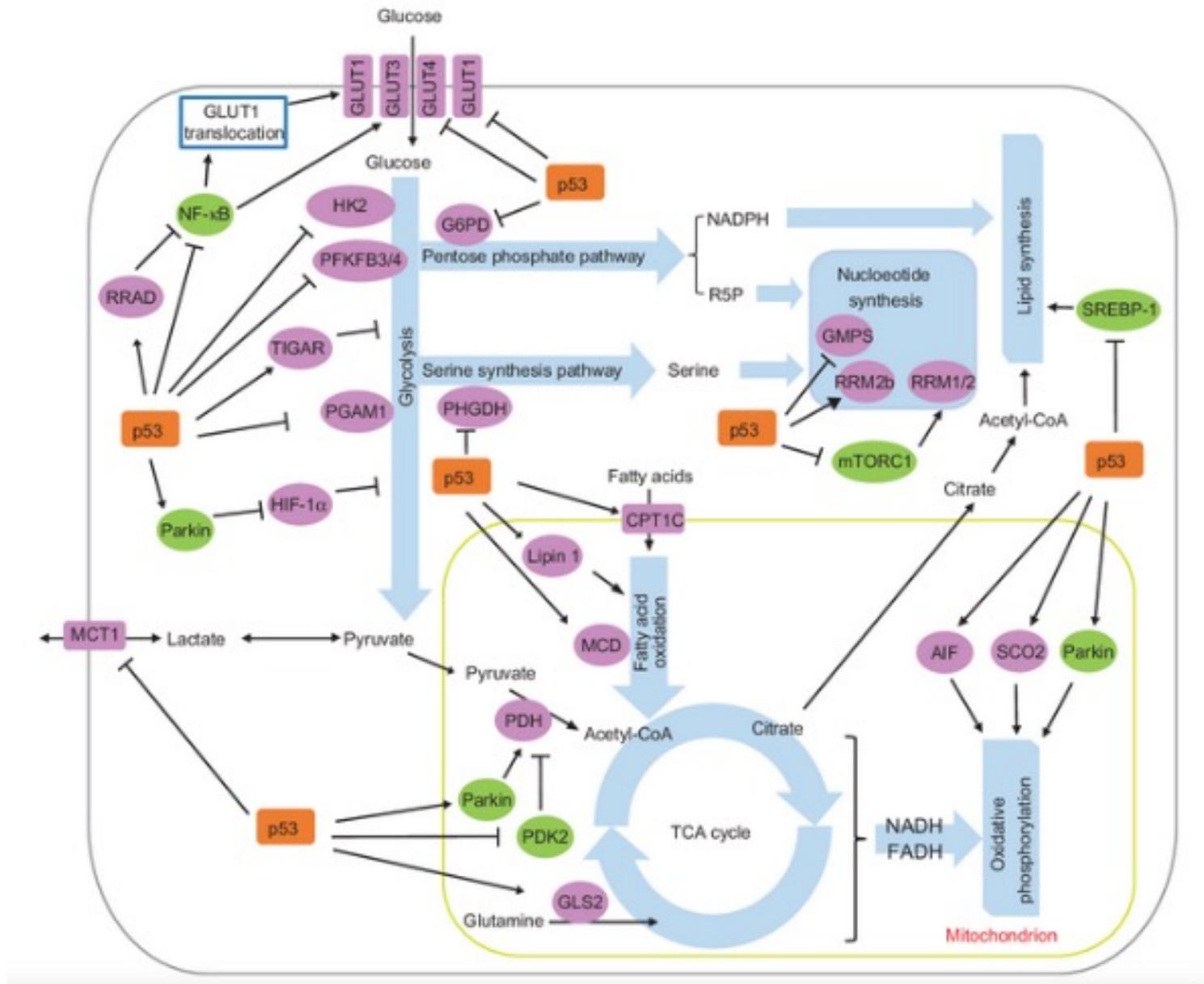


HIF1 principal driver de l'effet Warburg



- Stabilisation dans les cellules tumorales, indépendant de l'hypoxie
- ↗ import de Glucose
- ↗ expression enzymes de la glycolyse
- Inhibe l'activité de la PDH

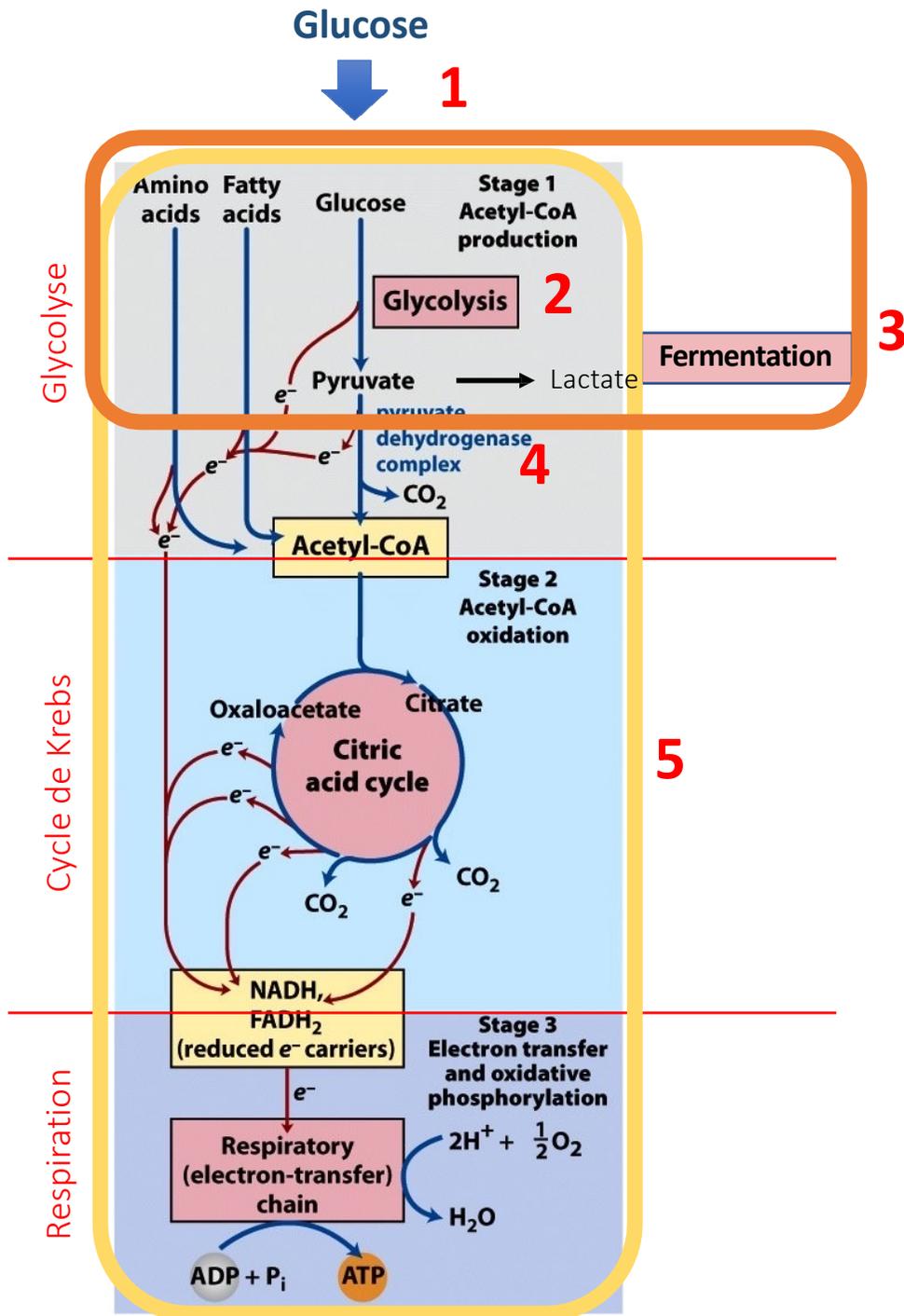
P53 et métabolisme



Partie II: Gestion de la balance énergétique

CATABOLISME

- Glycolyse et effet warburg
- Autres



1) Glycolyse et effet Warburg

- Entrée du glucose
- Régulation de la glycolyse
- Régulation de la fermentation lactique
- Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

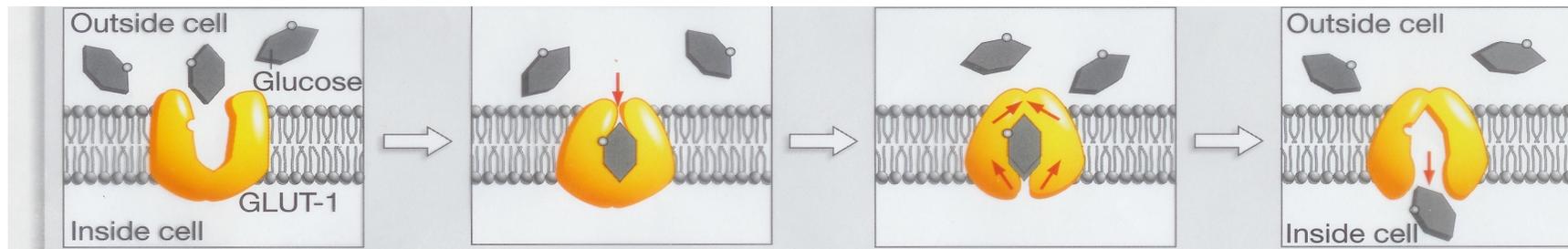
2) Autres

- Régulation du cycle de Krebs
- Utilisation de la Glutamine
- Balance Glycolyse/OXPHOS

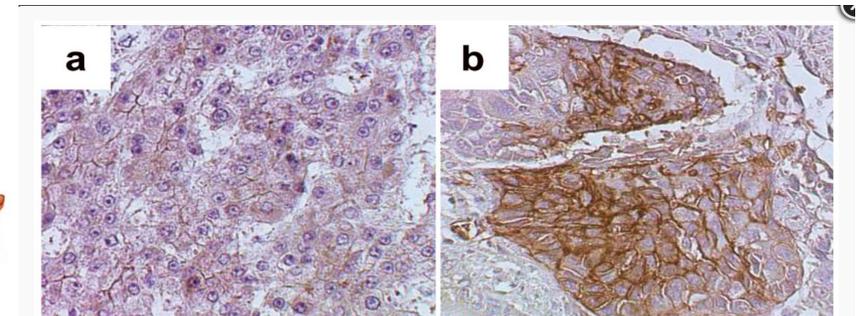
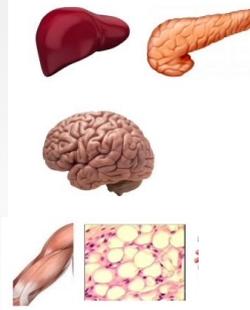
1) Glycolyse et effet Warburg

Entrée du glucose

- Forte consommation de nutriments : ↗ consommation de Glucose
- **Transport passif** (dans le sens du gradient) par des **transporteurs GLUT**



GLUT Isoform	K_m (substrate) mM	Tissue & Characteristics
GLUT-1	5 (glucose)	Resting glucose uptake in most cells, including muscle
GLUT-2	10-15 (glucose, [galactose & fructose])	Liver, pancreas β cells, kidney, enterocytes
GLUT-3	1-2 (glucose)	Mainly brain (note low K_m), also found at low levels in other tissues
GLUT-4	3-5 (glucose)	Insulin-sensitive tissues – Skeletal muscle, adipose tissue
GLUT-5	6 (fructose)	Jejunum



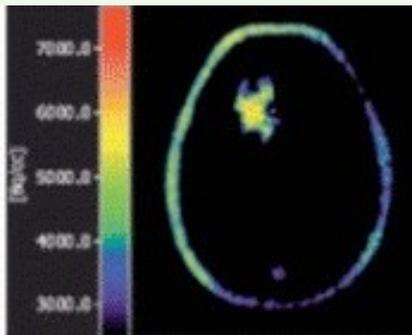
Carcinome foie - IHC: anti-GLUT1 (brun)

- ↗ expression de GLUT1 dans de nombreux cancers

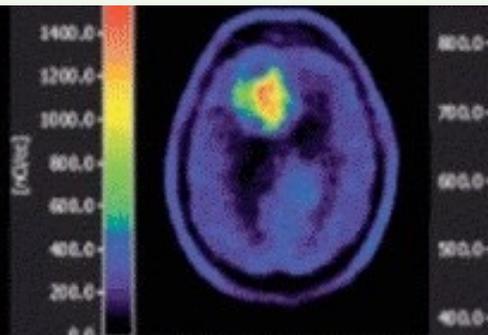
Applications diagnostic

- ↗ consommation glucose par les cellules tumorales (et cerveau/vessie)
- Ingestion ^{18}F -FDG, analogue du Glucose radiomarqué, piégé dans la cellule
- Détection des rayonnements avec caméra de tomographie par émission de positons (TEP)

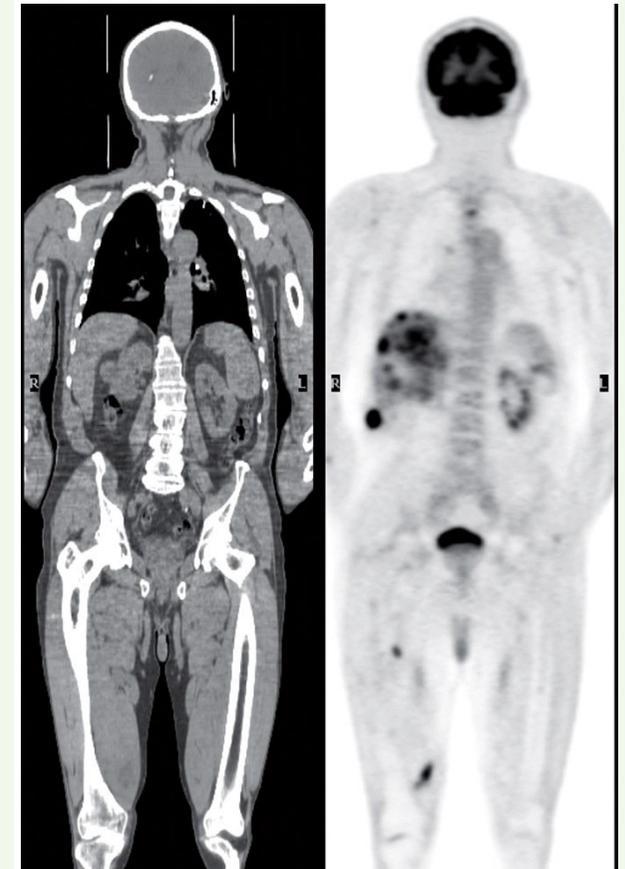
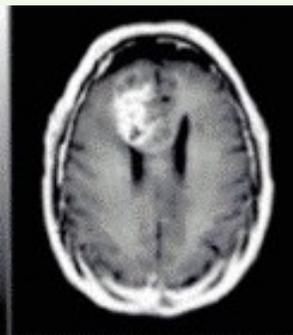
3'-Deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine



Methyl- ^{11}C -l-méthionine



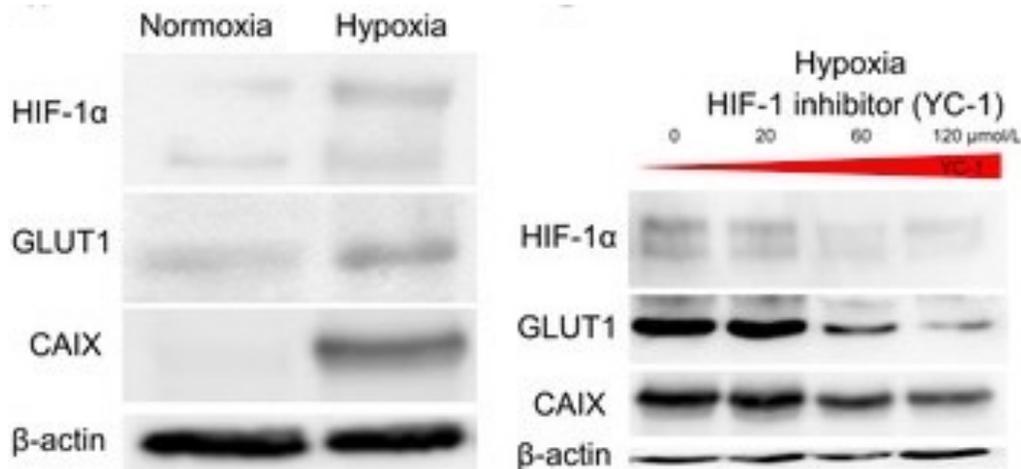
IRM



scan rayons X

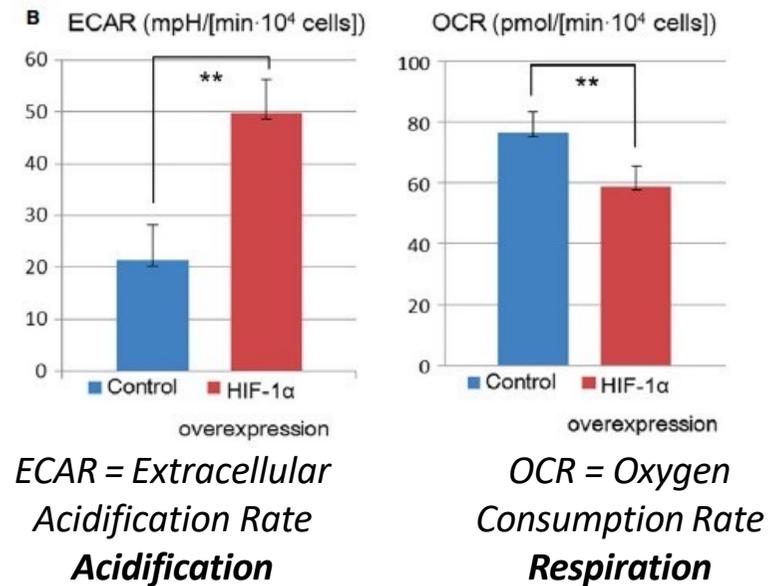
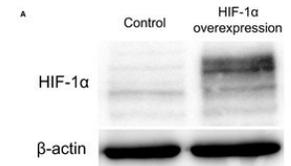
PET scan

- ↗ expression HIF-1 α et GLUT1 en hypoxie dans cellules A549 (poumon)



Cancer Med. 2017 Jan;6(1):288-297

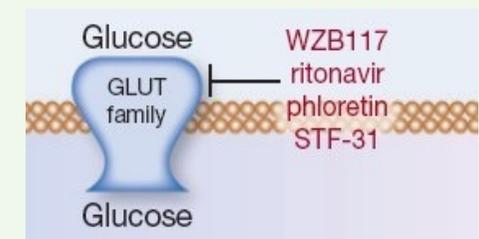
- surexpression HIF-1 α induit ↗ acidification et t_l respiration



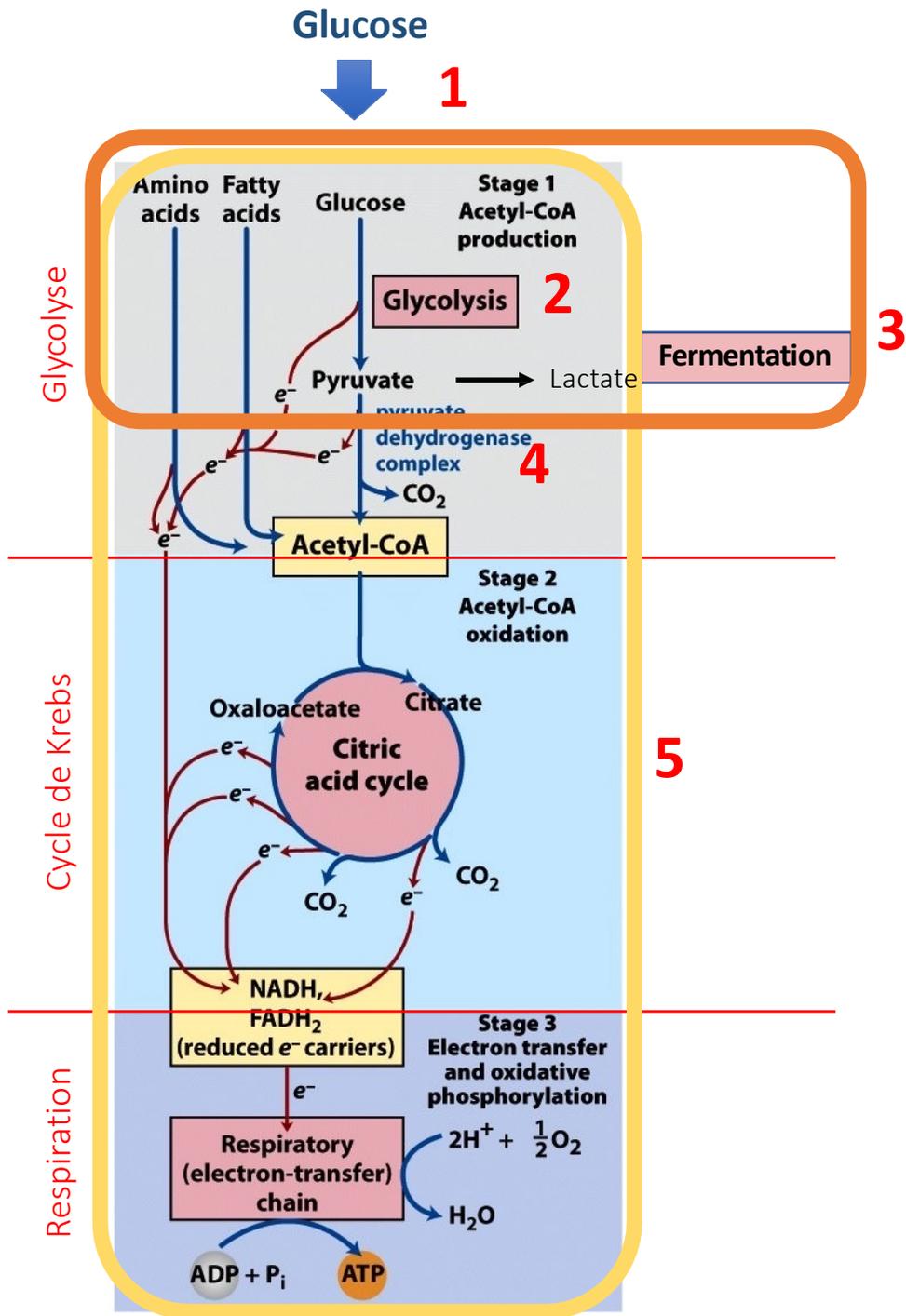
- Induction d'un shift vers la glycolyse par surexpression de HIF-1 α

Applications therapie

- Inhibition de l'entree de GLUT pour limiter l'effet glycolytique



Cancer Res (2013) 73:2709



1) Glycolyse et effet Warburg

- Entrée du glucose
- Régulation de la glycolyse
- Régulation de la fermentation lactique
- Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

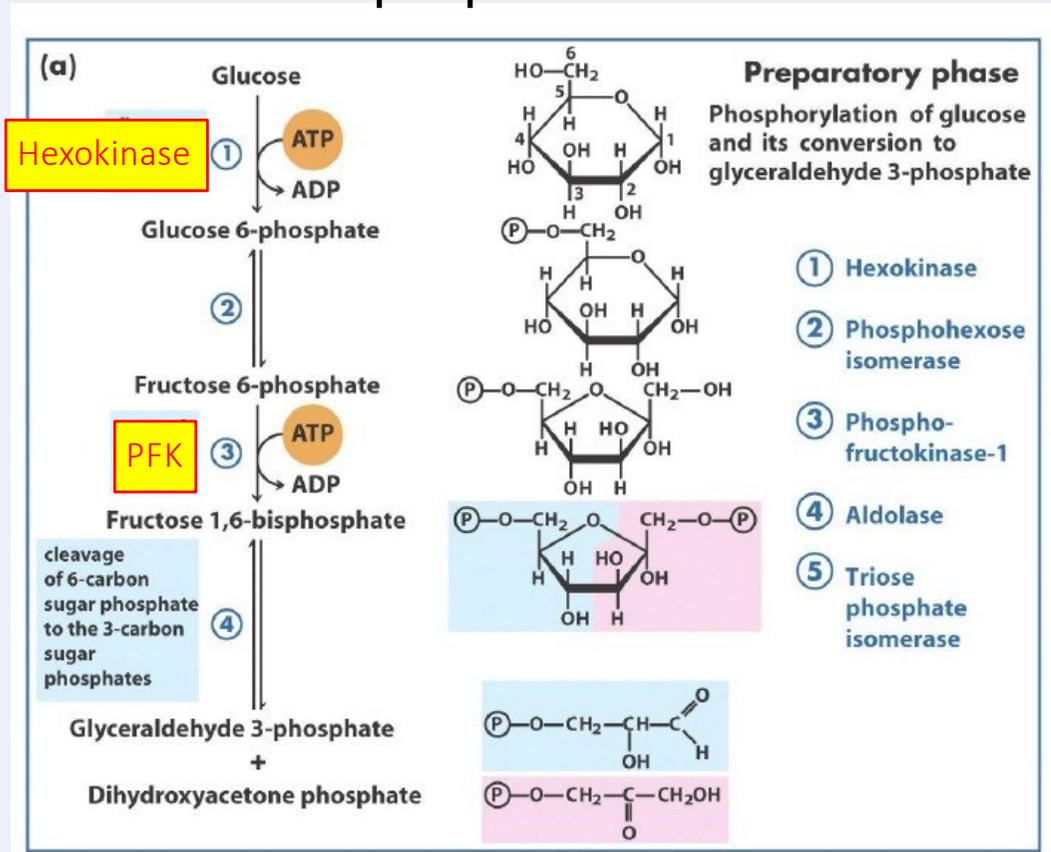
2) Autres

- Régulation du cycle de Krebs
- Utilisation de la Glutamine
- Balance Glycolyse/OXPHOS

