

vers le site de ponte, le mâle portant la femelle dans son canal gynécophore. On peut donc supposer que lors d'un croisement de première génération, le mâle d'une espèce conduit la femelle de l'autre espèce vers son propre site de reproduction. Pour les générations suivantes, le choix du site de ponte pourrait dépendre du niveau d'introgession génétique. Les études réalisées au Sénégal, portant sur des hybrides naturels de n^{ième} génération, montrent que les œufs produits peuvent être évacués dans l'urine et/ou dans les fèces [4]. En Corse, seules les urines ont été collectées et analysées pour le diagnostic parasitologique. Parmi 38 patients locaux (i.e. habitant la Corse) séropositifs pour le parasite, seuls 6 présentaient des œufs dans leurs urines. Pour les patients exempts d'œufs dans les urines, il est possible qu'ils n'aient été infectés que par des parasites du même sexe ou que la charge parasitaire était très faible. Nous ne pouvons cependant pas exclure la possibilité que les œufs de la forme hybride du parasite aient été évacués par les selles et donc non détectés.

L'émergence de la bilharziose en Corse est le premier exemple concret, en

Europe, de l'impact des changements globaux sur l'émergence de maladies infectieuses touchant d'autres continents. C'est la convergence entre les flux de populations humaines (tourisme, migrations) et l'augmentation de la température des eaux douces qui rend l'environnement propice à l'installation du cycle parasitaire (les températures des rivières corses ont augmenté de 1 °C au cours des 50 dernières années). De nombreuses questions se posent désormais : quelle est la capacité du schistosome hybride à s'adapter aux mollusques présents en Europe du Sud ? Le parasite peut-il survivre tout au long de l'année sous nos latitudes ? Quelle est sa capacité à se propager après qu'il se soit adapté à des hôtes réservoirs comme le bétail ? Quelle est la pathogénicité du schistosome hybride chez les humains ?... L'émergence de la bilharziose en Corse nous rappelle ainsi, qu'en plus des maladies à transmission vectorielle, transmises par les moustiques, comme la dengue ou le chikungunya, il faut également considérer les maladies transmises par les mollusques vecteurs. ♦

Global changes and snail-borne disease: an hybrid schistosome reaches Europe


LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Holtfreter MC, Mone H, Muller-Stover I, et al. *Schistosoma haematobium* infections acquired in Corsica, France, August 2013. *Euro Surveill* 2014 ; 19.
- Berry A, Moné H, Iriart X, et al. *Schistosomiasis haematobium*, Corsica, France. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 1595-7.
- Doby JM, Rault B, Deblock S, Chabaud A. Snails and bilharziasis in Corsica. Distribution, frequency and biology of *Bulinus truncatus*. *Ann Parasitol Hum Comp* 1966 ; 41 : 337-49.
- Huysse T, Webster BL, Geldof S, et al. Bidirectional introgressive hybridization between a cattle and human schistosome species. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000571.
- Mone H, Holtfreter MC, Allienne JF, et al. Introgressive hybridizations of *Schistosoma haematobium* by *Schistosoma bovis* at the origin of the first case report of schistosomiasis in Corsica (France, Europe). *Parasitol Res* 2015 (sous presse).
- Boissier J, Mone H, Mitta G, et al. Schistosomiasis reaches Europe. *Lancet* 2015 ; 15 : 757-8.
- Webster BL, Diaw OT, Seye MM, et al. Introgressive hybridization of *Schistosoma haematobium* group species in Senegal: species barrier break down between ruminant and human schistosomes. *PLoS Negl Trop Dis* 2013 ; 7 : e2110.
- Webster BL, Southgate VR. Compatibility of *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum* and their hybrids with *Bulinus truncatus* and *B. forskalii*. *Parasitology* 2003 ; 127 : 231-42.

NOUVELLE



Sphingomab™, un anticorps anti-sphingosine 1-phosphate, comme agent anti-hypoxique dans le cancer

Olivier Cuvillier¹⁻³

¹ Institut de pharmacologie et de biologie structurale, CNRS UMR 5089, BP 64182, 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex 4, France.

² Université de Toulouse, UPS, IPBS, Toulouse, France.

³ Équipe labellisée Ligue contre le Cancer. olivier.cuvillier@inserm.fr

> La sphingosine 1-phosphate (S1P) est un lipide impliqué dans la régulation de la prolifération, la survie, la migration, et l'invasion cellulaires. Il intervient également dans l'angiogenèse [1]. La S1P est le produit de la phosphorylation de la sphin-

gosine par les sphingosine kinases. Bien que deux isoformes de sphingosine kinases ont été décrites, SphK1 et SphK2, le rôle de la SphK1 est beaucoup mieux caractérisé dans le cancer que celui de la SphK2 [2]. La SphK1, activée par de très nombreux

agonistes (facteurs de croissance, hormones, cytokines, etc.), génère la S1P qui peut alors être sécrétée et agir de façon extracellulaire. Elle se lie à l'un de ses cinq récepteurs (S1P₁₋₅), qui sont des récepteurs couplés aux protéines G, induisant

