



PHOTO FOTOLIA

## DE L'ESPOIR POUR LE TRAITEMENT

# des métastases osseuses

**Les métastases au niveau des os sont incurables et représentent une importante cause de mortalité liée à plusieurs types de cancers. La découverte récente d'un anticorps capable de neutraliser la résistance de ces métastases à la chimiothérapie pourrait représenter une percée majeure dans le traitement des cancers métastatiques.**

Certains types de cancers, notamment les formes avancées de cancer du sein, ont la particularité de former des métastases au niveau des os. En plus d'entraîner plusieurs problèmes qui diminuent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes (douleur, fracture, compression des nerfs, faiblesse musculaire), ces métastases osseuses sont particulièrement éprouvantes parce qu'elles résistent à l'ensemble des médicaments de chimiothérapie et sont par conséquent incurables.

### MÉTASTASES INCURABLES

En conditions normales, les os sont des structures très dynamiques qui se renouvellent constamment : les tissus osseux usés sont éliminés par des cellules spécialisées (ostéoclastes) et remplacés par du tissu neuf fabriqué par une autre classe de cellules

(ostéoblastes). Chez les patients cancéreux, par contre, ce système est complètement dérégulé :

① Les cellules tumorales sécrètent plusieurs facteurs qui stimulent l'activité des ostéoclastes et causent ainsi une destruction excessive des os. Même s'il est possible de réduire cette destruction osseuse et améliorer la qualité de vie des patients à l'aide de certains agents pharmacologiques (les bisphosphonates, en particulier), ces médicaments demeurent néanmoins impuissants à freiner la croissance des métastases et à augmenter la survie.

② Les cellules qui fabriquent le matériel osseux (ostéoblastes) contribuent également au fardeau des métastases osseuses en créant un environnement favorable à la croissance et la survie des cellules tumorales.

### UNE INTERACTION NÉFASTE

Des résultats récents indiquent que les ostéoblastes contribuent également au fardeau des métastases osseuses en permettant aux cellules tumorales de résister à la chimiothérapie.<sup>(1)</sup> En présence de ces agents (le paclitaxel ou le cisplatine, par exemple), les ostéoblastes augmentent l'expression à leur surface d'une protéine appelée Jagged1 qui interagit avec une protéine tumorale (Notch)

et favorise la survie des cellules cancéreuses en empêchant la mort cellulaire par apoptose. Autrement dit, le signal de la résistance à la chimiothérapie des métastases osseuses ne provient pas des cellules tumorales en tant que telles, comme c'est généralement le cas, mais plutôt des cellules de l'os lui-même. Il s'agit d'une observation intéressante, car les cellules cancéreuses sont génétiquement instables et peuvent muter rapidement pour contrer l'effet cytotoxique de la chimiothérapie. En ciblant plutôt les cellules normales du corps, comme celles des os, qui sont beaucoup plus stables, on augmente donc les chances de pouvoir contourner cette résistance et obtenir des effets anticancéreux durables.

### ANTICORPS NEUTRALISANT

Au cours des dernières années, plusieurs anticorps dirigés spécifiquement contre certaines protéines essentielles à la croissance des cancers ont été développés. Le meilleur exemple de ces thérapies ciblées est sans doute l'Herceptin, un anticorps qui neutralise l'oncogène HER-2/neu présent à la surface des cellules cancéreuses du sein et qui a complètement révolutionné le traitement de ce cancer.

Étant donné le rôle essentiel de la protéine Jagged1 dans la résis-

tance des métastases à la chimiothérapie, le groupe du Dr Yibin Kang (Princeton, NJ) a eu l'idée d'adopter une stratégie similaire et de produire un anticorps capable de neutraliser cette protéine en bloquant son interaction avec les cellules tumorales. En collaboration avec la compagnie Amgen, les scientifiques sont parvenus à générer un anticorps (appelé 15D11) qui présente une très faible toxicité et possède une excellente efficacité pour bloquer la formation de métastases osseuses dans les modèles animaux. Plus intéressant encore, lorsque administré en même temps que la chimiothérapie cet anticorps réduit drastiquement (plus de 100 fois) le nombre de métastases osseuses chez ces mêmes modèles.

Si ces effets thérapeutiques sont confirmés lors d'études cliniques auprès de patients atteints de métastases osseuses, cet anticorps pourrait être le premier agent capable de cibler spécifiquement ces métastases et du même coup révolutionner le traitement de plusieurs cancers métastatiques.

<sup>(1)</sup> Zheng H et coll. Therapeutic antibody targeting tumor- and osteoblastic niche-derived Jagged1 sensitizes bone metastasis to chemotherapy. *Cancer Cell* 2017; 32 : 731-747.

**Richard Béliveau**  
Docteur en biochimie  
Collaboration spéciale