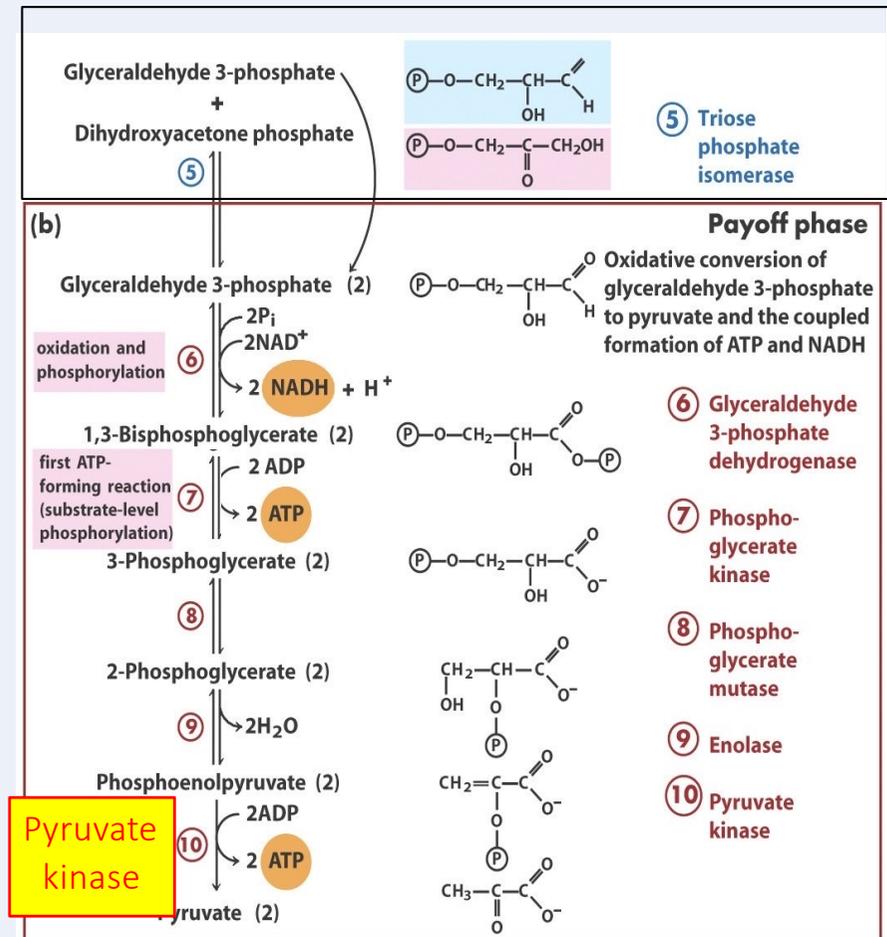
Régulation de la glycolyse

Rappel : Les 10 étapes de la Glycolyse

• 1- Phase préparatoire



• 2- Isomérisation des trioses-phosphate

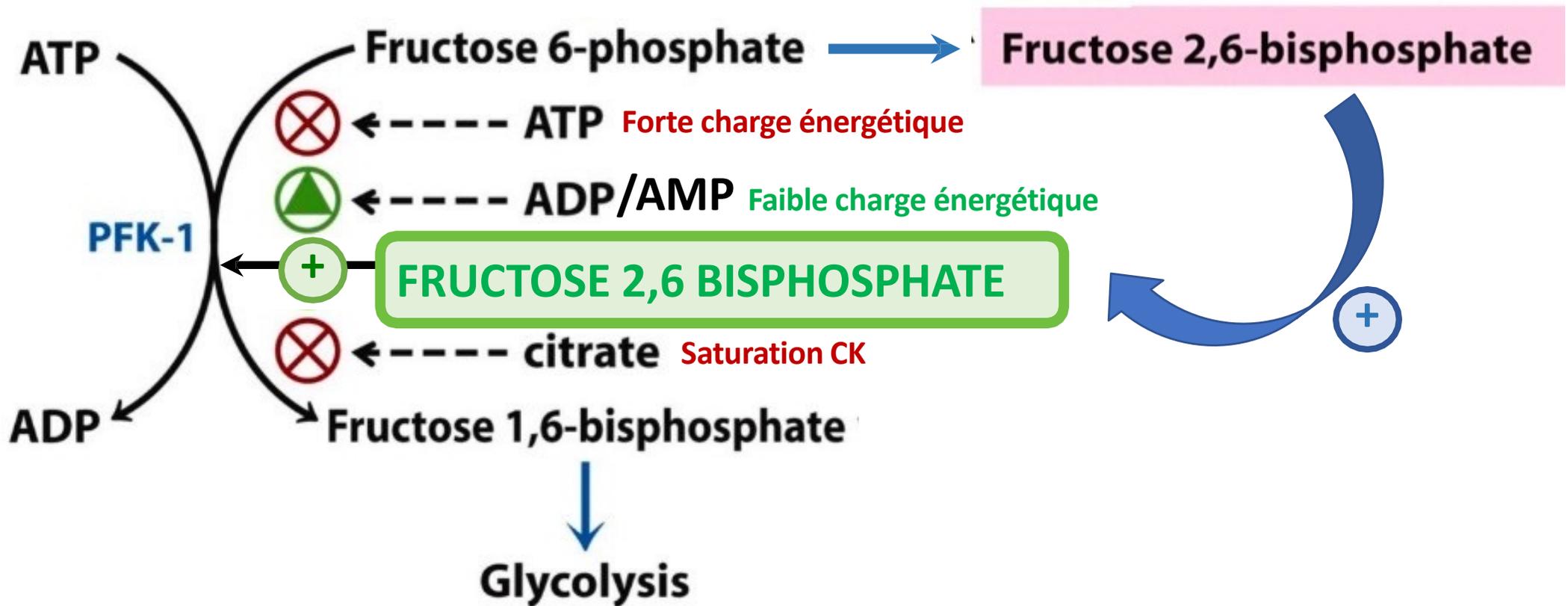


• 3- Phase productrice d'énergie

Régulation au niveau des 3 étapes **irréversibles** de la glycolyse

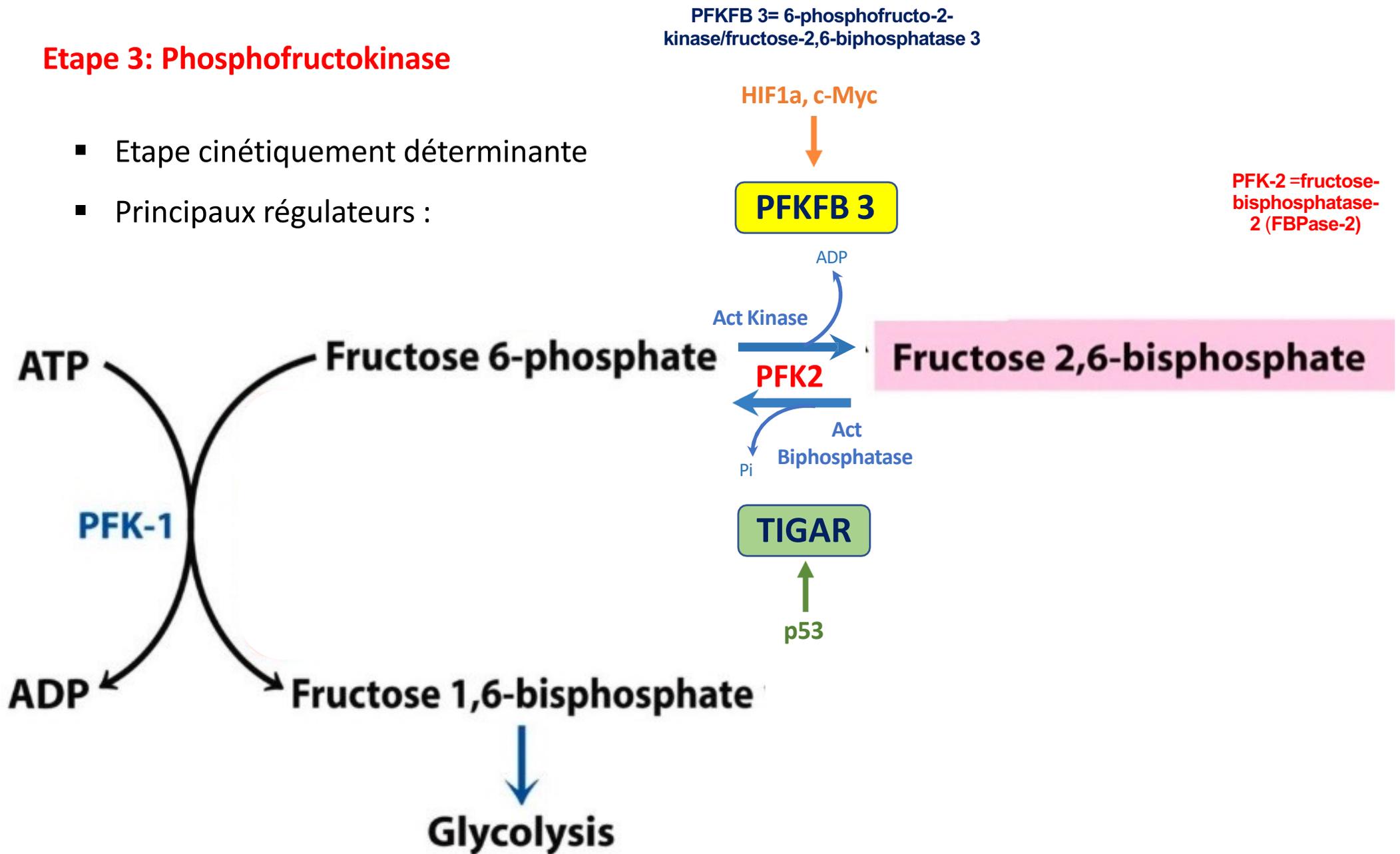
Etape 3: Phosphofructokinase

- Etape cinétiquement déterminante
- Principaux régulateurs :

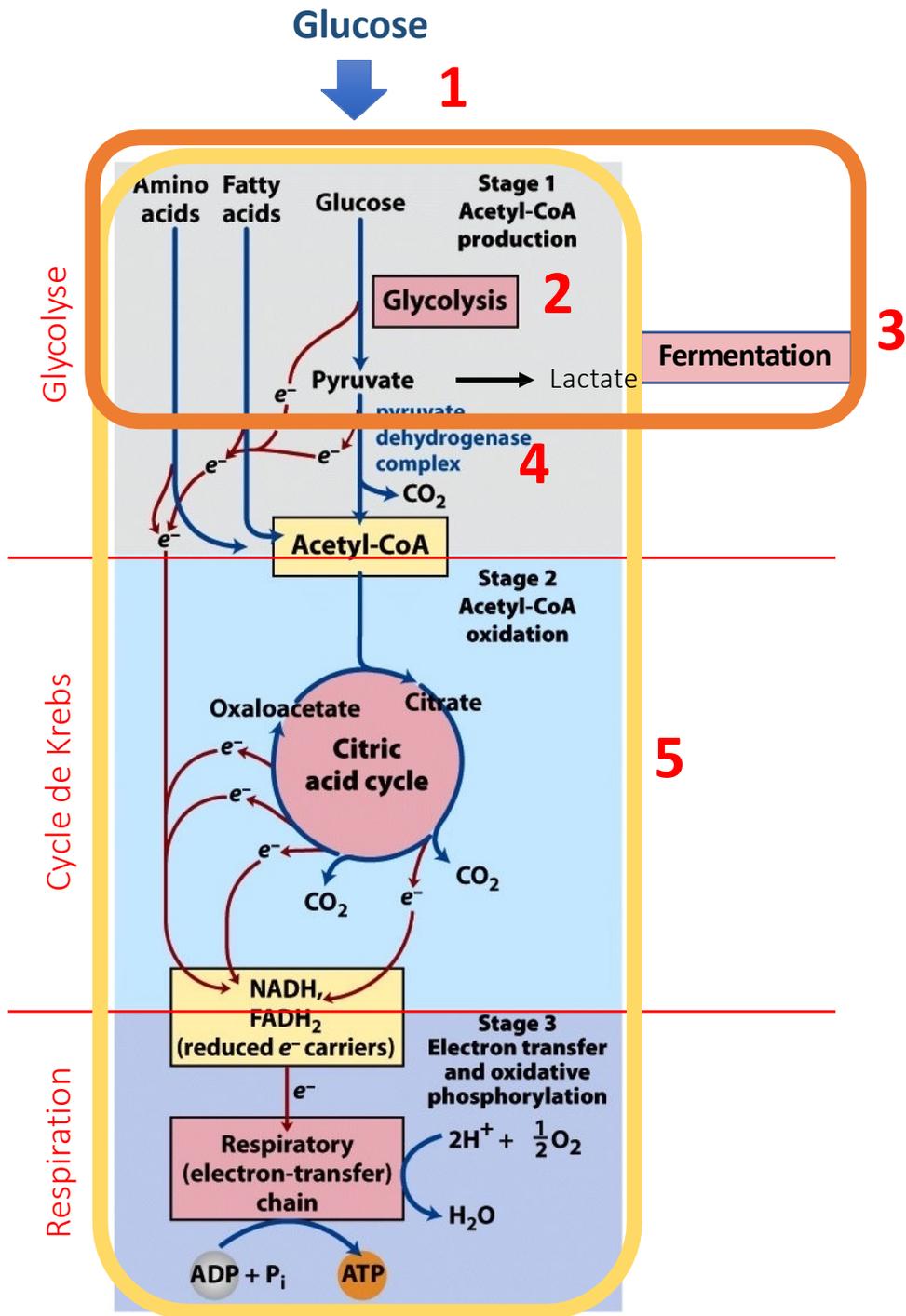


Etape 3: Phosphofructokinase

- Etape cinétiquement déterminante
- Principaux régulateurs :



- Tumeurs : isoforme **PFKFB3** surexprimée, activité kinase 700x > activité phosphatase



1) Glycolyse et effet Warburg

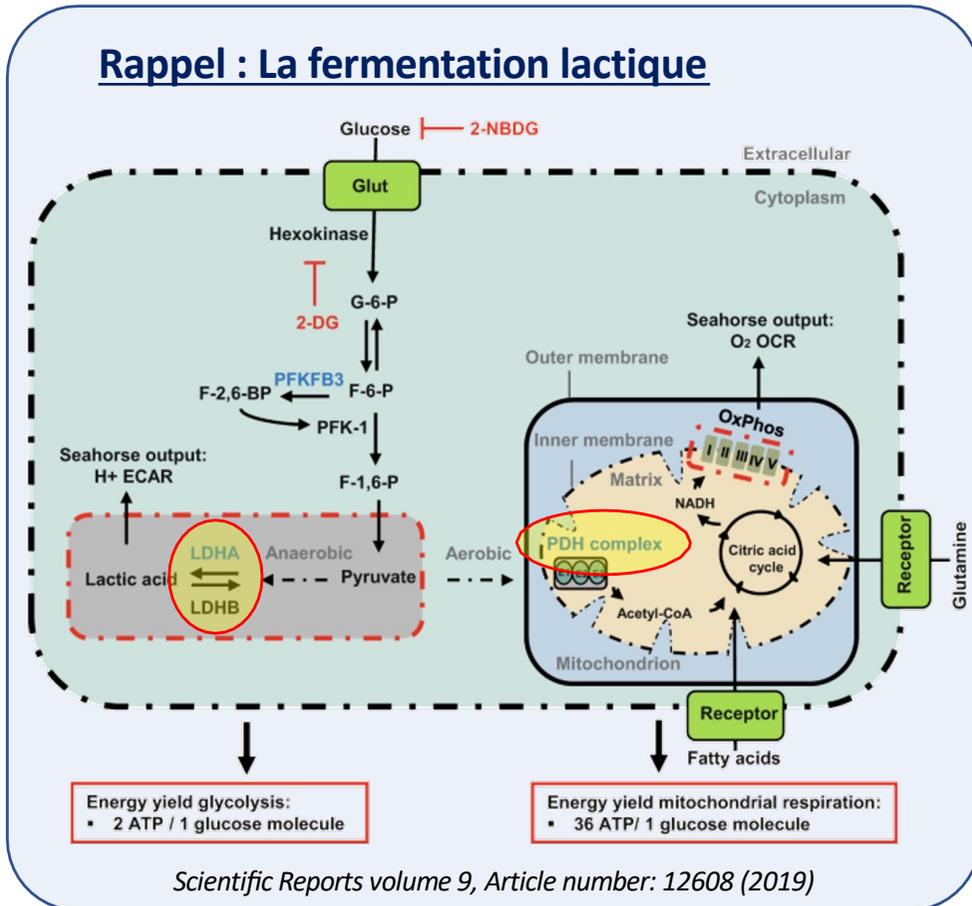
- Entrée du glucose
- Régulation de la glycolyse
- Régulation de la fermentation lactique
- Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

2) Autres

- Régulation du cycle de Krebs
- Utilisation de la Glutamine
- Balance Glycolyse/OXPHOS

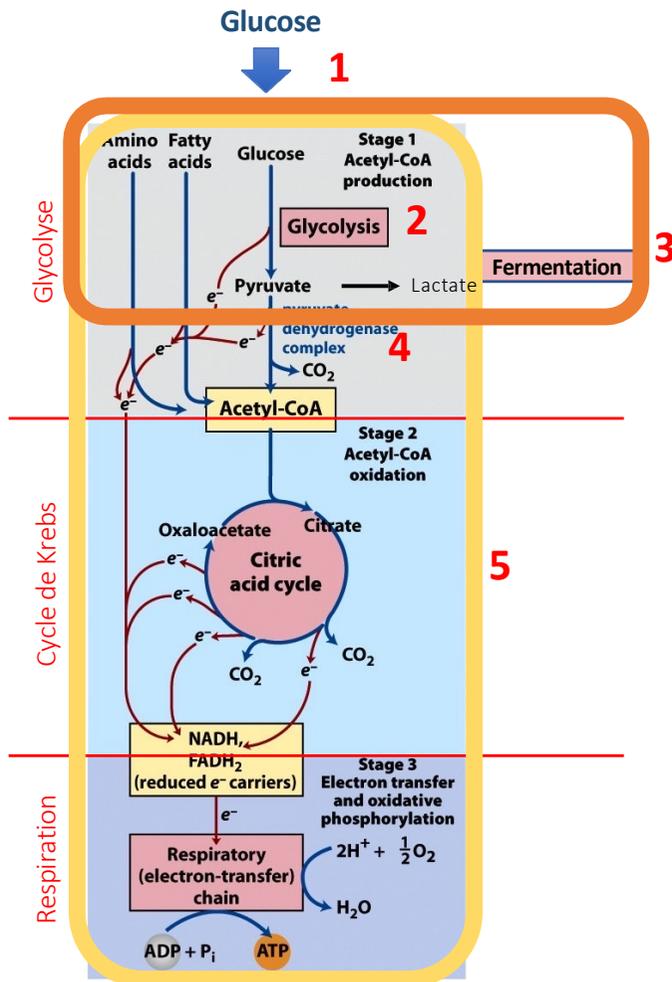
Régulation de la glycolyse anaérobie = Fermentation lactique

Rappel : La fermentation lactique



Les cellules tumorales expriment préférentiellement lactate déshydrogénase LDHA qui « favorise » la formation du lactate

Le devenir du pyruvate dépend des activités relatives de la **LDH** et de la pyruvate déshydrogénase (**PDH**) mitochondriale



1) Glycolyse et effet Warburg

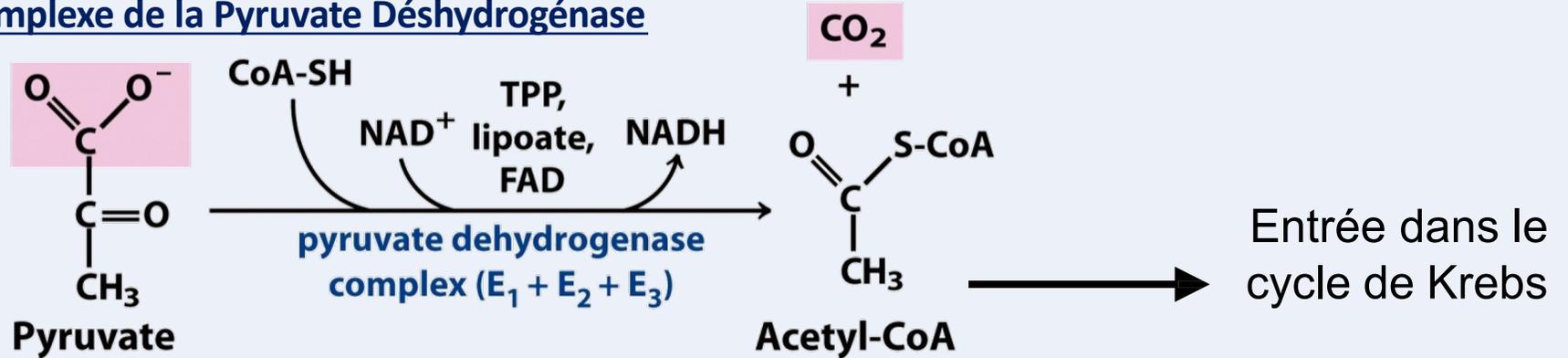
- Entrée du glucose
- Régulation de la glycolyse
- Régulation de la fermentation lactique
- Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

2) Autres

- Régulation du cycle de Krebs
- Utilisation de la Glutamine
- Balance Glycolyse/OXPHOS

Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

Rappel: Complexe de la Pyruvate Déshydrogénase



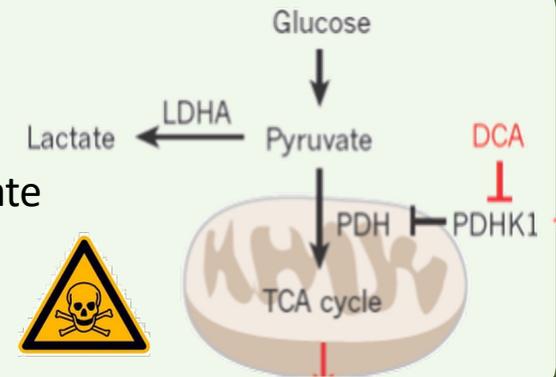
- dans de nombreux types de tumeurs, surexpression de la pyruvate déshydrogénase kinase **PDHK1**, qui phosphoryle et inactive la PDH \Rightarrow le CK n'est plus alimenté

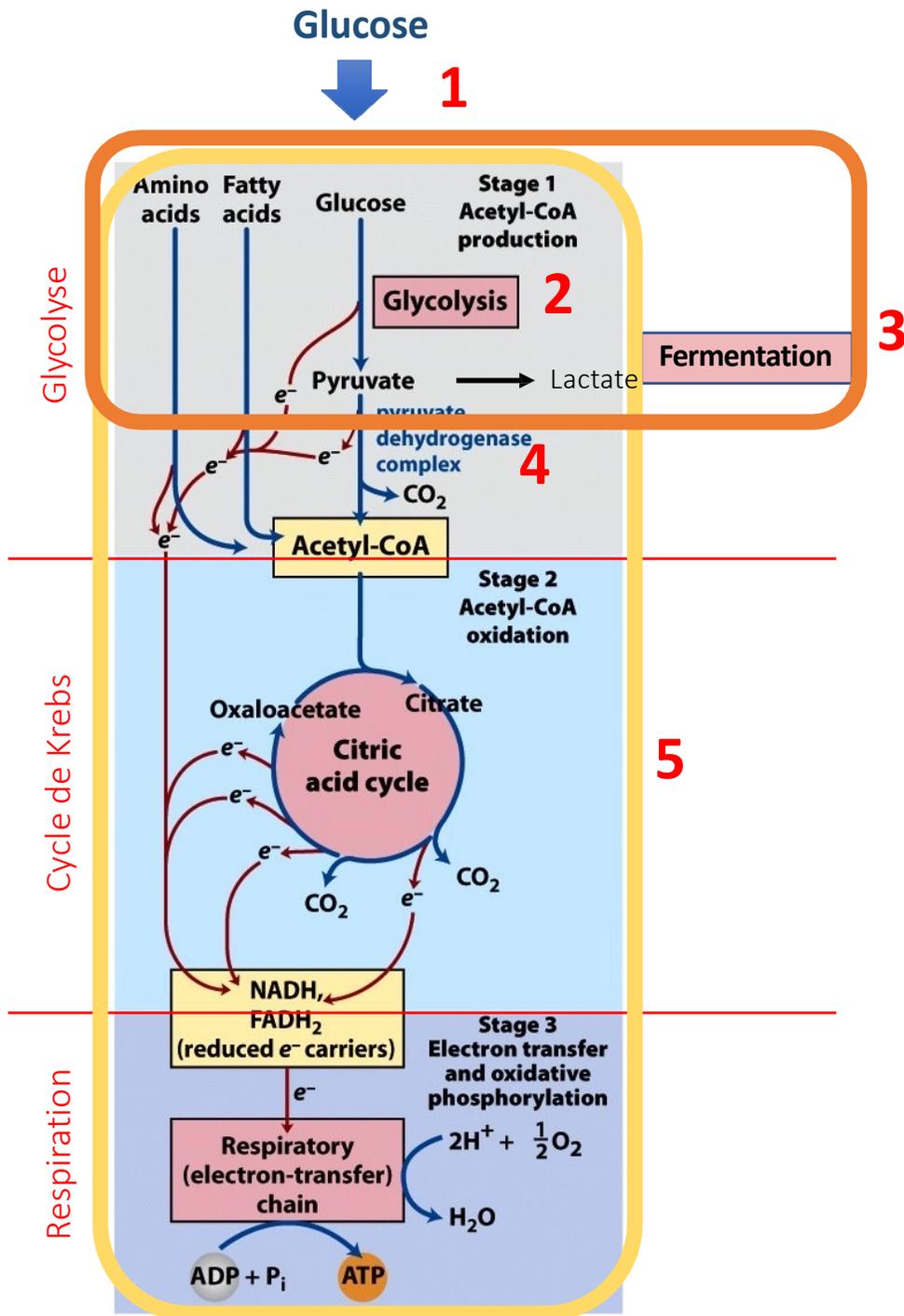
- l'activation coordonnée de LDHA et de PDHK1

amplifie la production de lactate

Applications thérapeutiques

DCA force l'utilisation du pyruvate dans le mitochondrie \rightarrow ROS





1) Glycolyse et effet Warburg

- Entrée du glucose
- Régulation de la glycolyse
- Régulation de la fermentation lactique
- Régulation du complexe de la Pyruvate Déshydrogénase

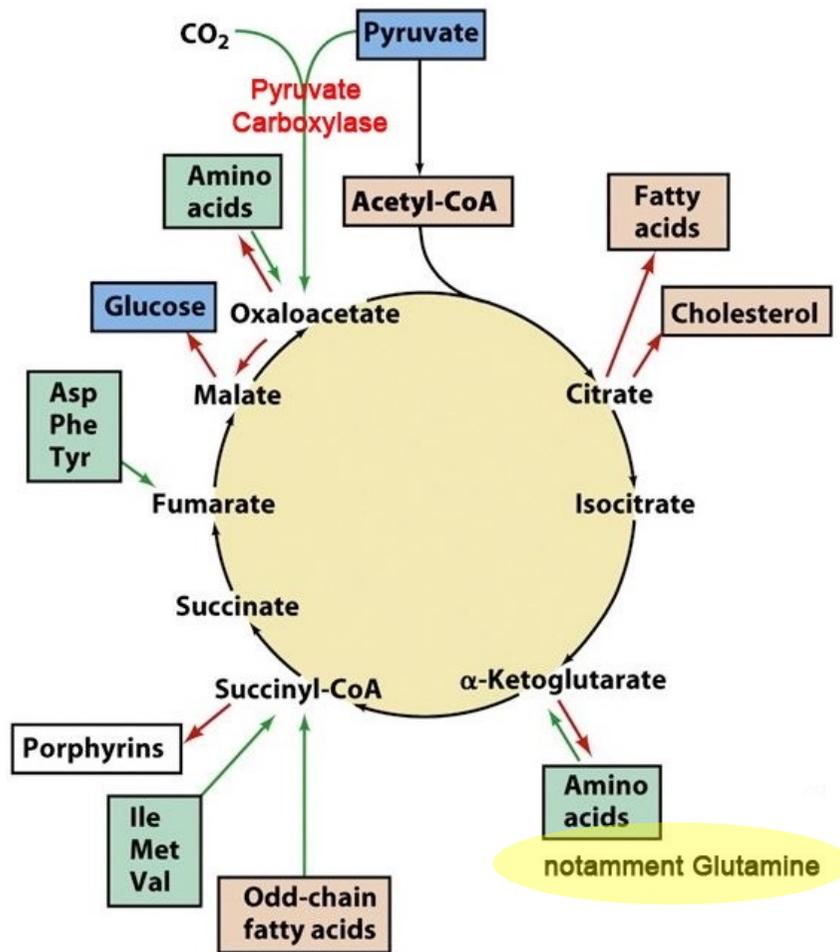
2) Cycle de Krebs

- Régulation du cycle de Krebs
- Balance Glycolyse/OXPHOS

2) Cycle de Krebs

Régulation du cycle de Krebs : CATABOLISME et ANABOLISME

- Le cycle de Krebs permet de produire de grandes quantités d'ATP (catabolisme)



d'après Biochemistry, Voet and Voet

- Substrats:

Pyruvate de la glycolyse

Acides Gras (B-oxydation)

Acides aminés (Glutaminolyse)

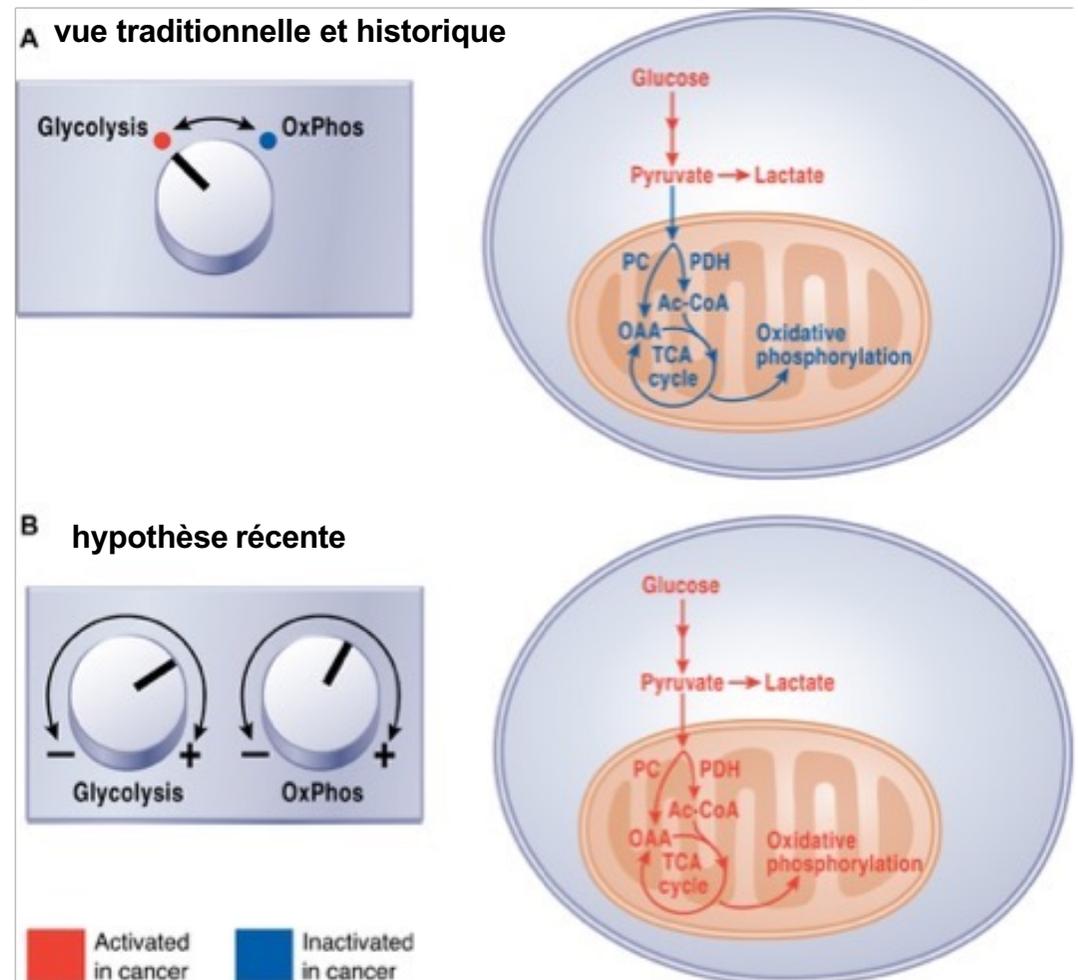
- La plupart de ses intermédiaires sont aussi des précurseurs de biosynthèses

→ Utilisation pour biosynthèses

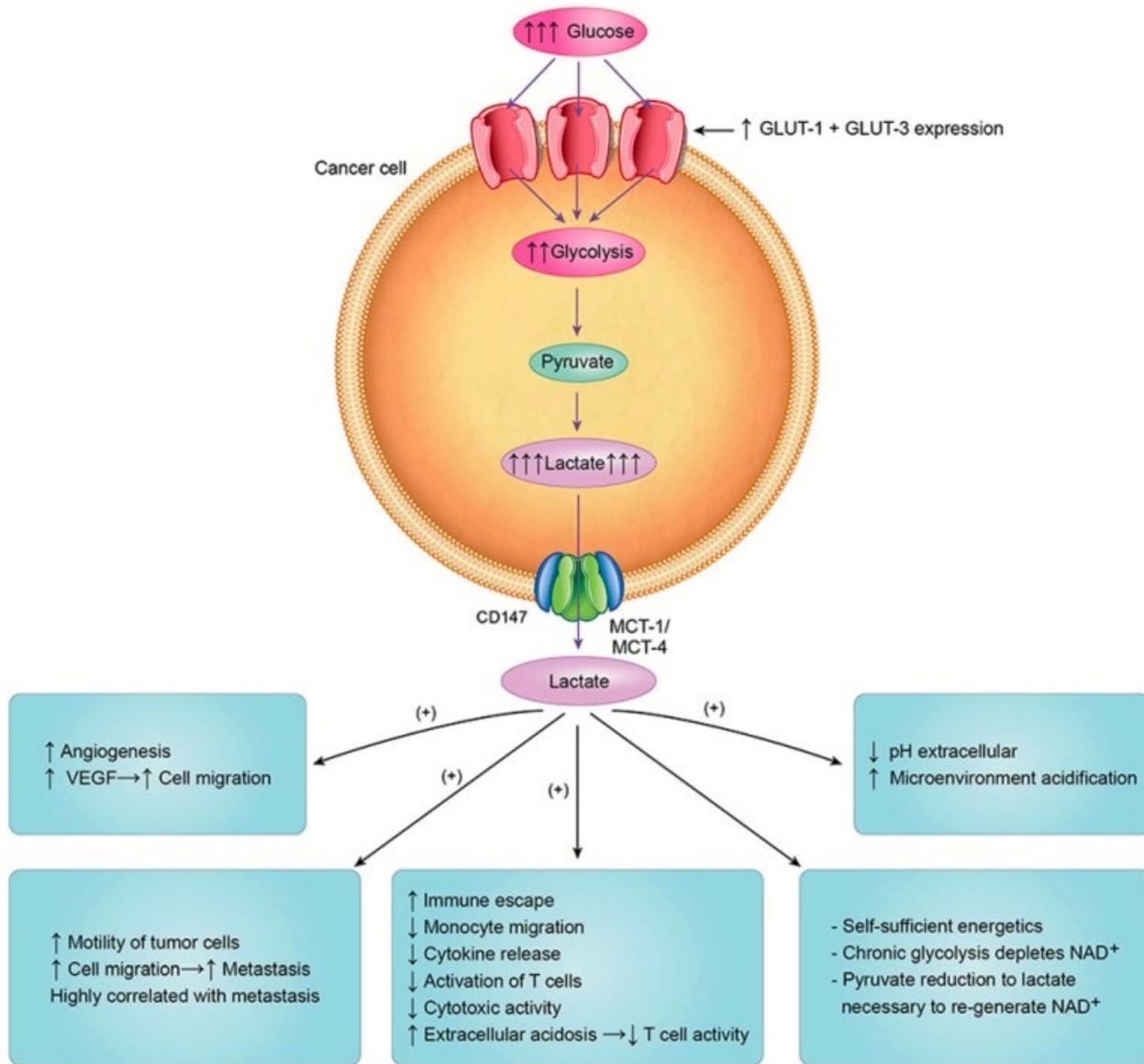
→ Réactions anaplérotiques

Balance Glycolyse/OXPHOS

- La majorité de l'ATP est en général fournie par CK
- Glycolyse favorisée aussi pour alimenter des voies de biosynthèse (dont VPP), et pas seulement pour produire de l'ATP
- **Adaptation** selon besoins



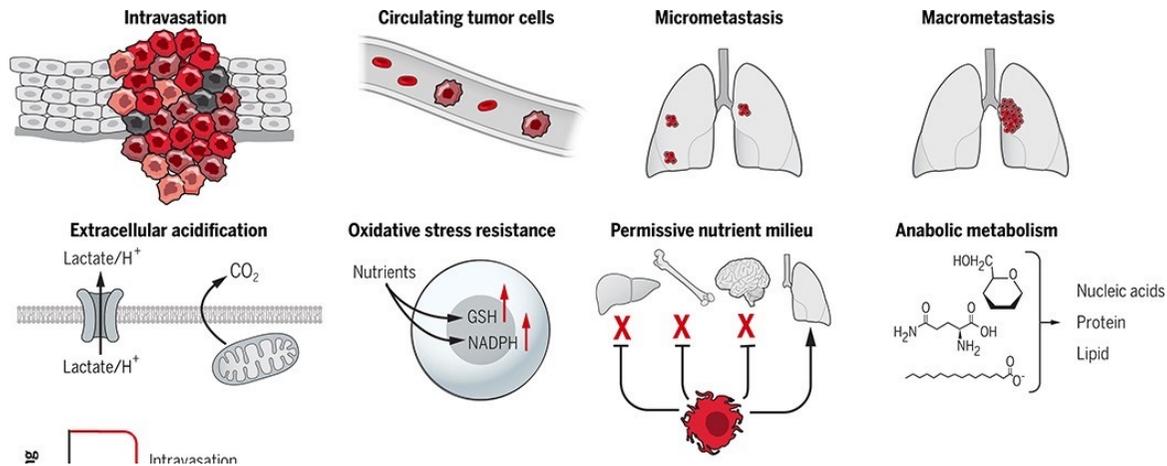
Effets du relargage de Lactate



Carcinogenesis. 2017 Feb; 38(2): 119–133.

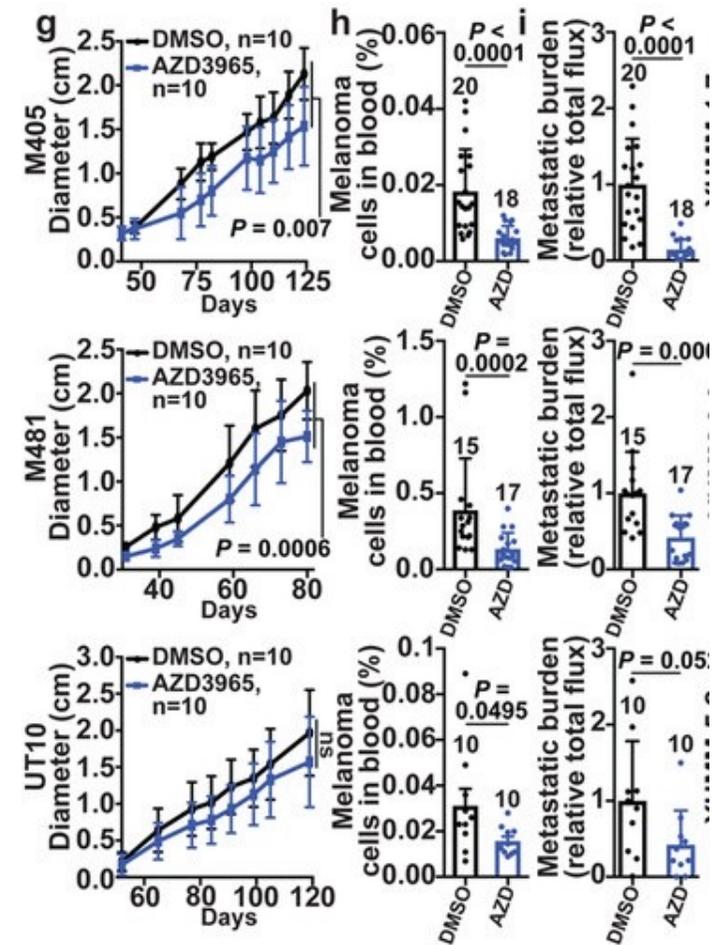
- **Acidification** du milieu extracellulaire
 - Export par transporteurs MCT (monocarboxylate transporter)
 - Mort des cellules sensibles à l'acidité
 - Survie des cellules tumorales
- ⇒ Lactate impliqué dans la plupart des étapes de la tumorigenèse !!!!
- + communication stroma

Métabolisme et formation des métastases



Science. 2020 Apr 10;368(6487):eaaw5473.

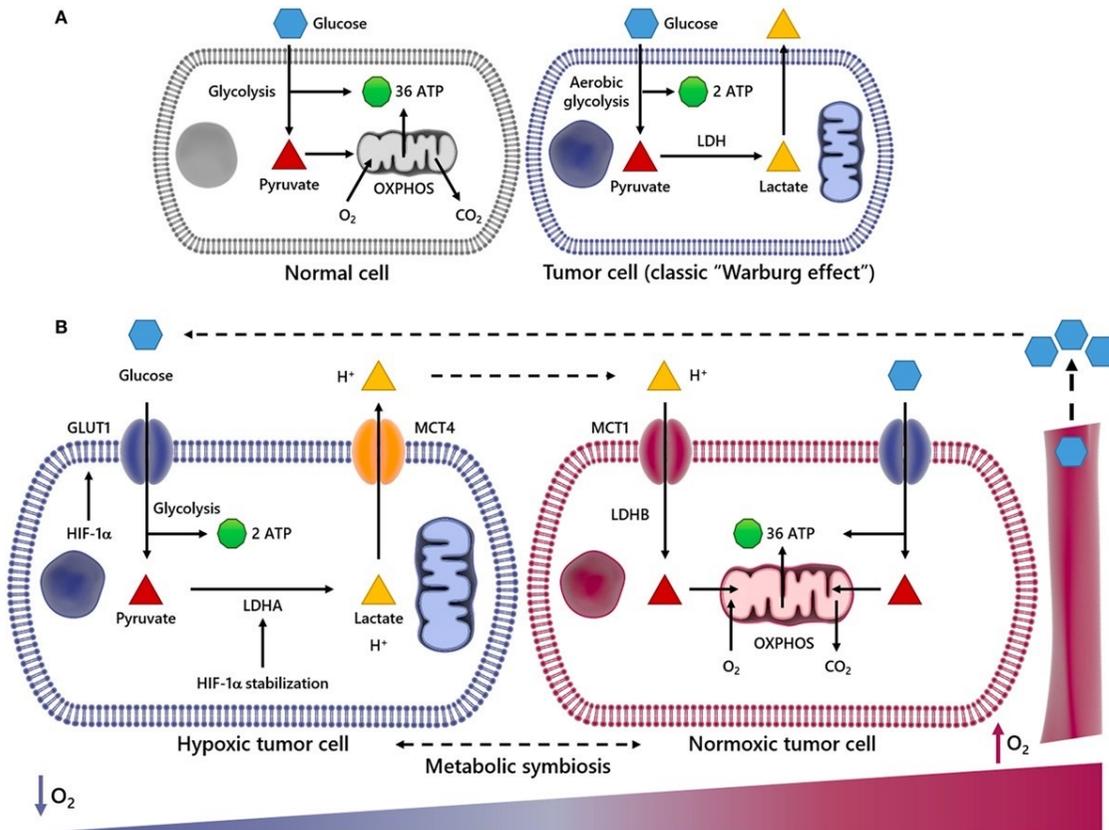
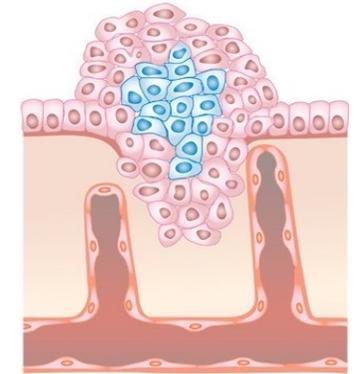
- Besoins métaboliques différents de la tumeur primaire
- Métabolisme du MET permettant ou non le détachement, la circulation et la colonisation



Nature. 2020 Jan; 577(7788): 115–120.

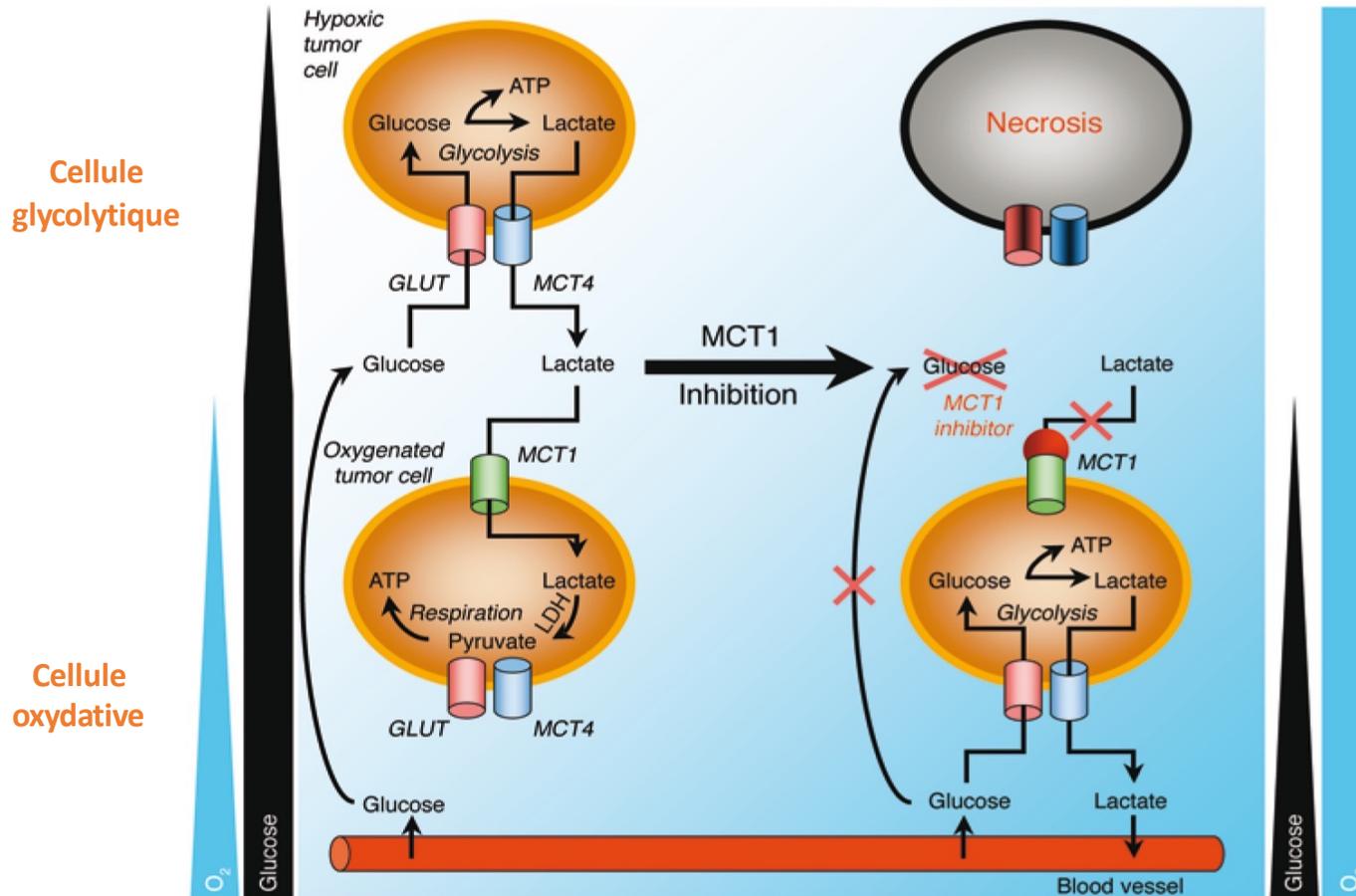
AZD3965 = inhibiteur MCT1

Lactate et symbiose métabolique



- Gradient d'oxygène
 - **Effet Warburg** dans cellule hypoxique
 - Relargage de **lactate**
 - Utilisation de lactate par cellule tumorale en normoxie, pour générer de l'ATP via la phosphorylation oxydative
- ⇒ **Coopération** cellule tumorale normoxique + cellule tumorale hypoxique

Lactate et symbiose métabolique



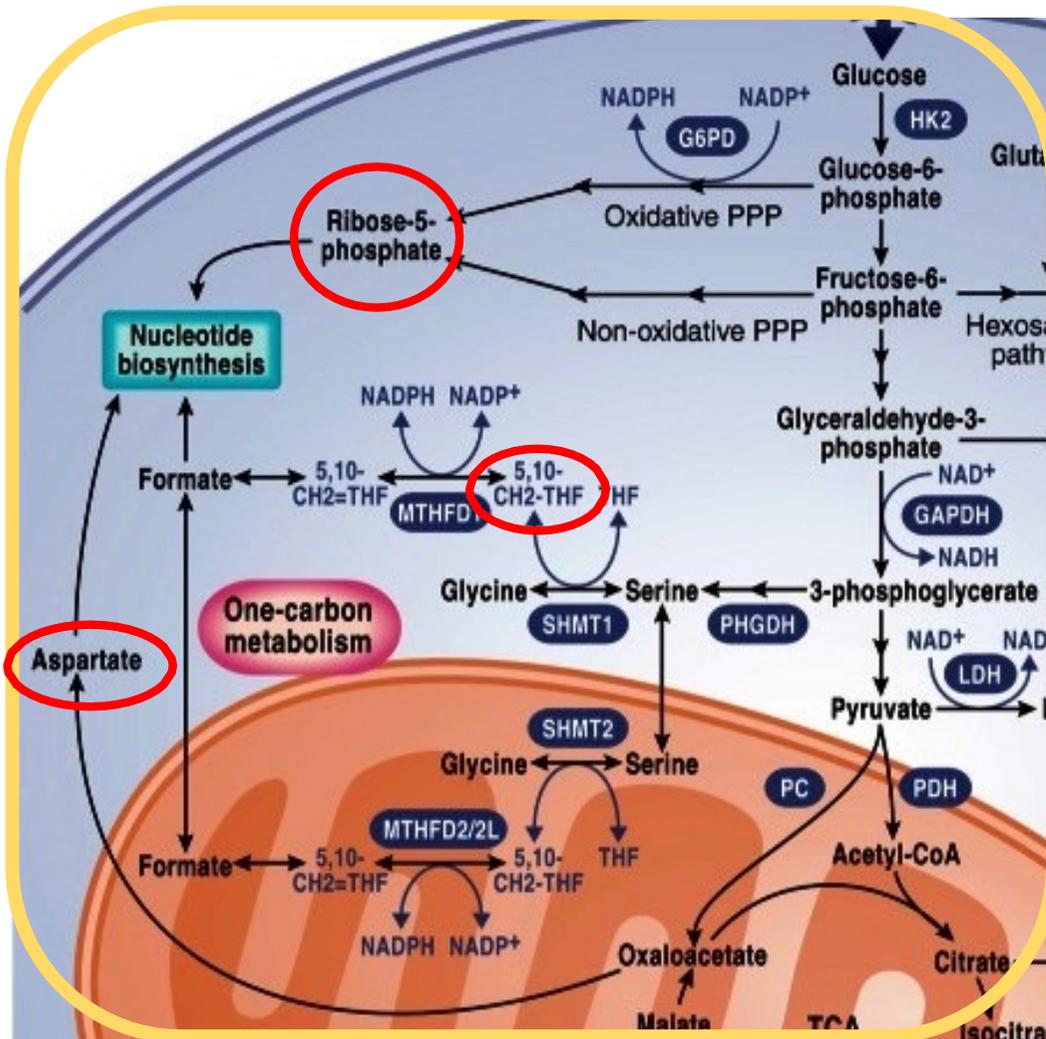
➡ Stratégie: blocage de MCT1 → Glucose capté par cellule oxydative → Mort cellule glycolytique

Partie III: Biosynthèse des molécules

ANABOLISME

- Synthèse des nucléotides
- Synthèse des lipides

1) Biosynthèse des nucléotides

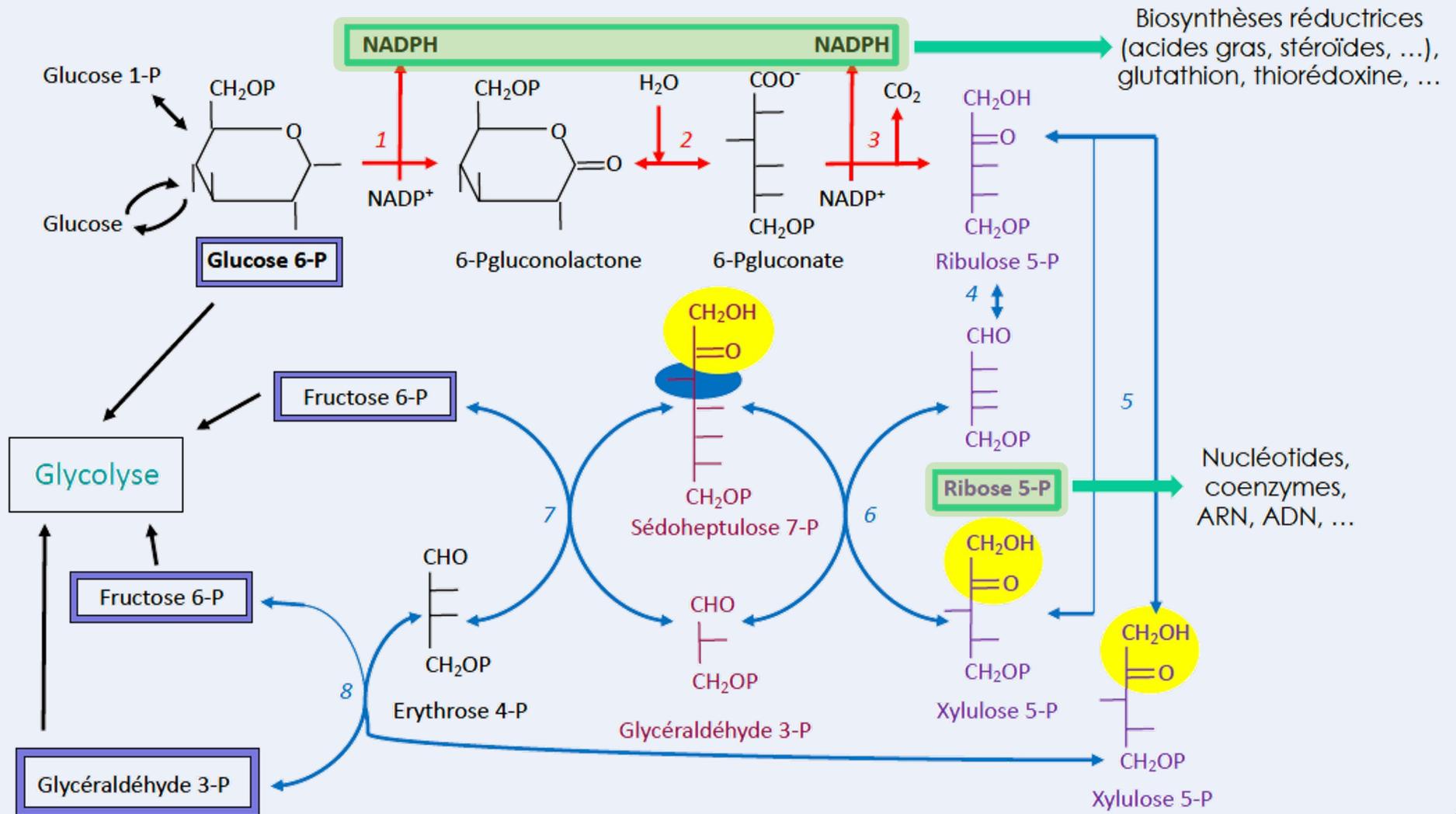


Sci Adv. 2016 May 27;2(5):e1600200

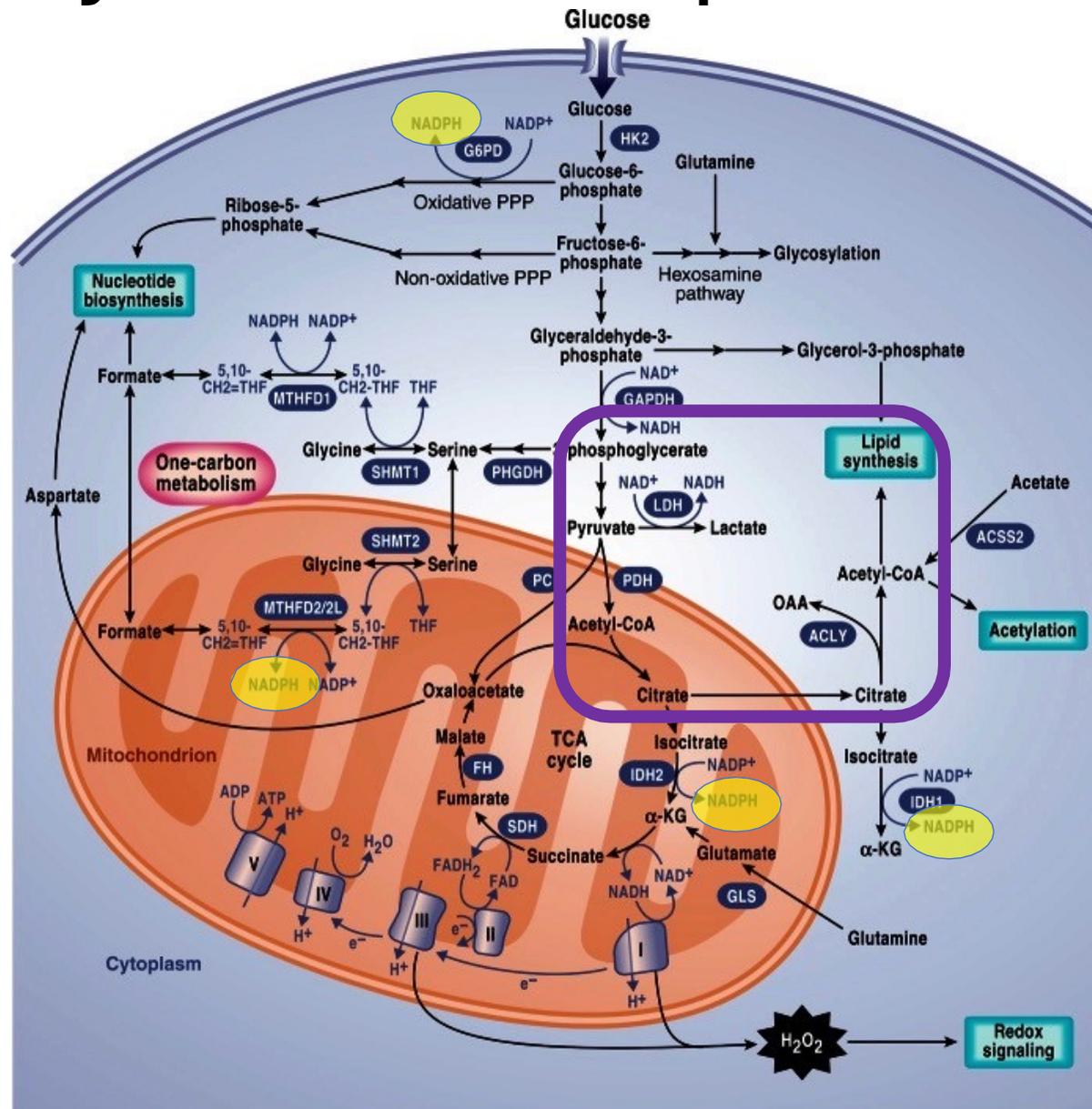
- Pour synthèse ADN et ARN
- Besoins en:
 - Ribose-5-phosphate de la VPP
 - NADPH
 - Oxaloacétate du CK
 - Métabolisme 1C/folate

Besoin en Ribose-5 phosphate – Voie des pentoses phosphates (PPP)

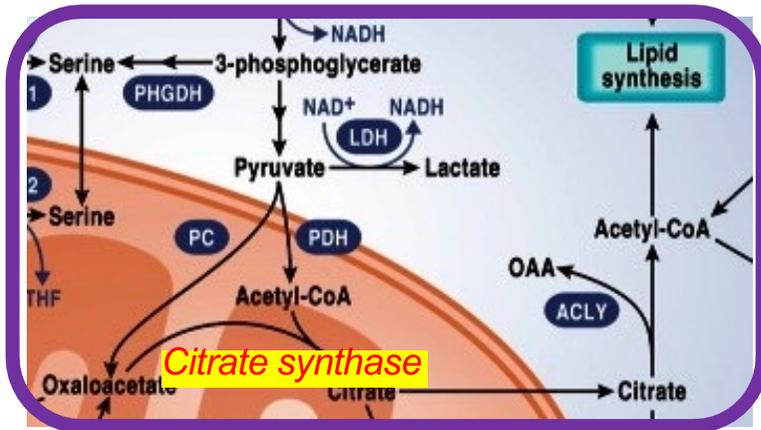
Rappel : Voie des Pentoses Phosphate



2) Biosynthèse des lipides

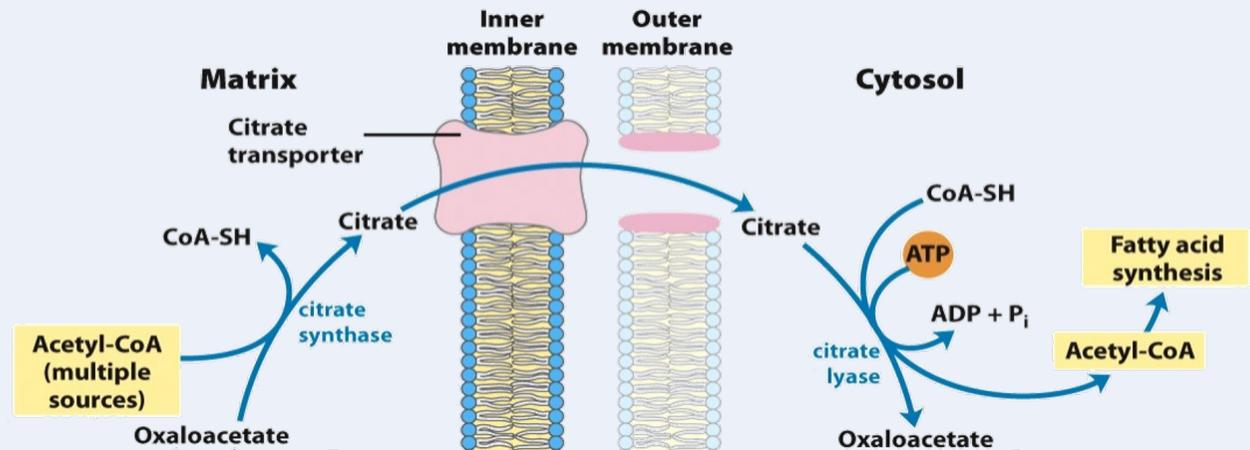


Export cytoplasmique du Citrate



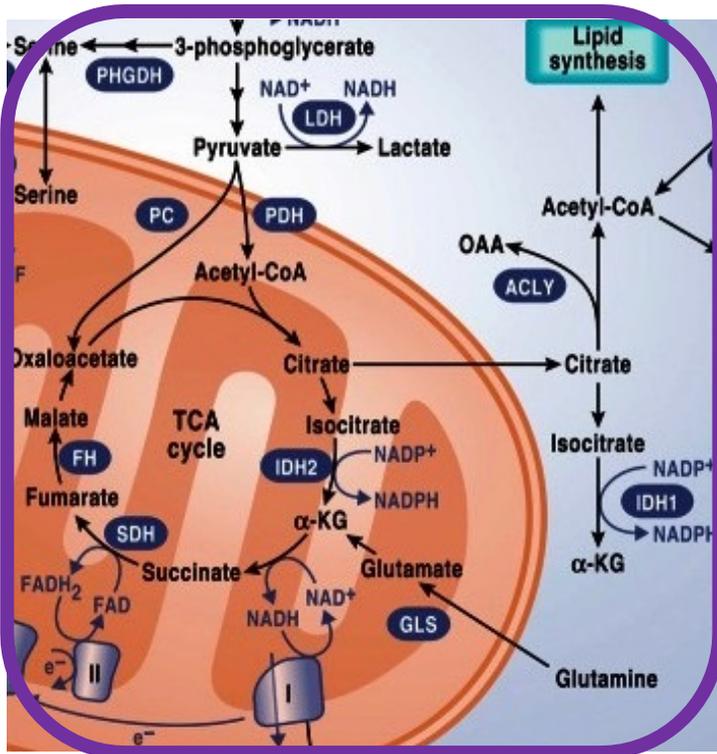
Rappel : Export cytoplasmique du Citrate

- 1) Synthèse de Pyruvate à partir de Glucose via la Glycolyse
- 2) Formation d'Acetyl-CoA par la PDH
- 3) Condensation Oxaloacétate du CK + Acetyl-CoA = Citrate
- 4) Export du Citrate de la mitochondrie vers le cytoplasme via navette Malate-Citrate-Pyruvate



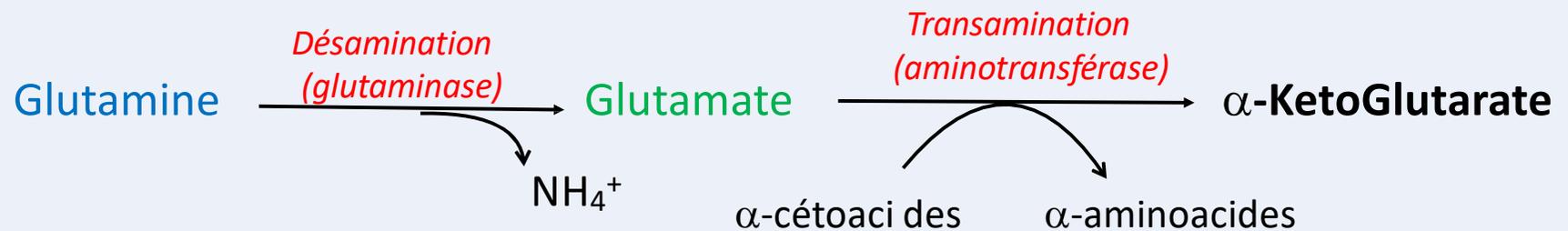
- Oxydation du glucose → Pyruvate → Citrate mito → Citrate cyto → Acides Gras

Utilisation de la Glutamine comme substrat

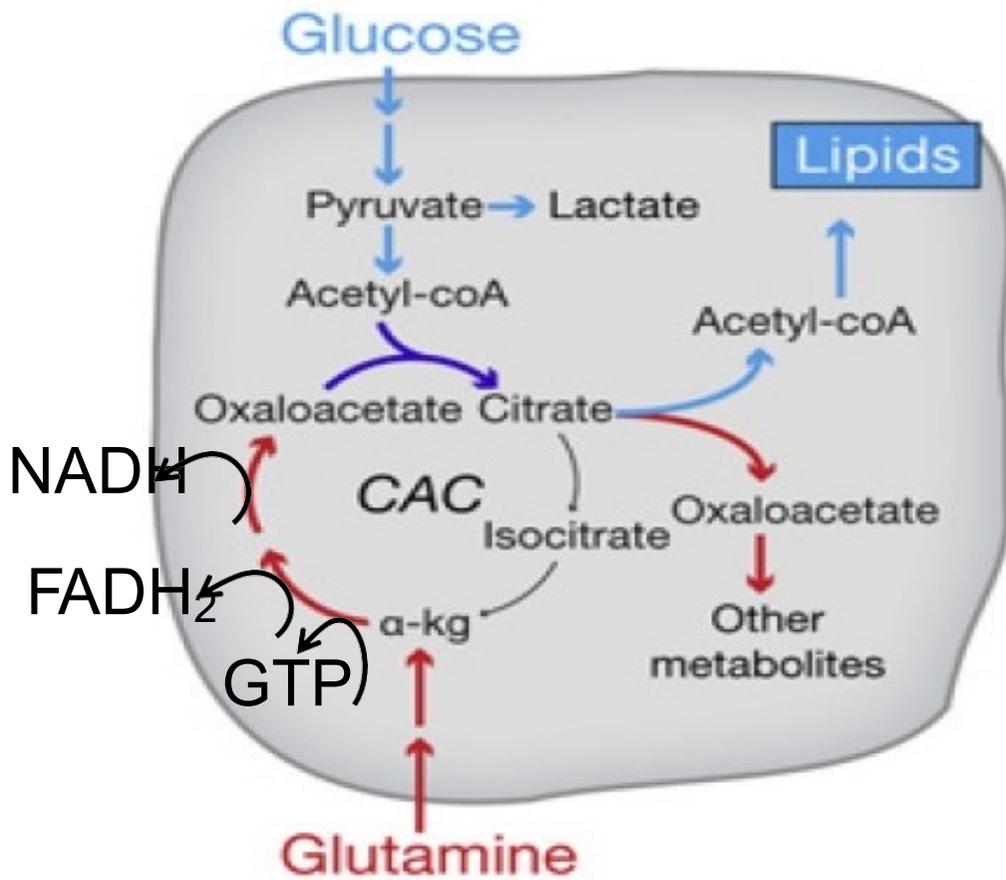


- **Désamination** de la Glutamine
- Qui contribue aussi à la formation d'**Oxaloacétate** (rôle anaplérotique)
- Et à la **synthèse des acides Gras**

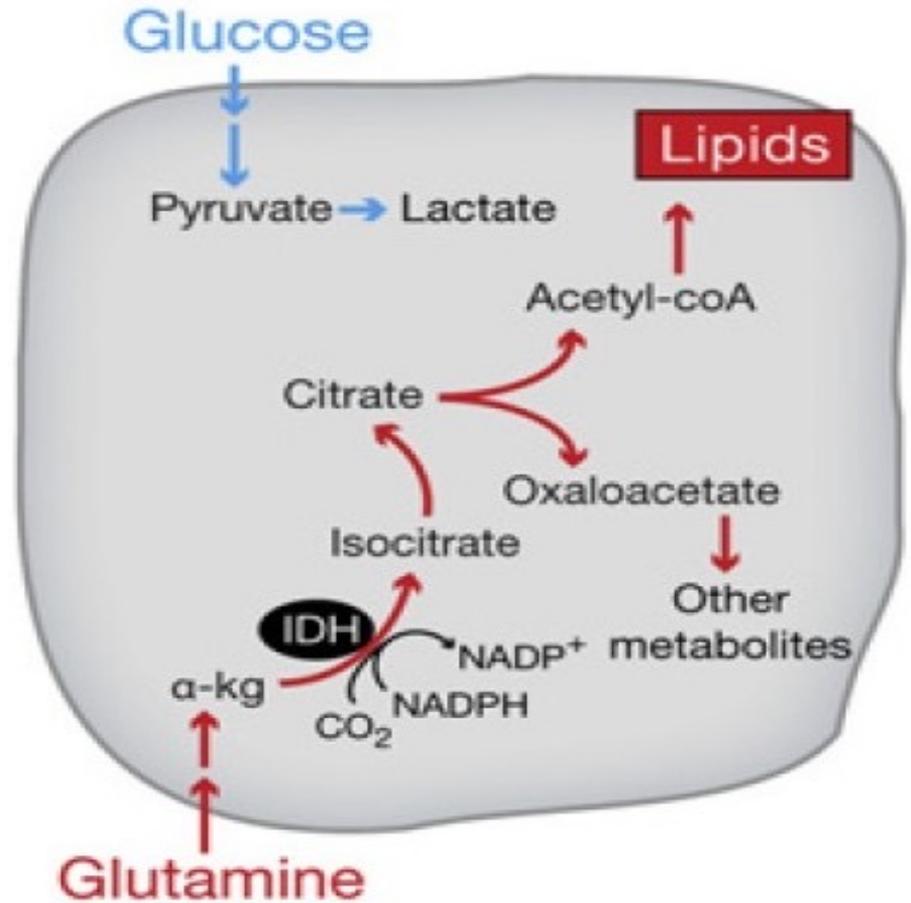
Rappel: Désamination de la Glutamine



- Cellules normales en conditions normoxiques



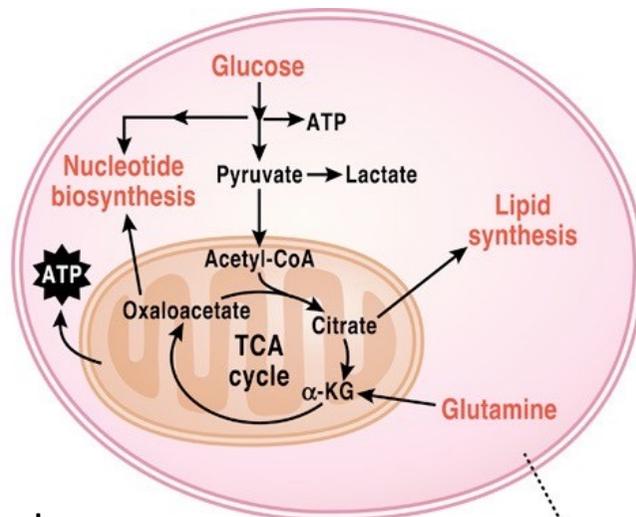
- Cellules tumorales en milieu hypoxique



CONCLUSION : Catabolisme versus Anabolisme ?

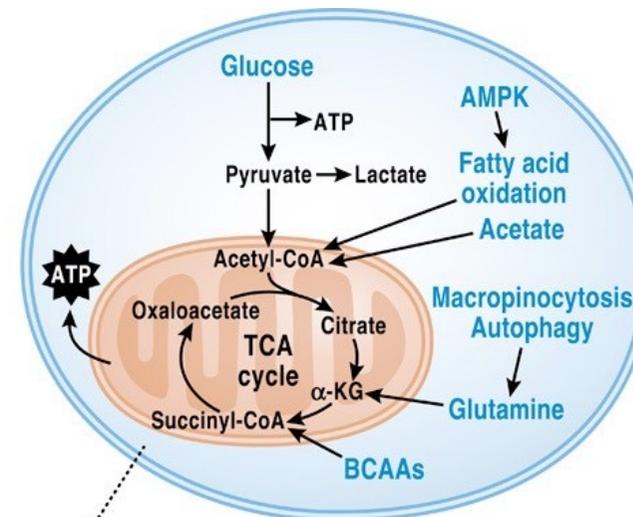
- **Adaptation** selon les conditions (ressources):

en fonction de la disponibilité des substrats, du temps et de leur localisation



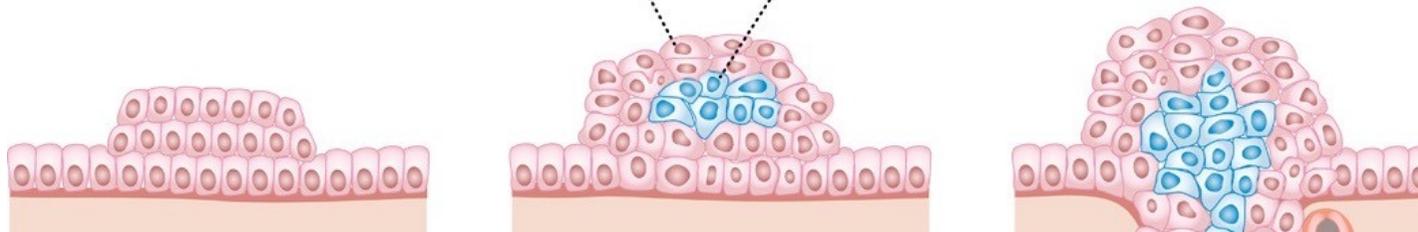
Périphérie:
nutriments abondants
→ Rôle anabolique

Cell metabolism in
nutrient-replete conditions



Centre:
Nutriments limitants
→ Rôle catabolique

Cell metabolism in
nutrient-deprived conditions

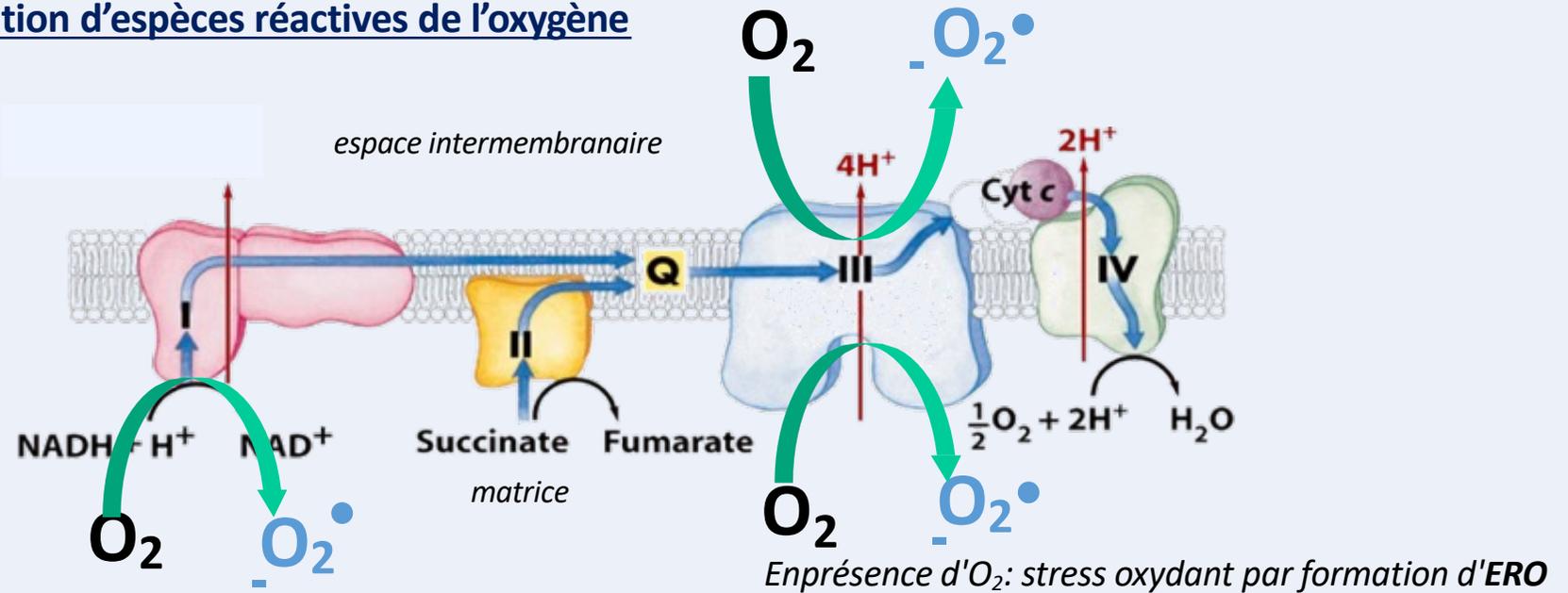


Partie IV: Autres dommages colatéraux

- Stress oxydant
- Oncométabolites

1) Stress oxydant

Rappel : Génération d'espèces réactives de l'oxygène

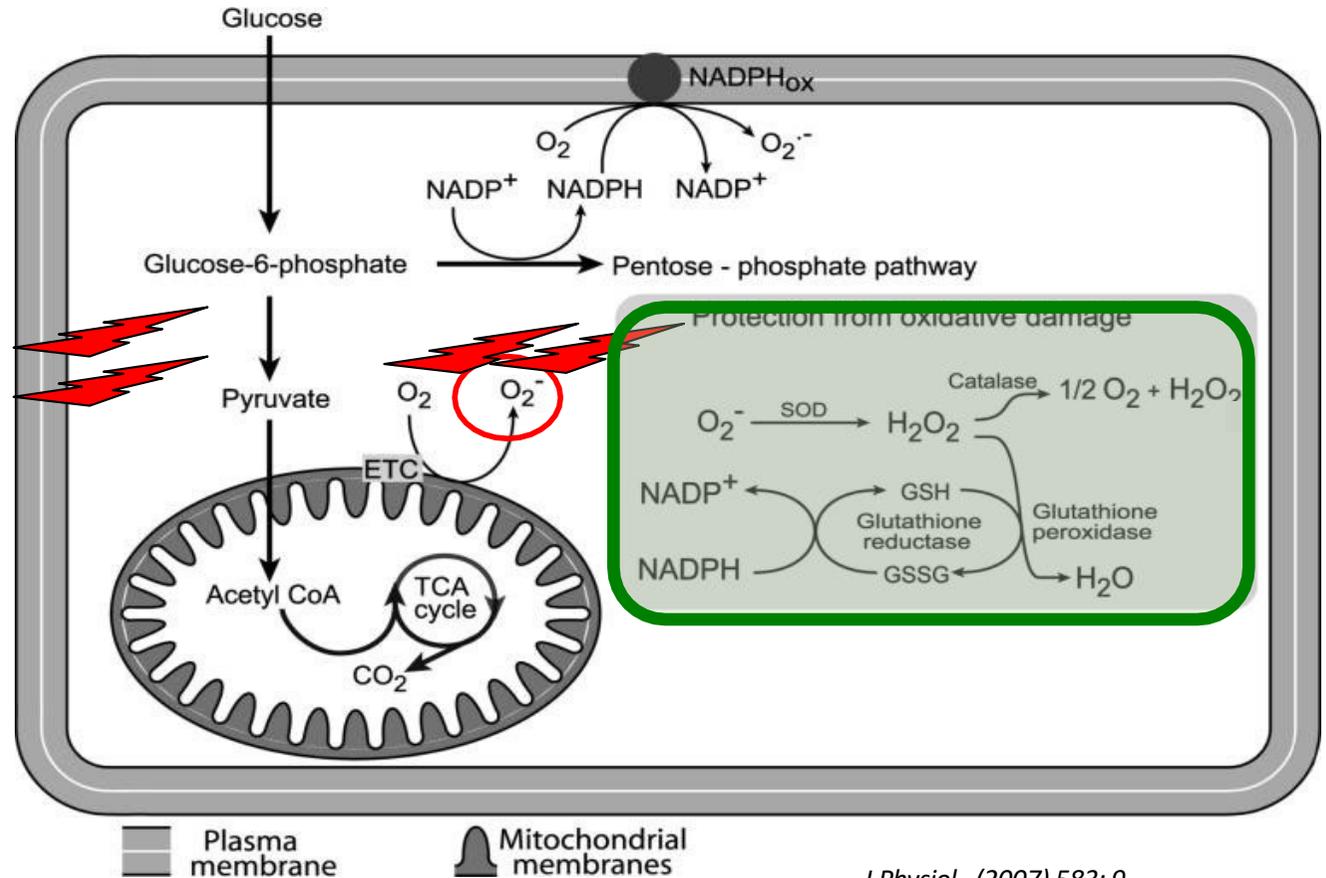


- **Espèces réactives de l'oxygène (ROS)** nécessaires, par oxydation, pour prolifération et adaptation au stress mais **risque de toxicité** (lésions ADN, lipides, protéines)

➔ Nécessité de contrôler le taux des ROS ("balance redox")

Contrôle du stress oxydant: importance du NADPH

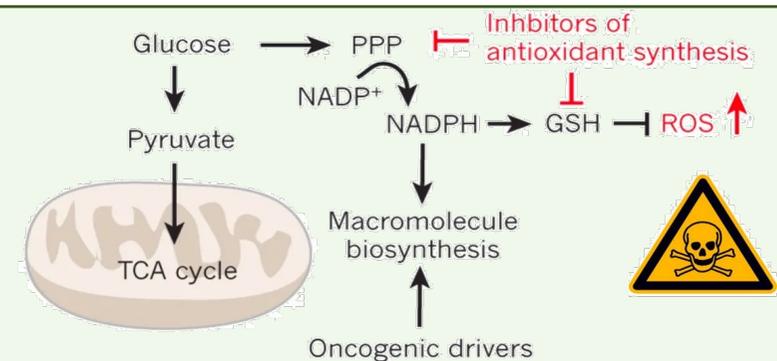
- **NADPH** = substrat de la glutathion réductase
 - permet de maintenir le taux de **Glutathion** réduit (GSH)
- ➔ Indispensable à la protection contre les **ROS**



J Physiol. (2007) 583: 9

Applications thérapeutiques

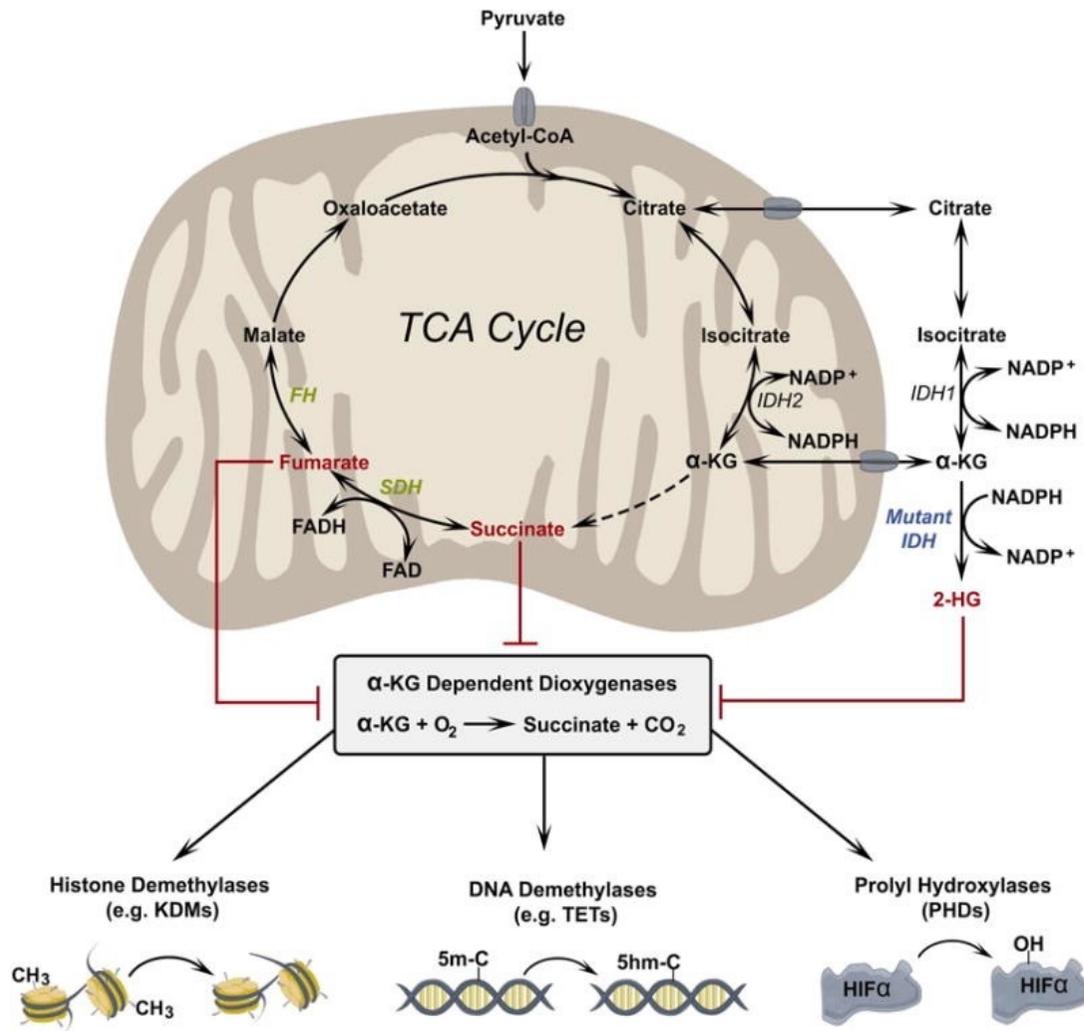
Blocage de la protection contre le stress oxydant pour sensibiliser les cellules tumorales



Nature. 2012 Nov 15;491(7424):364-73

2) Oncométabolites

= métabolite dont la quantité augmente dans les tumeurs, conséquence d'une mutation, et qui participe à la progression tumorale



■ D-2-hydroxyglutarate D2HG

= forme réduite de l'a-cétoglutarate

- Induit suite mutations IDH1 ou IDH2
- Dans gliomes et leucémie myéloïde aiguë

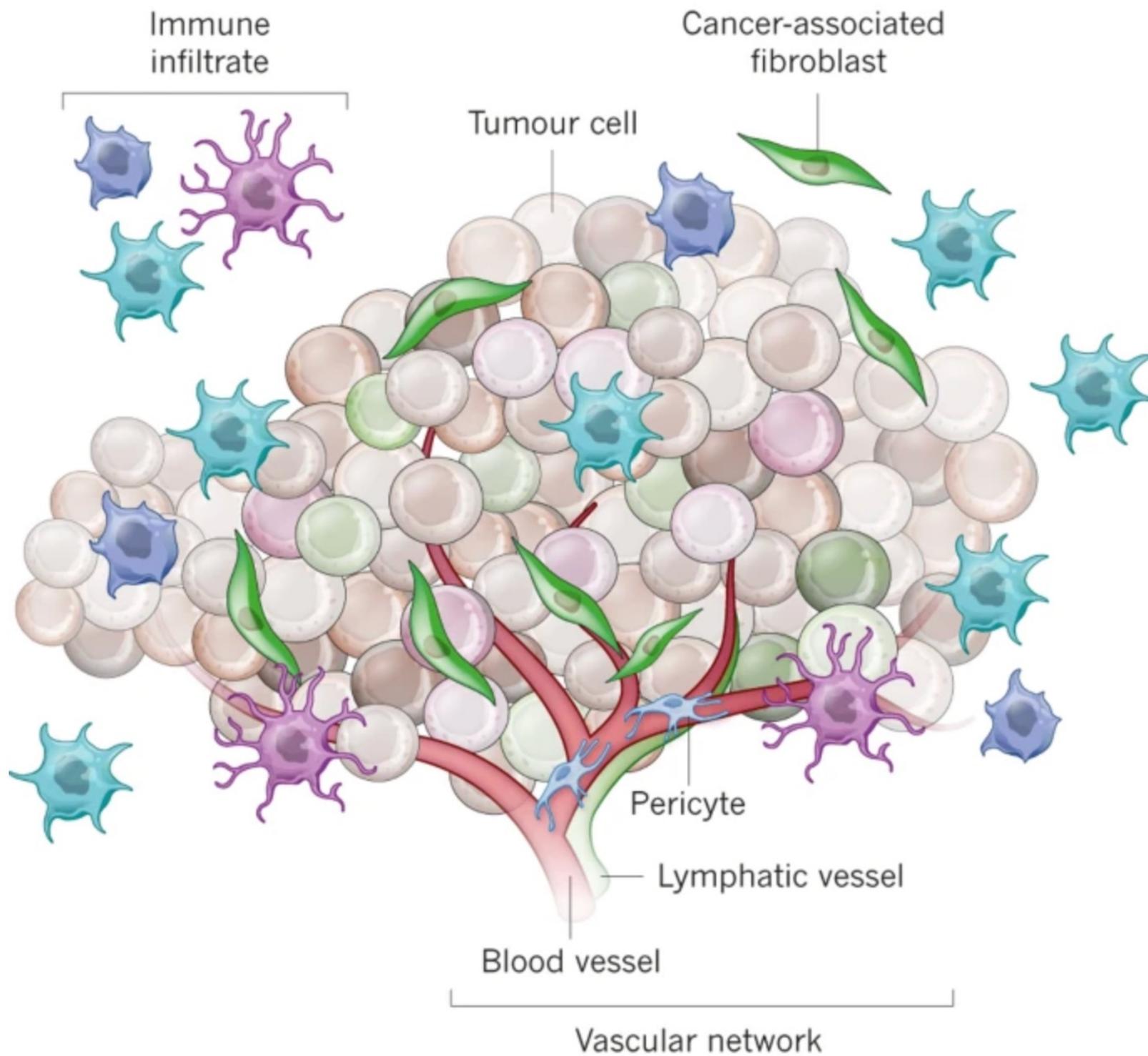
■ Fumarate et Succinate

- Induits suite mutations FH et SDH
- Blocage du CK
- Interfèrent avec des dioxygénases

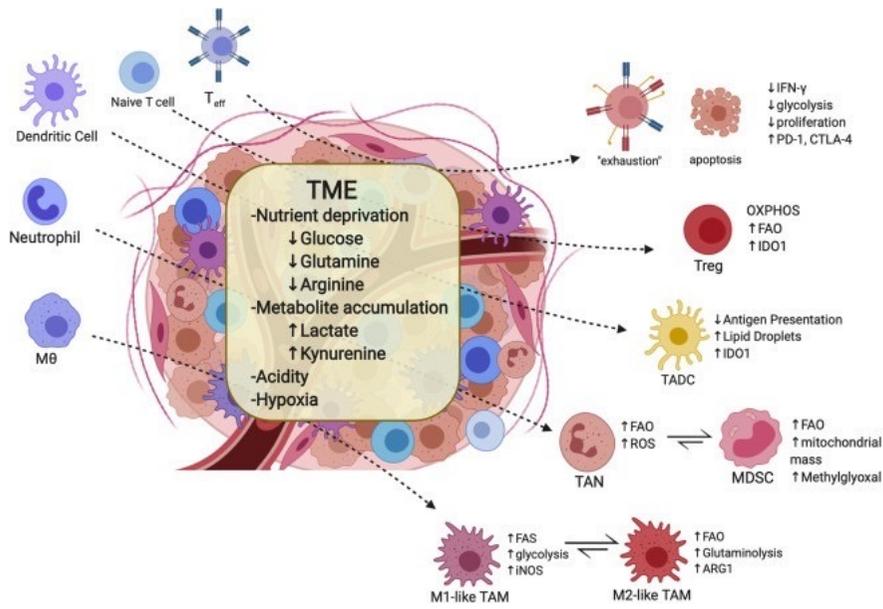
➔ **Oncométabolites** ayant pour conséquence des altérations au niveau **épigénétique**

Partie V: Ecologie des tumeurs

- Microenvironnement tumoral
- Communication inter-organes



Métabolisme et réponse immunitaire

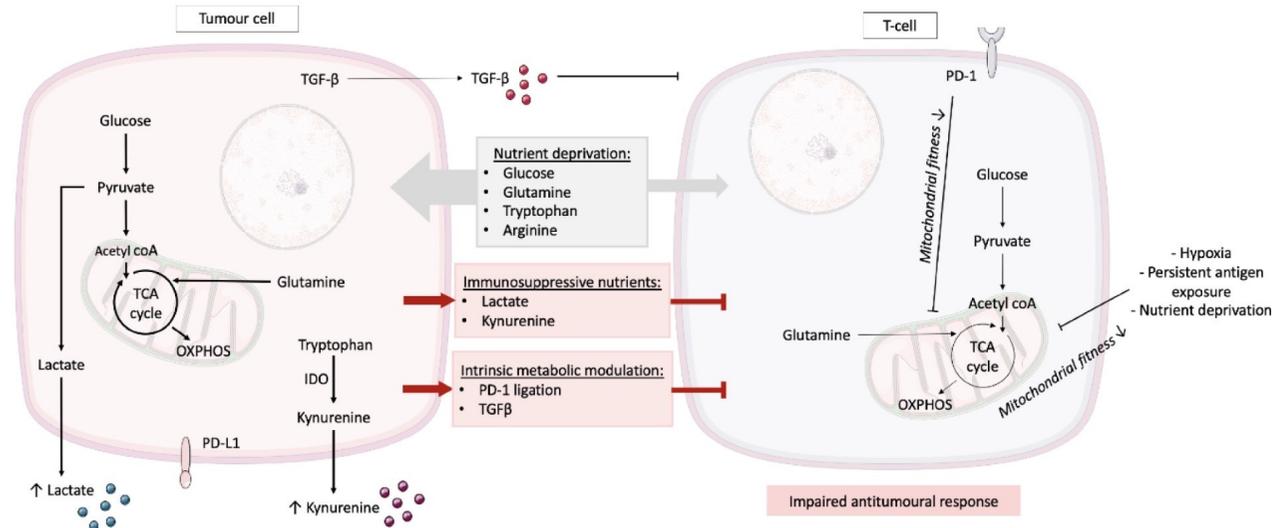


- défaut d'**activation** des cellules LT et NK
- défauts de **présentation d'antigène**, de différenciation et de maturation cellules DC
- **différenciation** macrophages M2

Mol Cell. 2020 Jun 18;78(6):1019-1033.

Compétition entre lymphocytes T et cellules tumorales pour énergie et nutriments

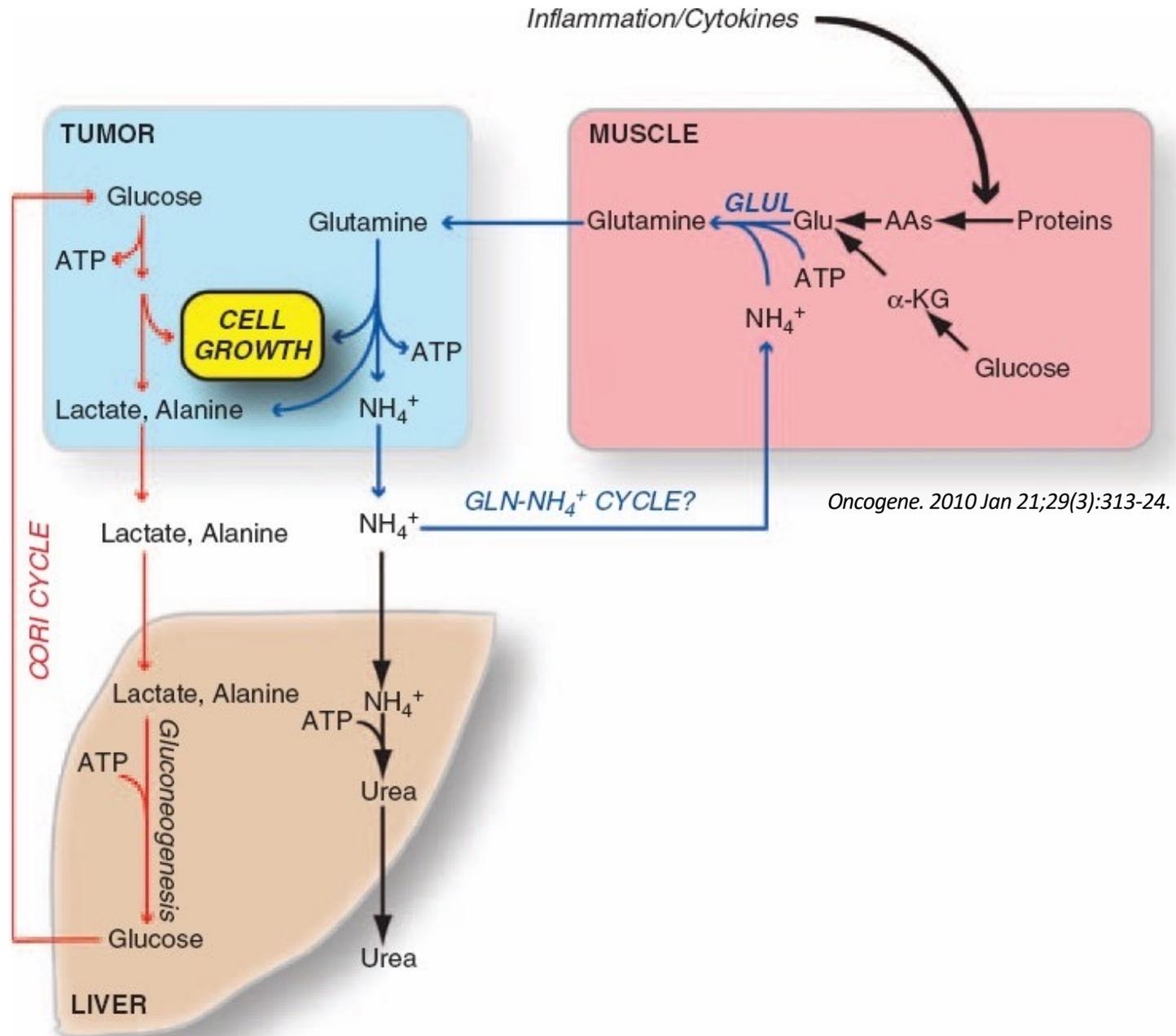
Idem pour CAR-T cells
(CAR = chimeric antigen receptor)
=> Limitation efficacité



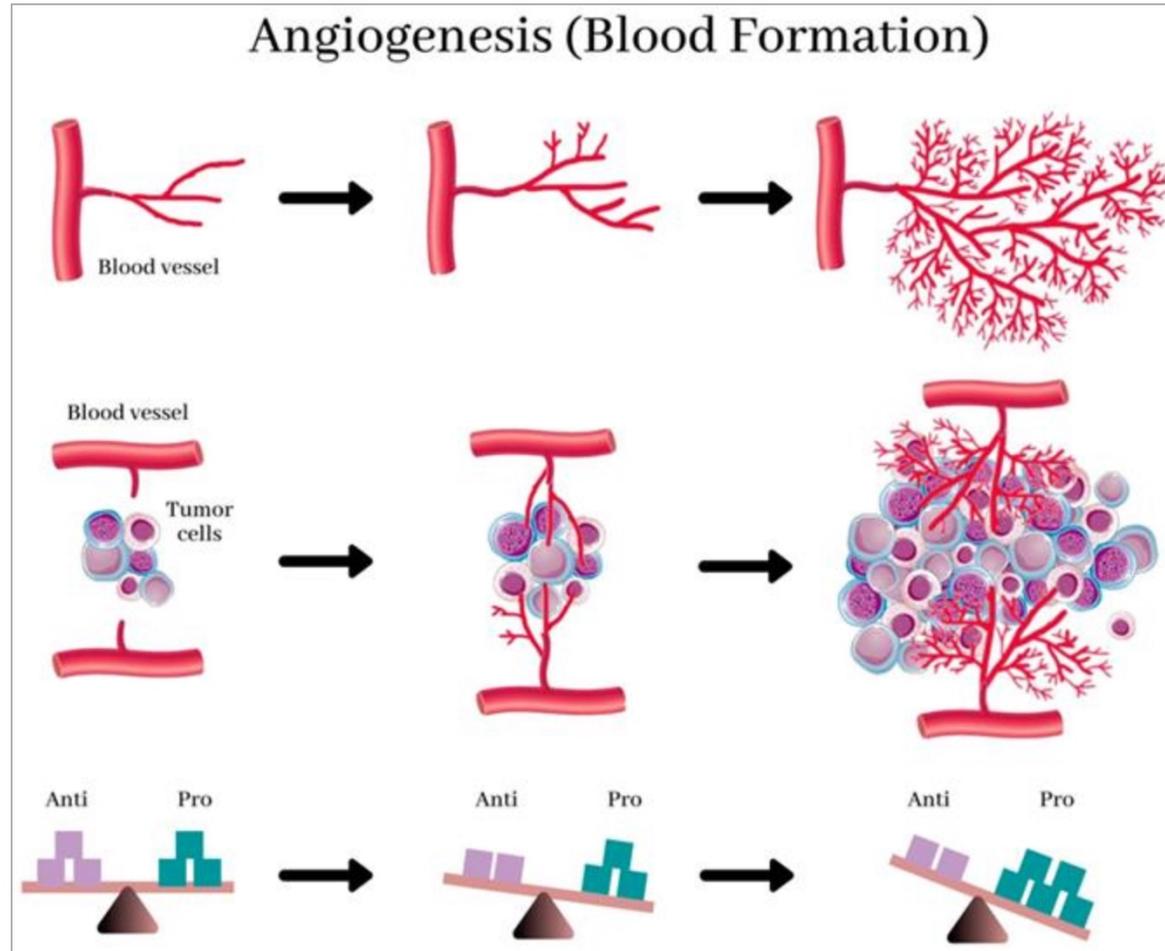
Antibodies (Basel). 2021 Apr 26;10(2):17.

-> Inhibition réponse immunitaire anti-tumorale

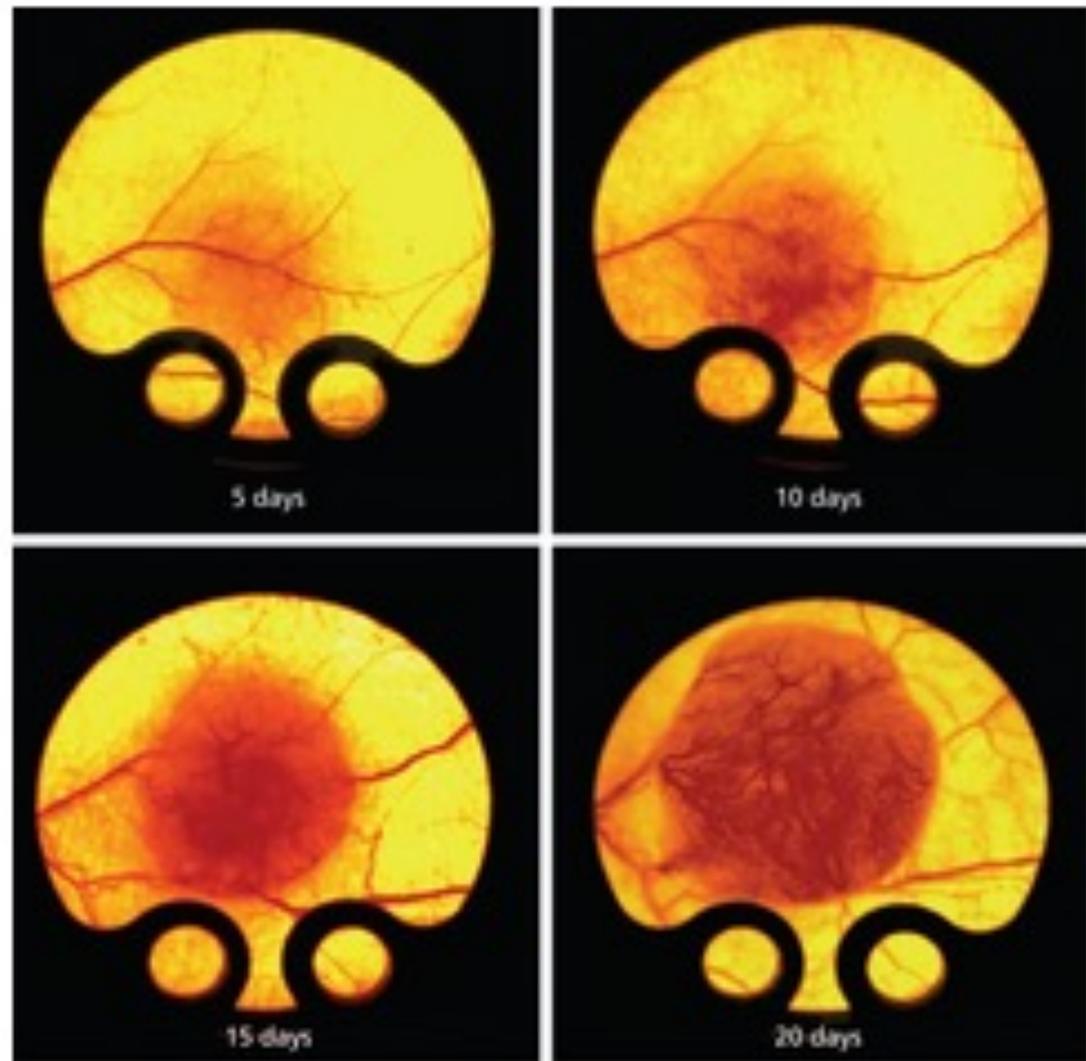
Communication inter-organes



II/ Angiogenèse et cancer

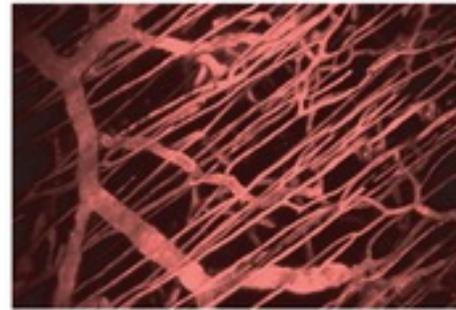


L'angiogenèse
tumorale
favorise l'accès
des cellules
tumoraux à la
circulation
sanguine...

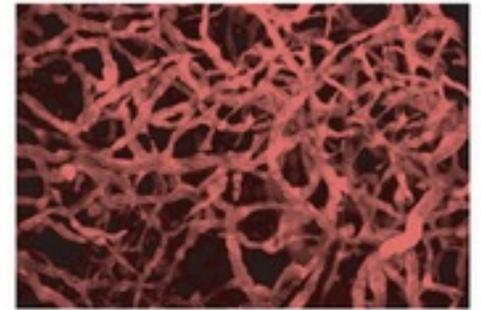


(A)

... mais les vaisseaux intratumoraux sont organisés de manière chaotiques!



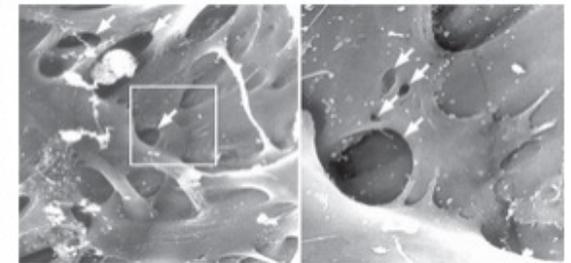
normal tissue



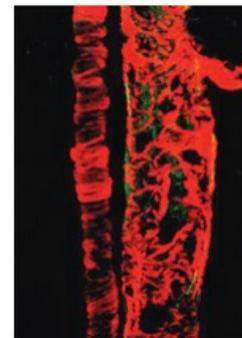
tumor



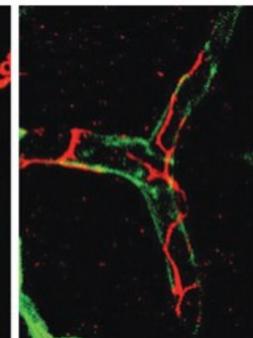
(A)



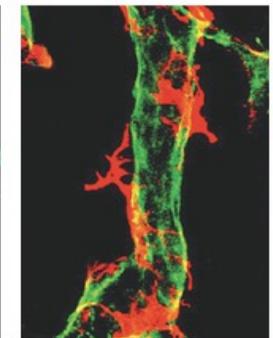
(B)



(A)



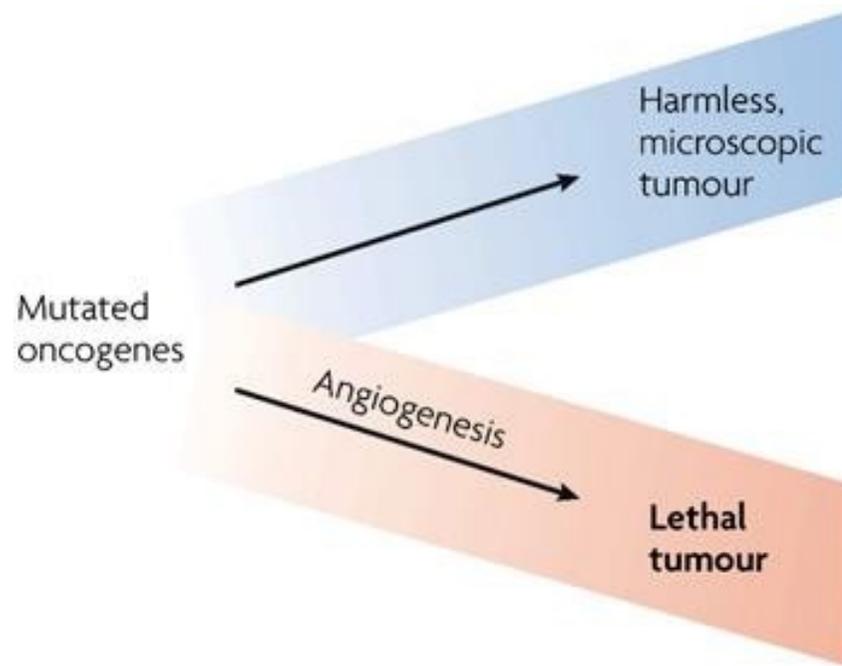
(B)



Angiogenèse : caractéristiques

- L'oxygène et les nutriments apportés par le réseau vasculaire sont **cruciaux** pour les fonctions et la survie cellulaires, obligeant toutes les cellules d'un tissu à résider à moins de **100 μm** d'un capillaire sanguin.
- Au cours de l'organogenèse normale, cette proximité est assurée par la **croissance coordonnée des vaisseaux et du parenchyme** (tissus constituant les parties fonctionnelles d'un organe).
- Les cellules localisées à l'intérieur d'une zone de prolifération aberrante **manquent initialement** de capacité pro-angiogénique, ce qui réduit leur capacité d'expansion. Afin de grossir, les **néoplasies naissantes doivent** développer une capacité pro-angiogénique.

Angiogenèse : caractéristiques



Angiogenèse : caractéristiques

Acquisition d'un phénotype angiogénique :

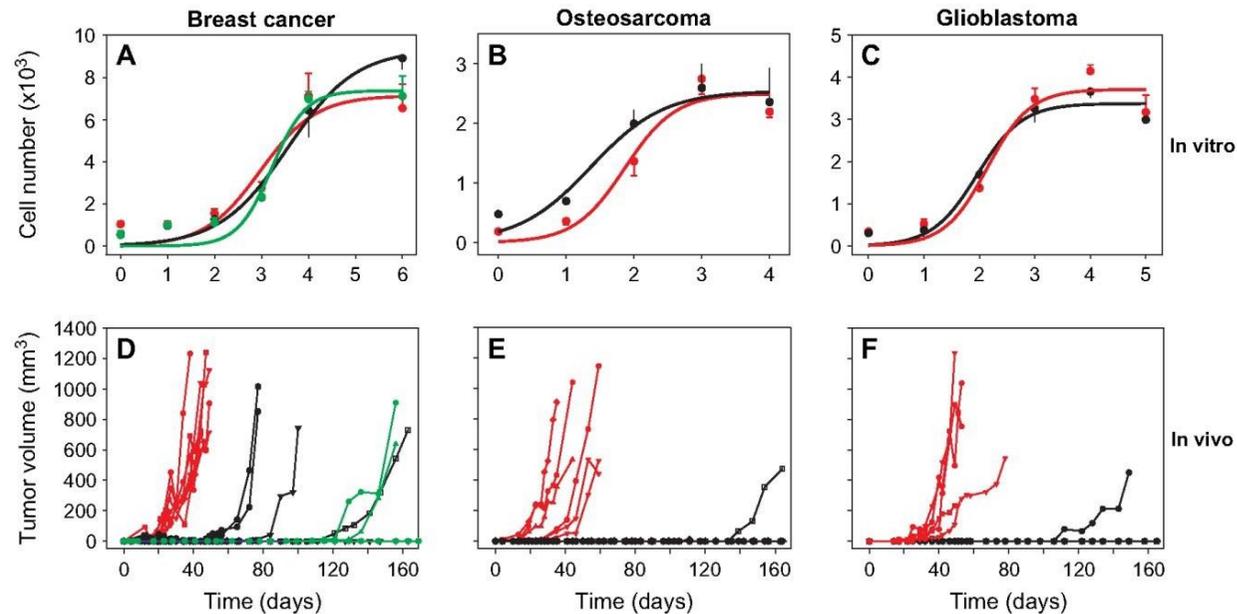


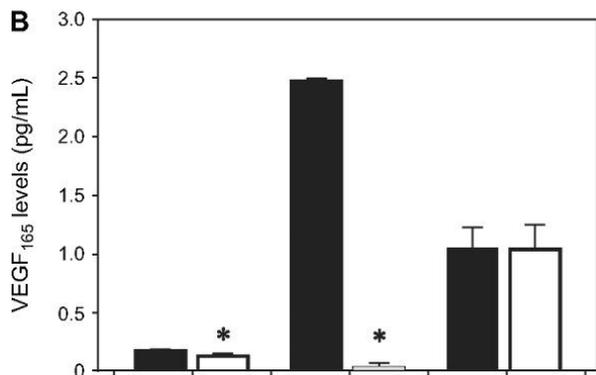
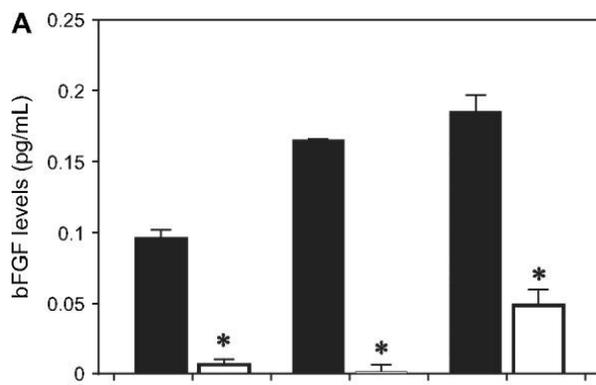
Fig. 1. In vitro and in vivo growth of nonangiogenic and angiogenic tumor cells of three cancer types. In vitro growth (panels A–C) and in vivo subcutaneous tumor growth (D–F) of angiogenic (red), nonangiogenic (black), and nonangiogenic clone A1 (green) human MDA-MB-436 breast cancer (A, D), KHOS-24OS osteosarcoma (B, E), and T98G glioblastoma (C, F) cell lines. For in vitro growth curves, each line represents a mean number of cells from three independent replicate assays with error bars denoting 95% confidence intervals. For growth

of subcutaneous tumors, each line represents a single mouse. Numbers of mice were as follows: angiogenic breast cancer, n = 7; nonangiogenic breast cancer, n = 5; nonangiogenic breast cancer clone A1, n = 5; angiogenic osteosarcoma, n = 6; nonangiogenic osteosarcoma, n = 8; angiogenic glioblastoma, n = 5; nonangiogenic glioblastoma, n = 5. Day of tumor cell inoculation was designated as day 0. Mice inoculated with nonangiogenic cells that did not develop palpable tumors by 160 days were monitored for up to 350 days.

— Clones de cellules tumorales angiogéniques

— Clones de cellules tumorales non angiogéniques

Pro-angiogénique



Anti-angiogénique

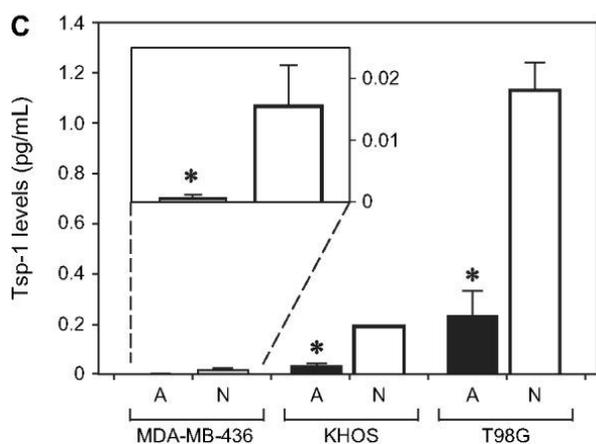


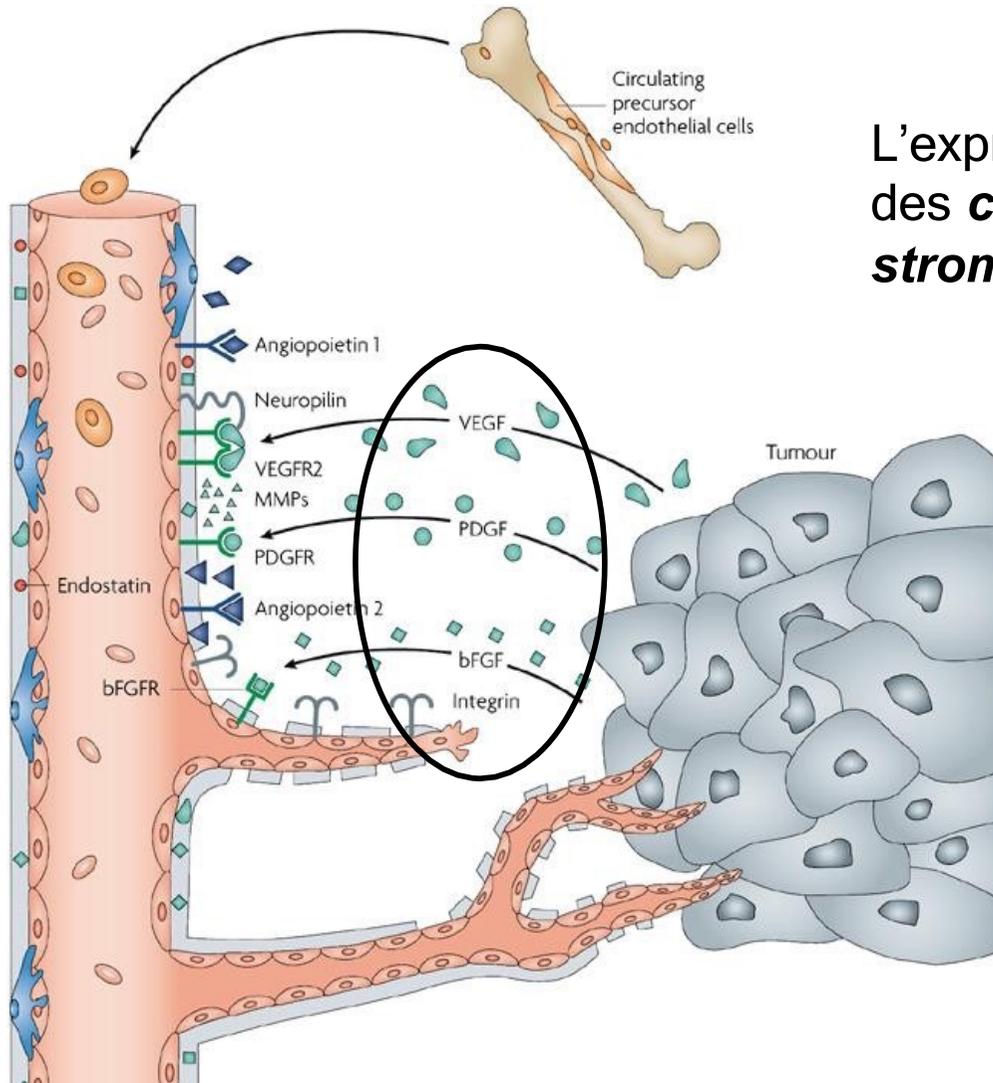
Fig. 6. Secretion of basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅), and thrombospondin-1 by nonangiogenic and angiogenic tumor cells in vitro. Tissue culture medium from angiogenic (A, black bars) and nonangiogenic (N, white bars) cells was analyzed for levels of bFGF (panel A), VEGF₁₆₅ (panel B), and thrombospondin-1 (panel C) using enzyme-linked immunosorbent assay, for all three human tumor cell lines: MDA-MB-436 (breast cancer), KHOS-24OS (osteosarcoma), and T98G (glioblastoma). All results were standardized per number of viable tumor cells at the time of the assay. Data represent mean values with error bars denoting the upper limit of the 95% confidence intervals. Statistically significantly different results between the nonangiogenic and angiogenic pairs are shown with an asterisk (*) above the bar (angiogenic versus nonangiogenic cell comparisons for bFGF, all $P < .001$; for VEGF levels, MDA-436, $P = .005$; KHOS, $P < .001$; for Tsp-1 levels, MDA-MB-436, $P = .011$; KHOS-24OS and T98G, $P < .001$).

- Une stratégie courante mise en jeu dans ce changement implique une **transcription altérée des gènes codant ces facteurs**.
- De nombreuses tumeurs ont une expression accrue de VEGF et/ou de FGFs comparée aux tissus normaux dont ils sont originaires.
- Dans d'autres cas, l'expression d'inhibiteurs endogènes (type thrombospondine-1 ou interféron- β), est diminuée.

■ A: Angiogenique

□ N: Non angiogenique

Angiogenèse: caractéristiques



L'expression de ces facteurs provient soit des **cellules tumorales** soit des **cellules stromales** associées

Angiogenèse : caractéristiques

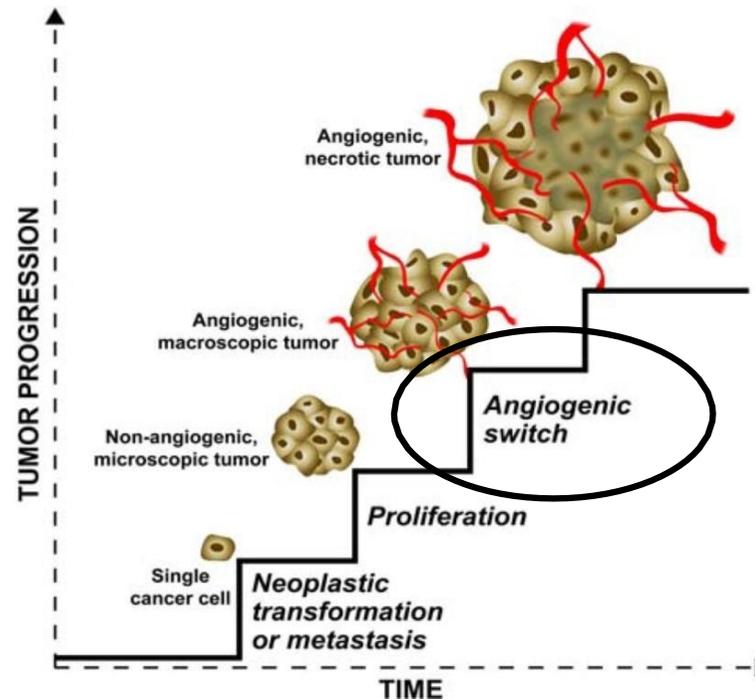
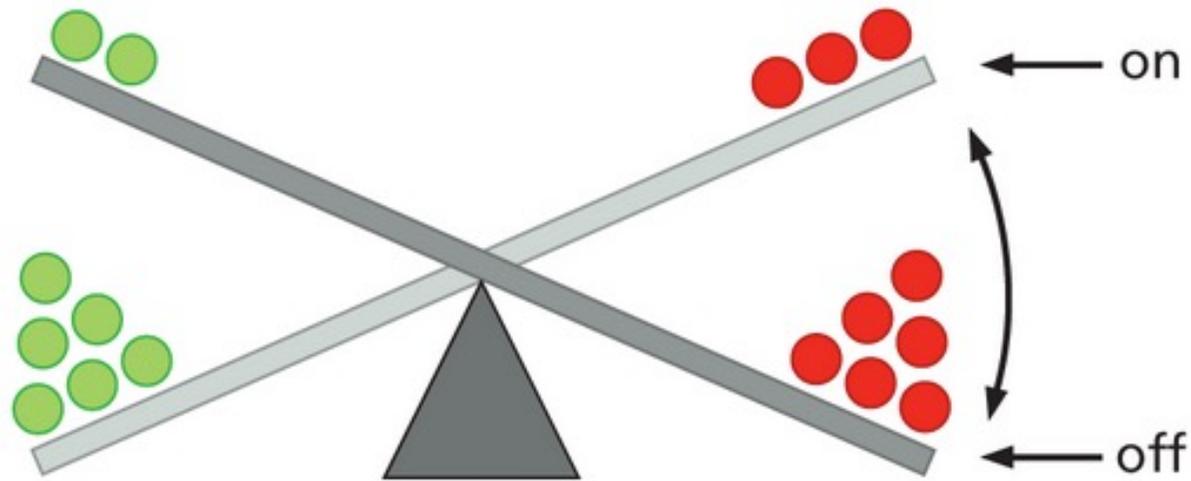


Fig. 2 Summary of rate-limiting steps in the tumor progression

→ Les tumeurs semblent activer le « switch » angiogénique en **changeant la balance** existante entre **signaux positifs et négatifs**.

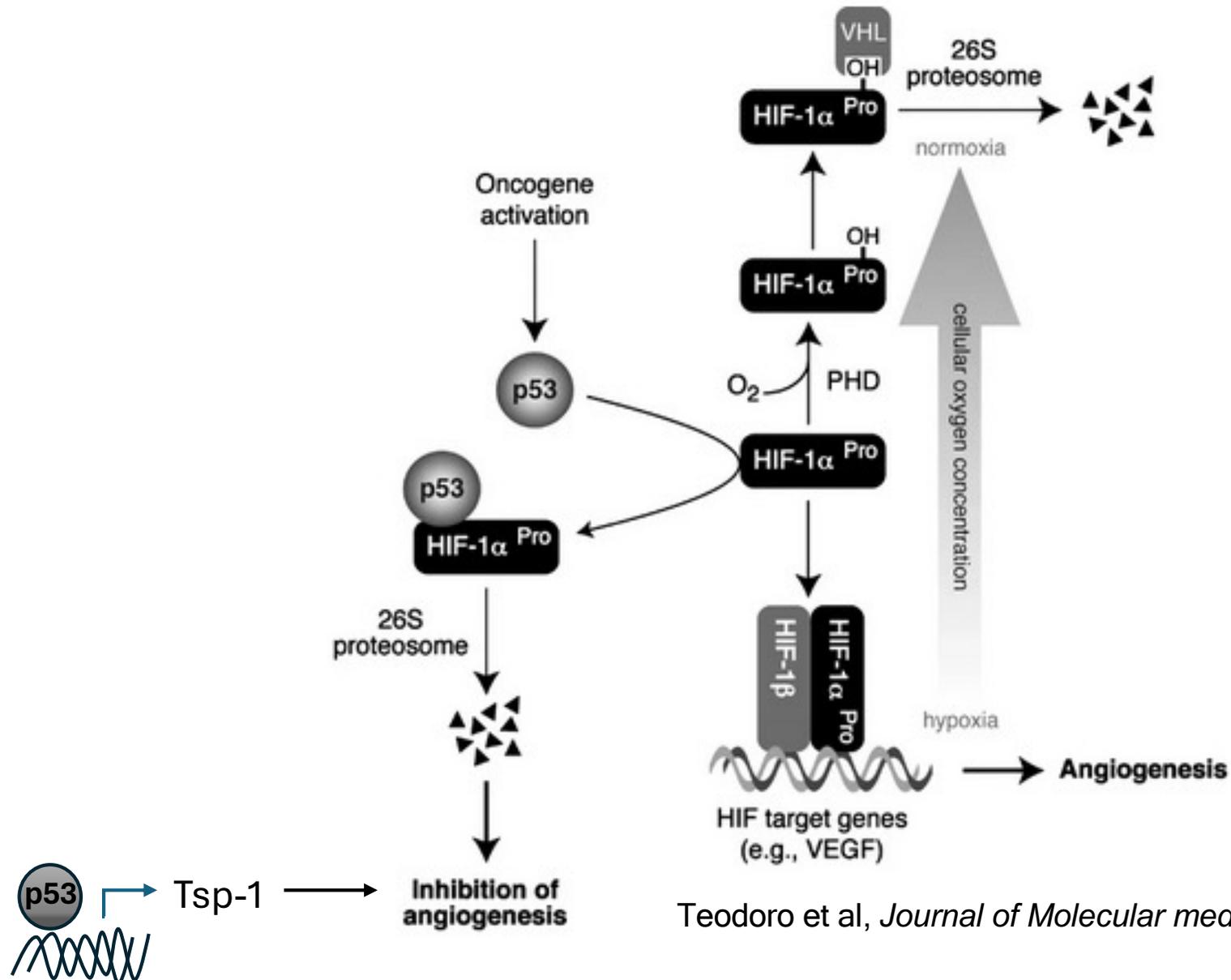
Angiogenic switch



● activators
VEGF-A
VEGF-B, -C
FGF1 (aFGF)
FGF2 (bFGF)
other FGFs
etc.

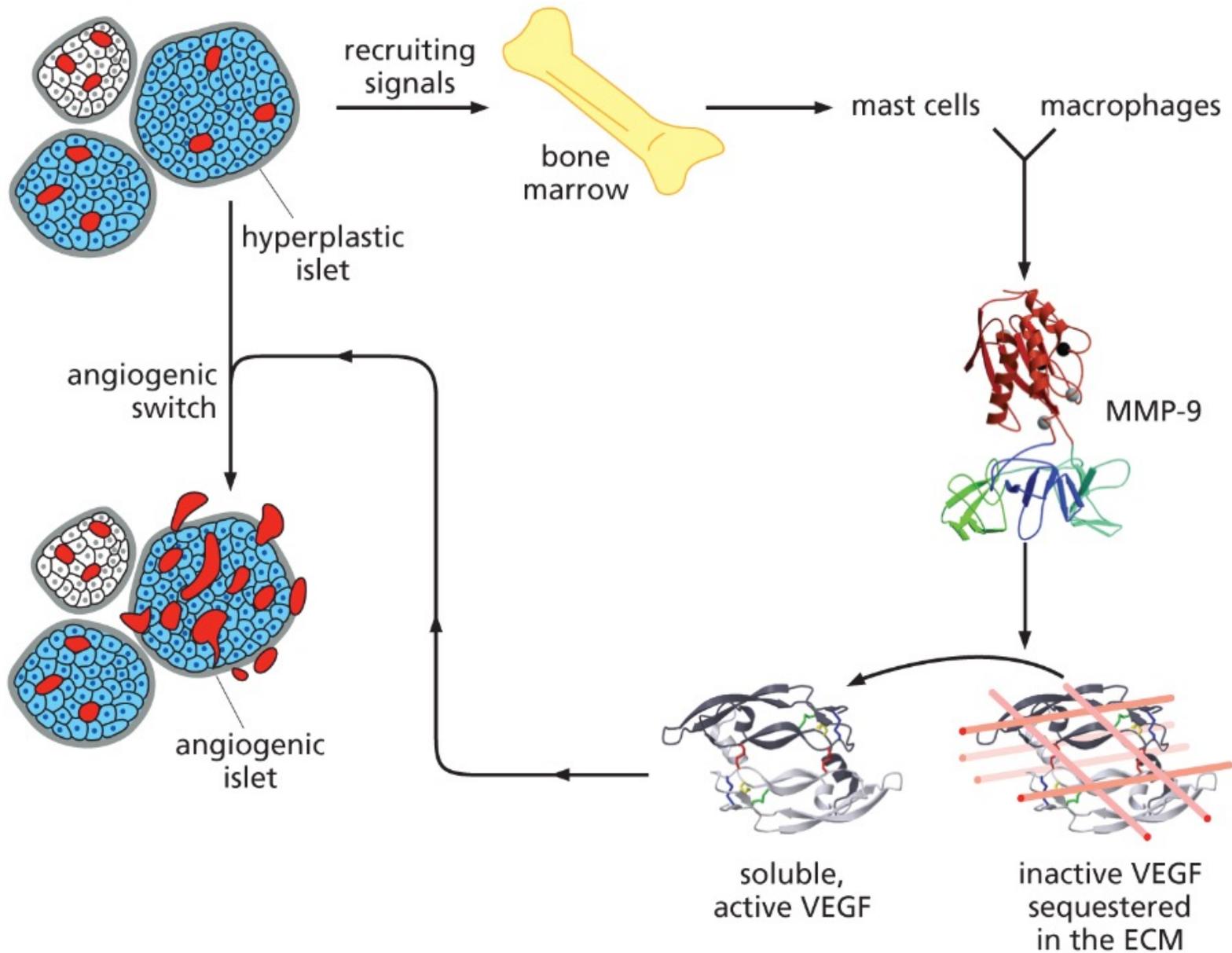
● inhibitors
thrombospondin-1, -2
interferon α/β
angiostatin
endostatin
collagen IV fragments
etc.

P53 & transition angiogénique

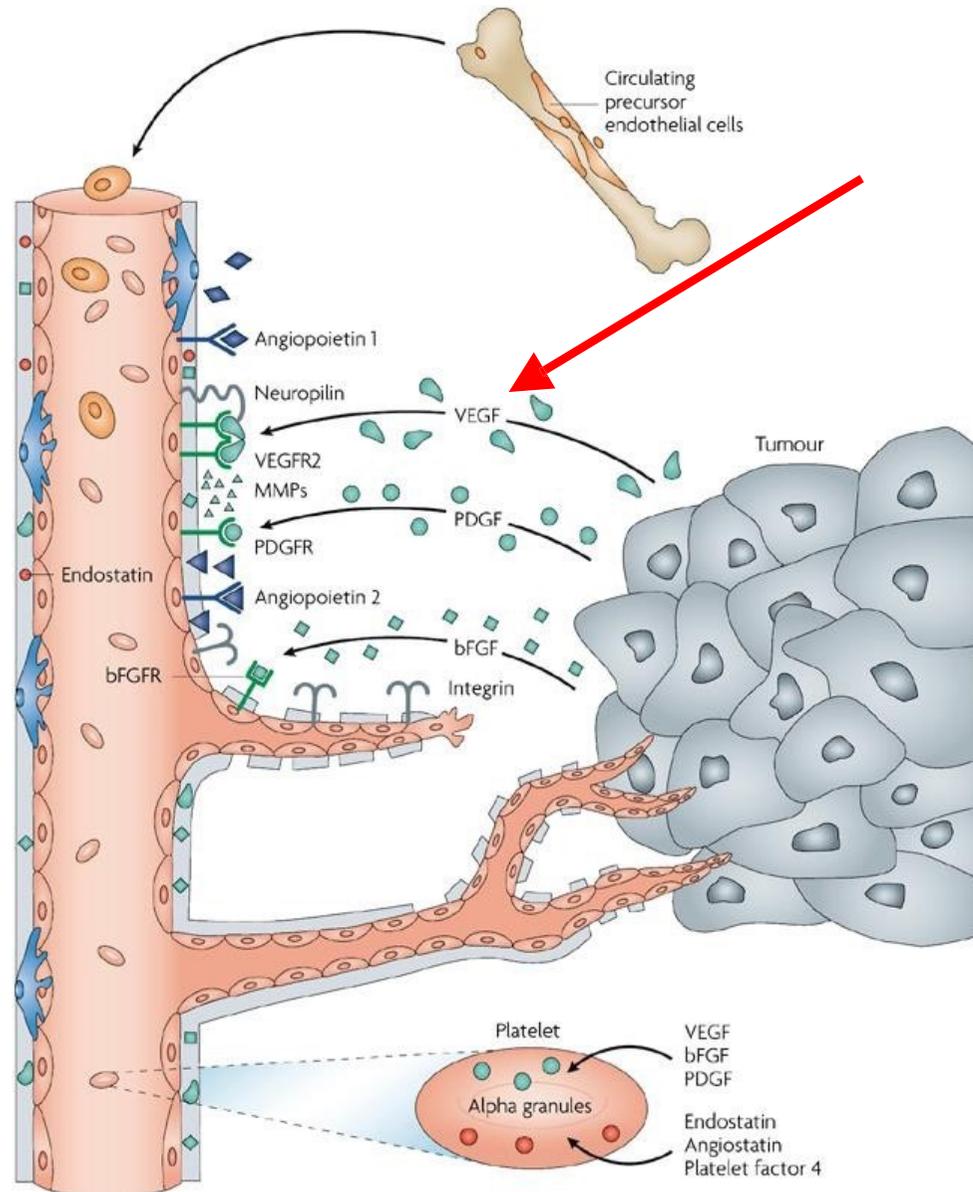


Teodoro et al, *Journal of Molecular medicine*, 2007

Inflammation & transition angiogénique



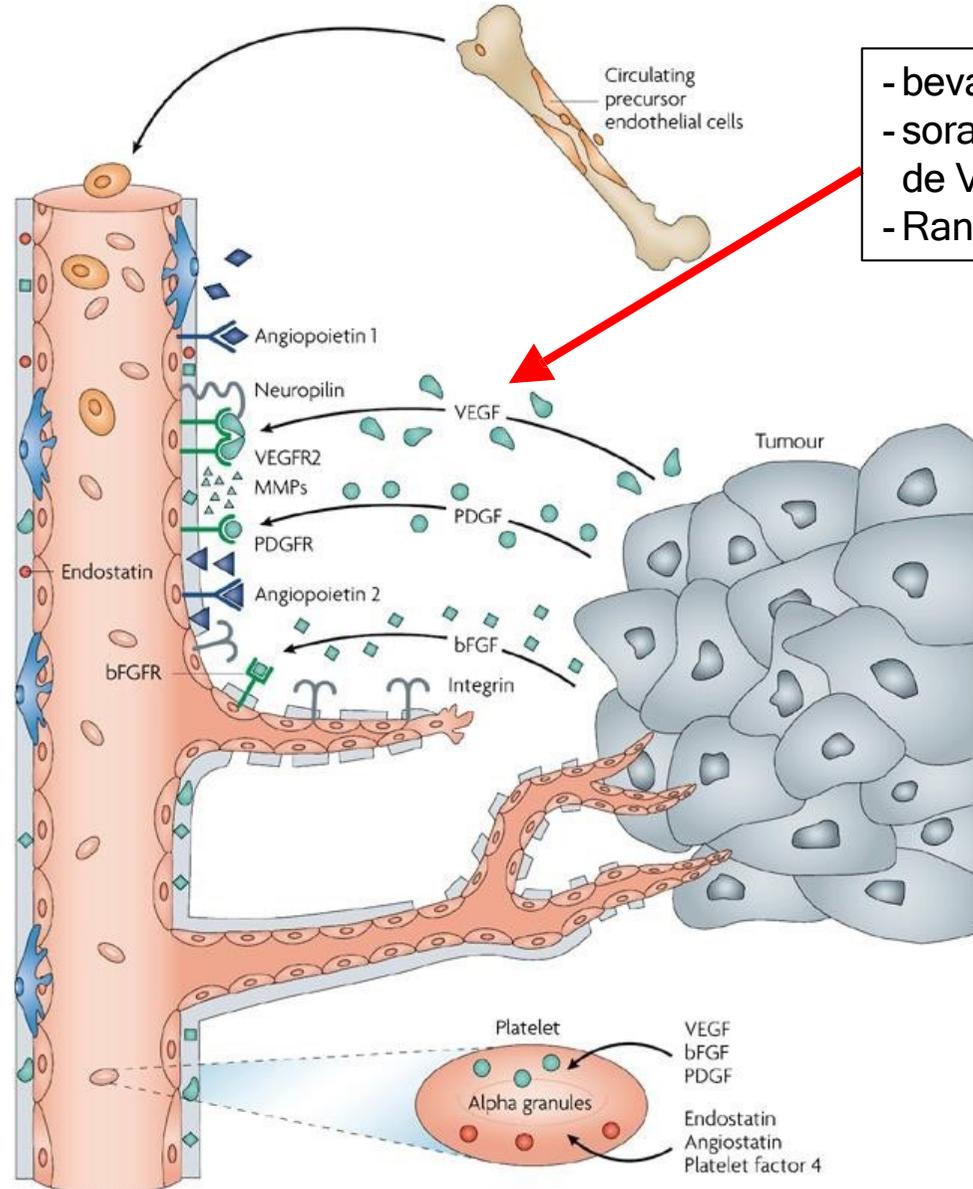
Thérapies anti-angiogeniques



Thérapies anti-angiogeniques ciblant le VEGF

- **VEGF-A** (aussi connu comme le VEGF « Vascular Endothelial Growth Factor »), **VEGF-B** et **VEGF-C**, sont des facteurs pro-angiogeniques qui jouent un rôle clé dans l'angiogenese maligne ou non.
- Le **VEGF** est le plus impliqué dans le développement de l'angiogenese tumorale et la formation de métastases.
- Les récepteurs au VEGF sont parfois **exprimés sur les cellules de cancer du poumon ou colorectal** et induisent des signaux anti-apoptotiques et métastatiques.
- Le rôle direct qu'a le VEGF dans l'angiogenese et d'autres processus malins fait de lui une **cible attractive** pour le développement de nouveaux médicaments anti-cancéreux.

Thérapies anti-angiogeniques ciblant le VEGF

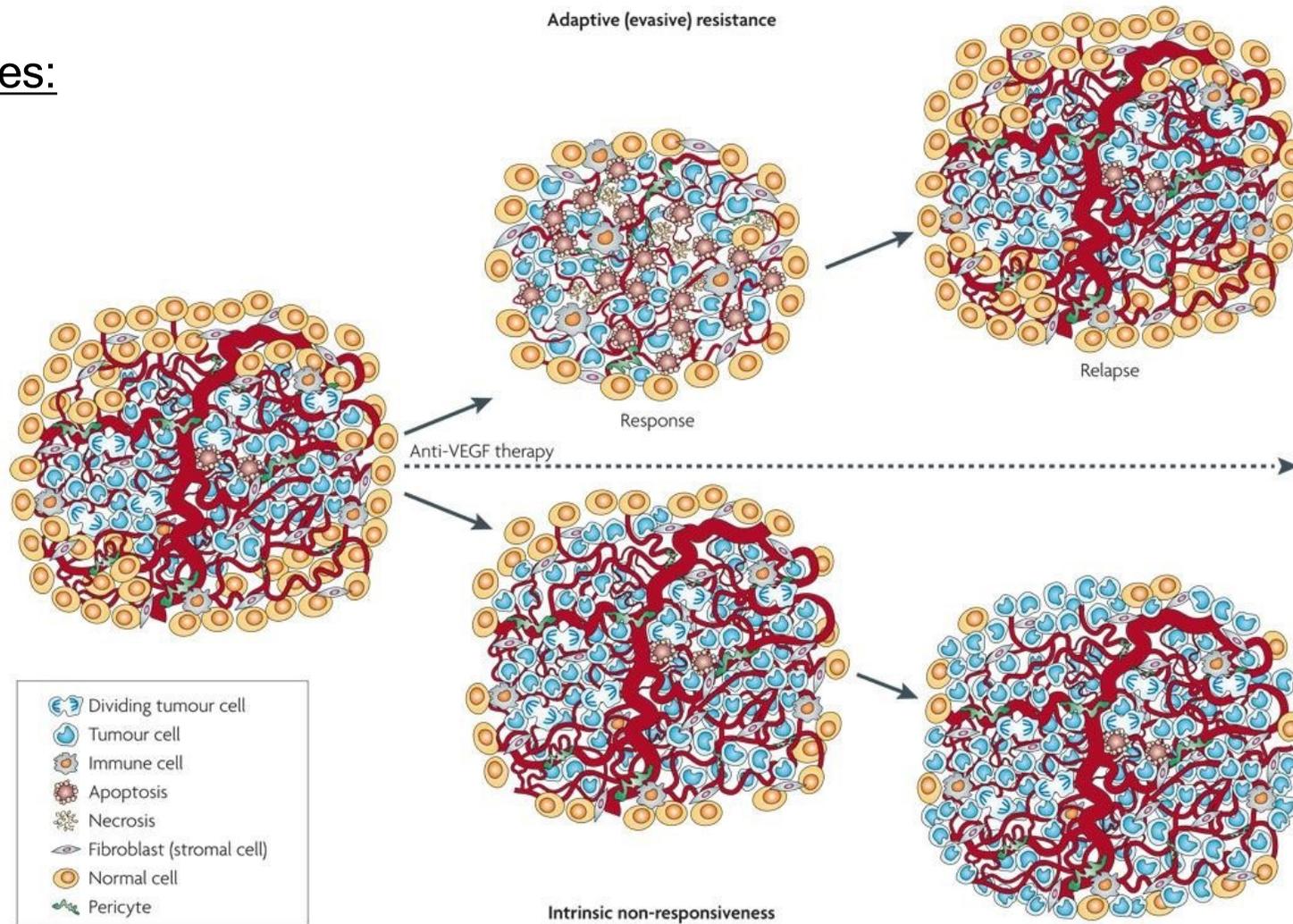


- bevacizumab (AcMo)
- sorafenib, sunitinib (TK inhibiteurs de VEGFR)
- Ranibizumab (Ac fragment)

- Inhibition de la néovascularisation
- Induction de l'apoptose des cellules endothéliales
- Effet direct sur les cellules tumorales exprimant VEGFR

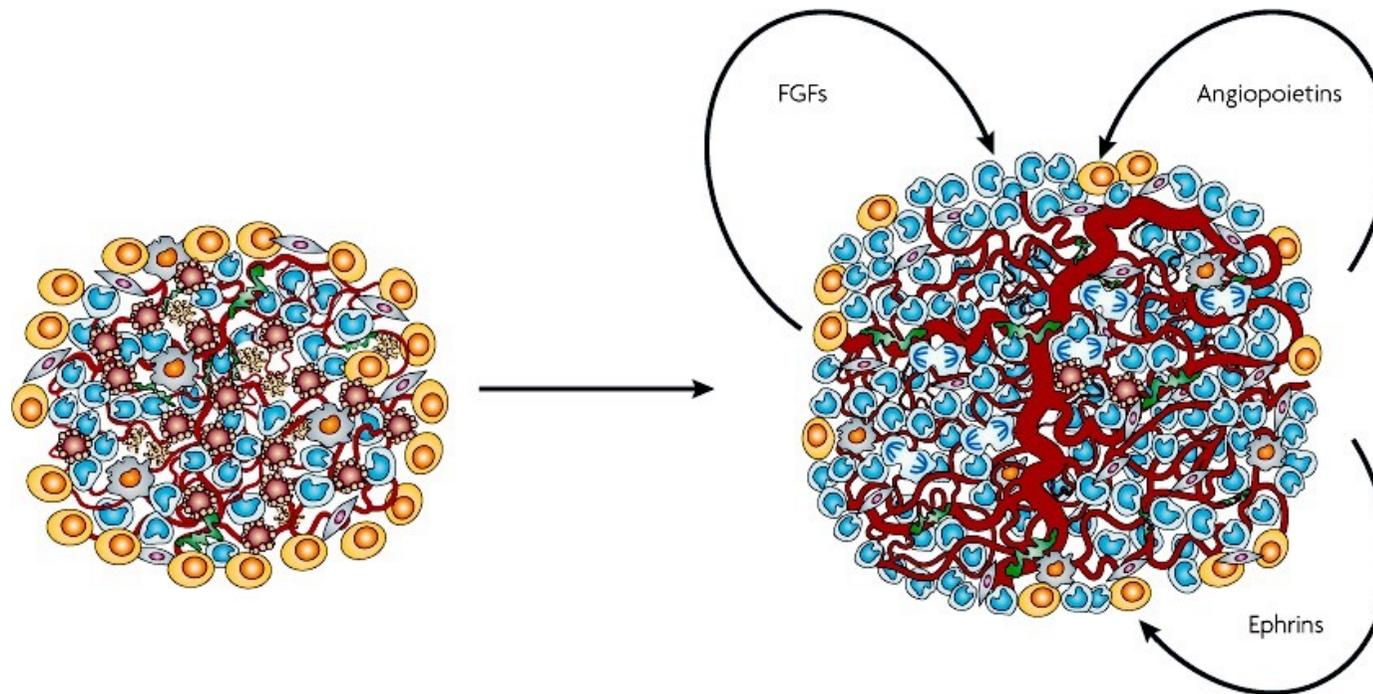
Thérapies anti-angiogéniques ciblant le VEGF

Limites:



Thérapies anti-angiogeniques ciblant le VEGF

Limites:



- Expression de plusieurs facteurs pro-angiogeniques
- Expression de facteurs pro-angiogeniques différents du VEGF

Angiogenèse et résistance aux traitements anticancéreux

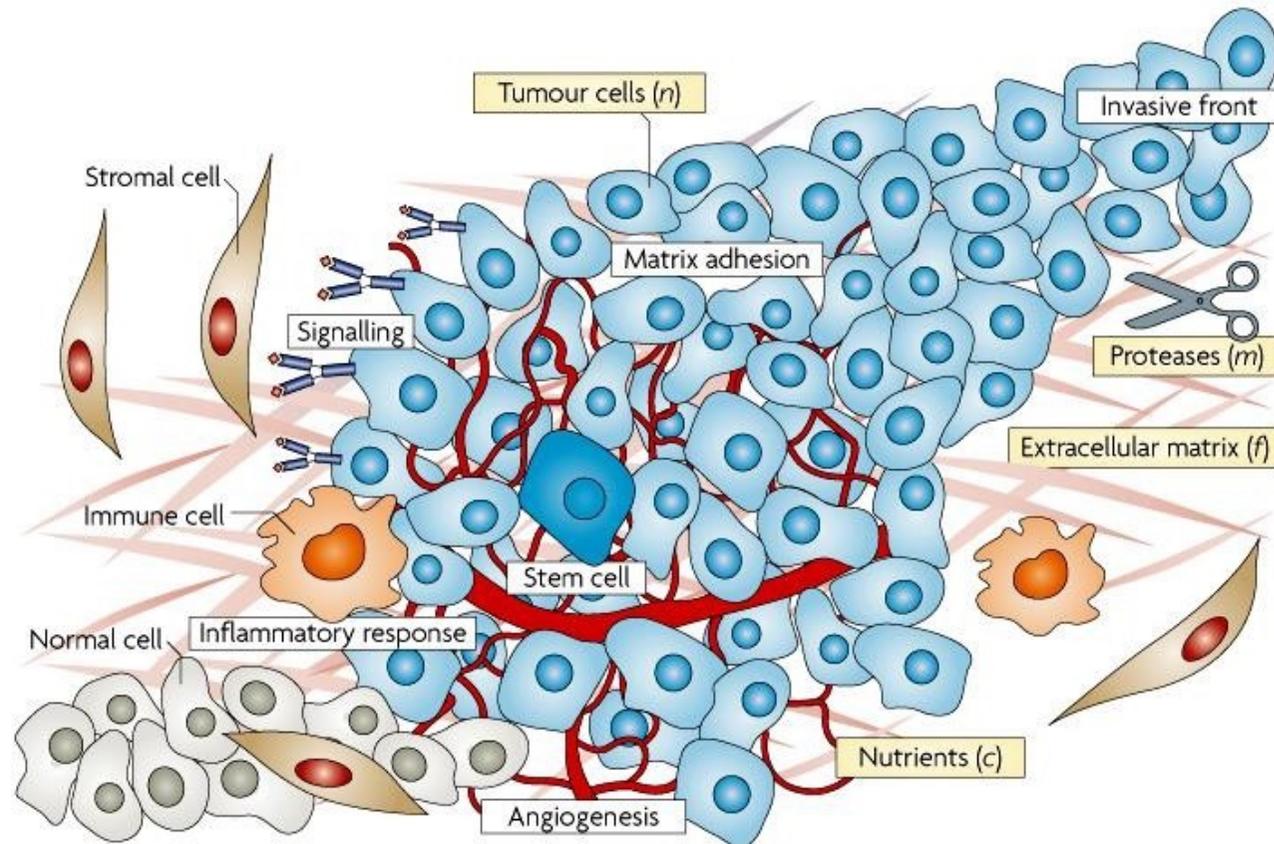
La résistance tumorale peut se subdiviser en ***deux grandes catégories*** :

- ***Résistance Intrinsèque*** :

- *fonction du type de la tumeur*

- ***fonction du microenvironnement de la tumeur***

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral



Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- La plupart des $\sim 10^{13}$ cellules du corps humain sont à une ***distance inférieure au diamètre de quelques cellules d'un vaisseau sanguin.***
- Cependant, la prolifération des cellules tumorales repousse les vaisseaux, réduisant la densité vasculaire et ***créé une population de cellules distantes (>100 μm) des vaisseaux sanguins.***
- L'***hypoxie*** résultante, ainsi que l'***acidification du microenvironnement***, sont reconnues comme des ***caractéristiques majeures du cancer.***
- L'hypoxie est un ***mauvais facteur pronostique.***

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- Ensembles, les caractéristiques du microenvironnement tumoral **limite la délivrance des médicaments anticancéreux** aux cellules éloignées des **vaisseaux sanguins fonctionnels**.
- Si les médicaments anticancéreux sont **incapables d'accéder à l'ensemble des cellules** situées à l'intérieur de la tumeur et qui sont capables de la régénérer, alors, quelque soit le mécanisme d'action ou la puissance de ces médicaments, leur **efficacité sera compromise**.
- Pour qu'un **traitement anticancéreux soit curatif**, il doit accéder à l'ensemble des cellules tumorales, condition *sine qua non* d'une **non récurrence de la tumeur**.

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- Un **gradient de prolifération des cellules tumorales** s'établit suivant l'accroissement de la distance entre la cellule et les vaisseaux sanguins parallèlement à la diminution des concentrations en nutriment et oxygène.

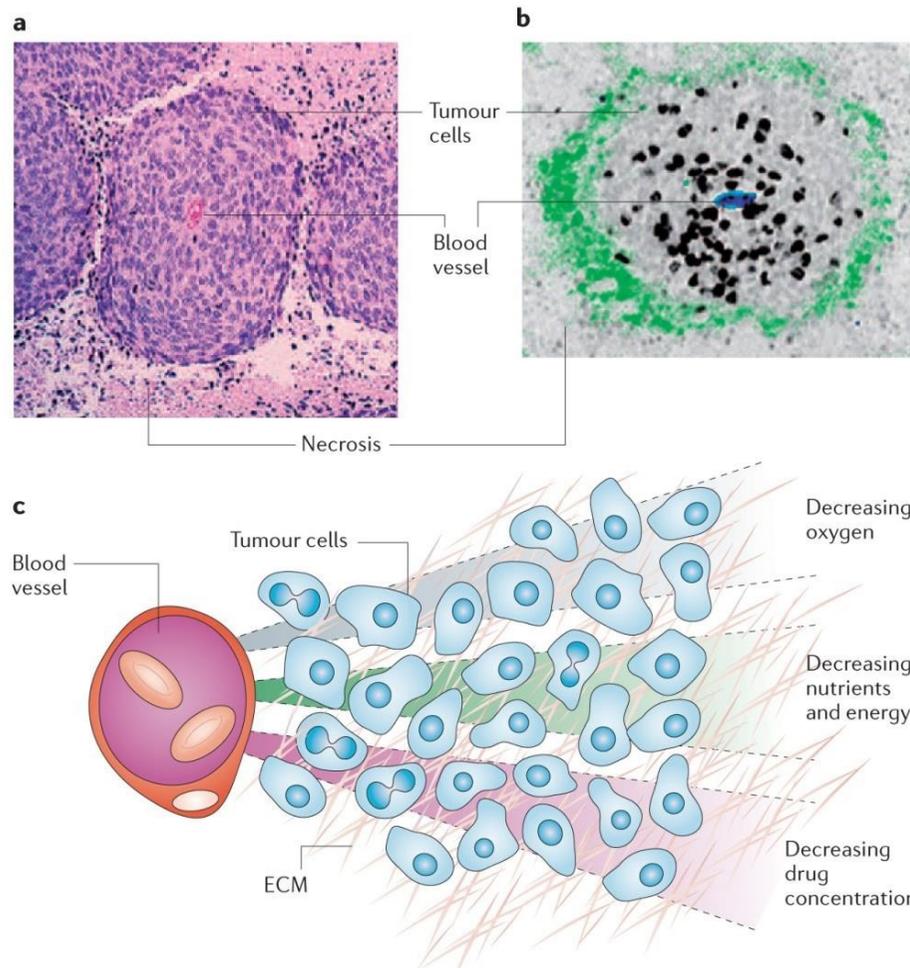


Figure 1 | **Potential reasons why cells distant from blood vessels might be resistant to treatment.** **a** | Cords of cells surrounding a blood vessel in a xenograft of a cervix cancer. **b** | Cords of cells surrounding a blood vessel in a xenograft of colon cancer. More cells are proliferating (bromodeoxyuridine-labelled black cells) close to the blood vessel. Green staining indicates hypoxic regions identified by pimonidazole. Proliferation occurs primarily close to blood vessels. Endothelial cells are coloured blue. **c** | A diagrammatic representation illustrating the gradients in oxygen, nutrients and energy, and drug concentration.

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- Un **gradient de prolifération des cellules tumorales** s'établit suivant l'accroissement de la distance entre la cellule et les vaisseaux sanguins parallèlement à la diminution des concentrations en nutriment et oxygène.
- Il existe **3 raisons majeures** qui peuvent expliquer pourquoi les cellules tumorales, distantes des vaisseaux sanguins, sont **résistantes** aux chimiothérapies conventionnelles :
 - (1) parce que la plupart des médicaments anticancéreux exercent sélectivement leur activité cytotoxique sur les **cellules en prolifération**, faisant que les cellules qui ne prolifèrent pas ou peu sont résistantes;
 - (2) parce que certains médicaments pourraient être moins actifs dans des **microenvironnements hypoxiques, acides et privés de nutriments**;
 - (3) parce que les **cellules distantes des vaisseaux sanguins** seraient exposées à des **concentrations faibles en médicament** en raison d'un accès limité.

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- **Exemple 1** : la *doxorubicin* n'atteint que les cellules proches des vaisseaux sanguins.

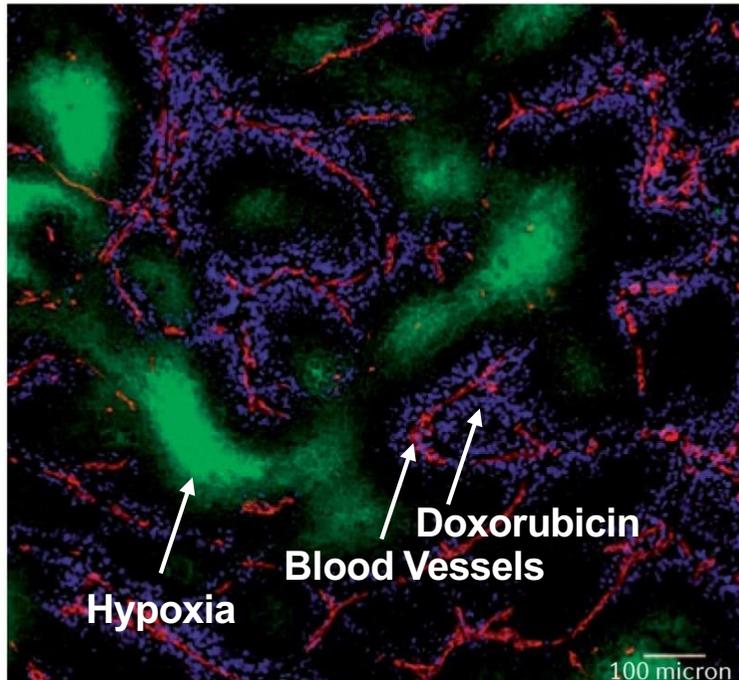
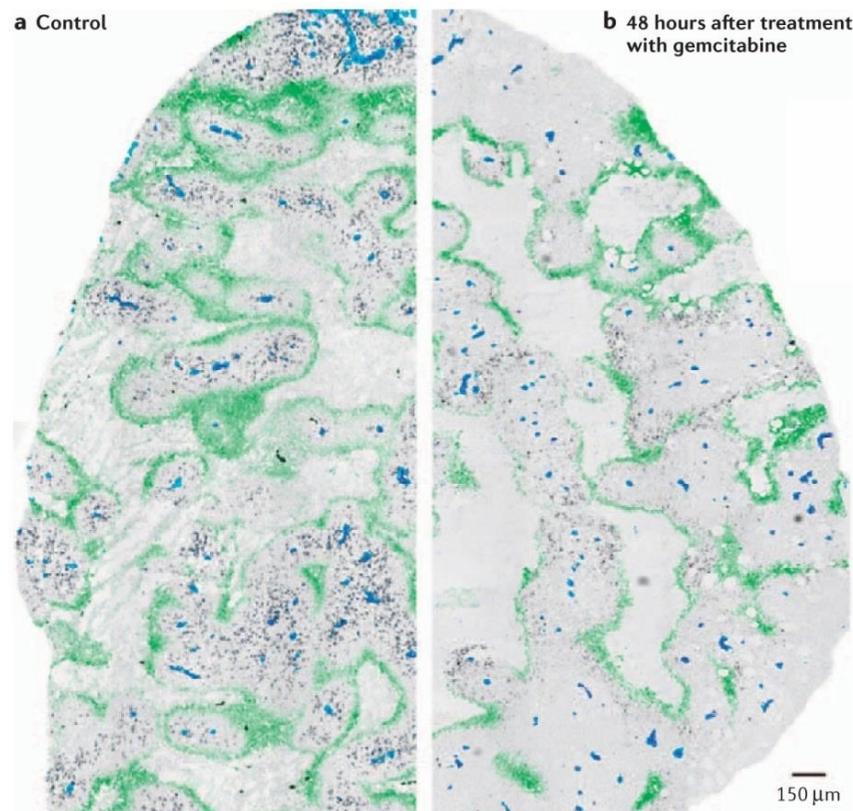


Figure 4 | **Distribution of doxorubicin *in vivo***. A Section from a mouse mammary tumour showing the distribution of doxorubicin (blue) in relation to tumour blood vessels (red) and regions of hypoxia (green). Note that doxorubicin is distributed around tumour blood vessels. Bar = 100 μ m. Reproduced with permission from REF. 102.

Résistance, fonction du microenvironnement tumoral

- **Exemple 2** : l'anti-métabolite gemcitabine entraîne un arrêt quasi-total de la prolifération cellulaire *in vivo*. Néanmoins, les **cellules les plus distales des vaisseaux sanguins recommencent à proliférer**, indiquant que **l'efficacité** de l'inhibition du cycle cellulaire est liée à la **proximité des cellules vis-à-vis des vaisseaux sanguins** et, par extrapolation, **à l'exposition au médicament**.



Propriétés qui influencent la distribution

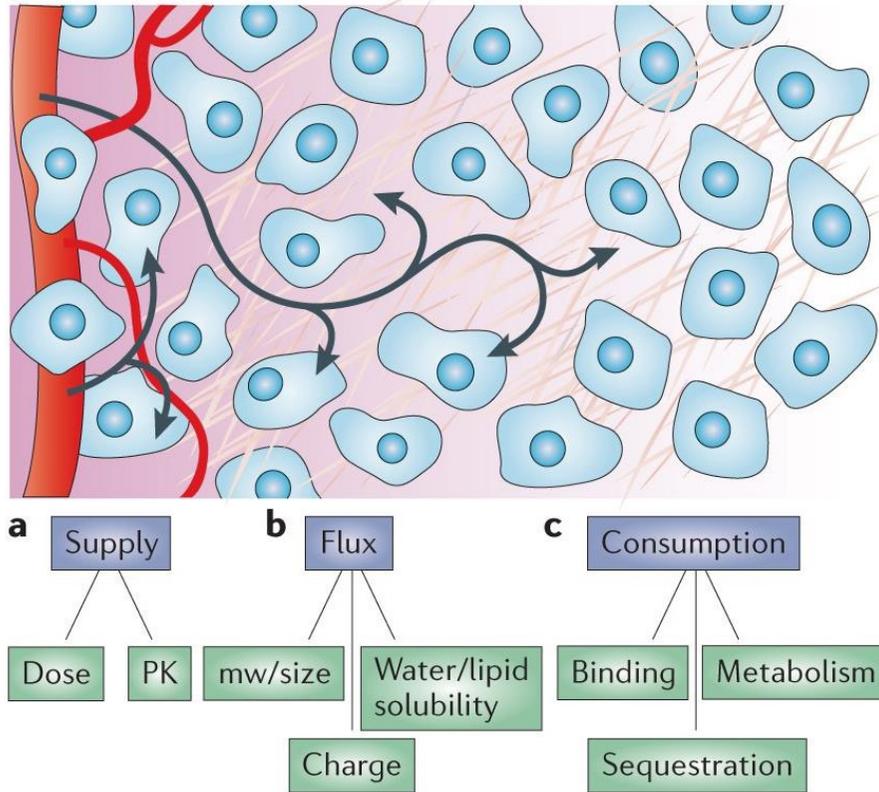


Figure 2 | **Drug distribution in tissue.** **a** | Supply. The supply of a drug to the tissue will depend on its dose and pharmacokinetics (PK). **b** | Flux. After leaving the vasculature, flux through tissue can occur through extracellular or trans-cellular pathways, depending on relative solubility in water and lipids. Although diffusion through water will vary with size or molecular weight (mw), movement will be hindered by interactions with extracellular and cellular components, and the barrier posed by the cell membrane. **c** | Consumption. Tissue penetration will be determined by the balance between delivery (supply and flux) and consumption. Cellular metabolism will reduce drug penetration and build-up within the tissue, and binding and sequestration can increase net tissue levels of a drug but limit its penetration.

→ **Améliorer la pénétration d'un médicament** (en modifiant ses caractéristiques propres ou en altérant les propriétés de la MEC) **devrait donc accroître son efficacité.**