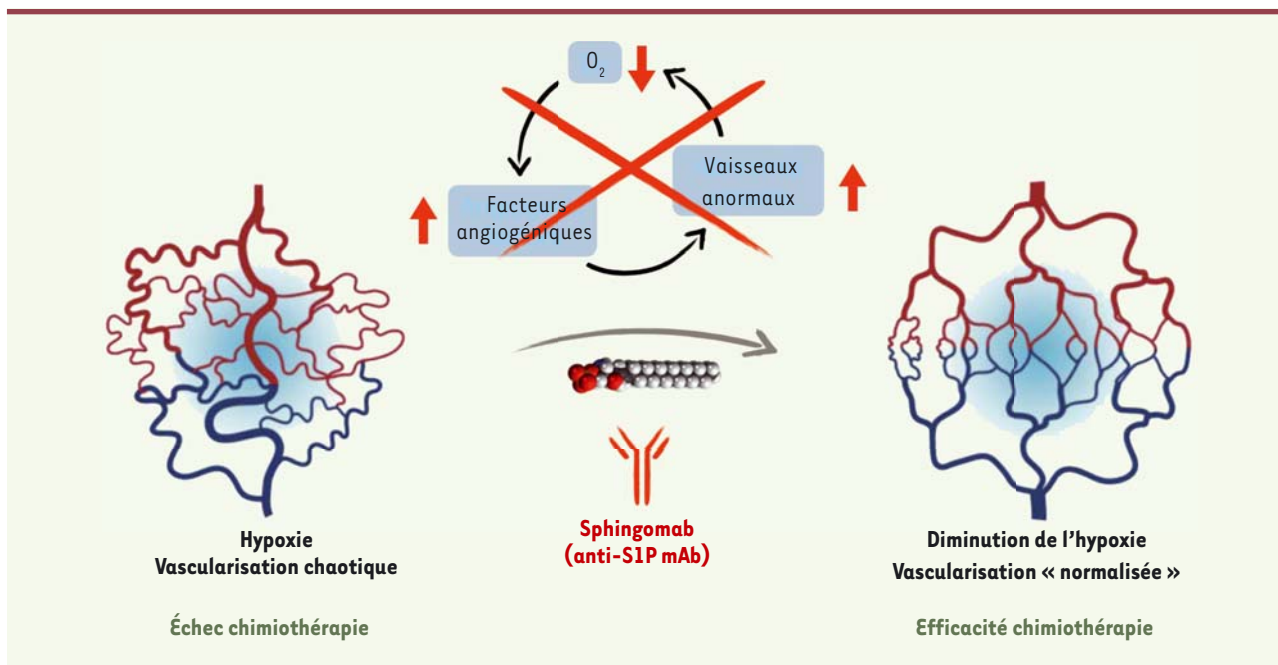


Figure 1. Effet de l'anticorps anti-S1P sur l'hypoxie et la vasculature intratumorales. En bloquant le cercle vicieux hypoxie/néoangiogénèse/hypoxie associé à l'échec de la chimiothérapie, l'anticorps anti-S1P favorise une amélioration temporaire de l'architecture vasculaire, ou « normalisation vasculaire », qui permet d'augmenter de façon très significative l'effet de la chimiothérapie.

ainsi une cascade de signalisation auto-crine ou paracrine [1, 3]. La S1P peut également agir de façon intracellulaire par des mécanismes qui restent, pour une large part, à élucider [1, 3]. Dans le cancer, le métabolisme de la S1P est souvent dérégulé, suggérant que la voie shingosine/SphK1/S1P puisse être une cible thérapeutique potentielle [2]. Un anticorps monoclonal neutralisant l'activité de la S1P extracellulaire, le SphingomabTM, a permis de démontrer son importance dans la croissance tumorale et le potentiel métastatique lorsqu'elle est sécrétée par les tumeurs [4, 5] ou le microenvironnement tumoral [6, 23]. (→) Voir la Synthèse de L. Treps et J. Gavard, page 989 de ce numéro

L'hypoxie, qui correspond à la diminution du taux normal d'oxygène dans un tissu, est retrouvée dans plusieurs conditions physiopathologiques. Dans le cancer, l'hypoxie contribue au développement d'un phénotype agressif et est associée à un mauvais pronostic pour les patients [7, 8]. La formation d'une masse tumorale de volume croissant conduit à un

éloignement du vaisseau sanguin le plus proche. L'oxygène nécessaire à la chaîne respiratoire cellulaire s'ameuaise donc, conduisant à une hypoxie. Une conséquence majeure de l'hypoxie est la production, par la tumeur, de facteurs angiogéniques comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) afin de former de nouveaux vaisseaux capables d'approvisionner la tumeur en oxygène et en nutriments [9, 10]. Cette angiogénèse débridée va cependant générer un réseau vasculaire immature caractérisé par des vaisseaux très perméables. Les répercussions de ce phénomène sont multiples : inefficacité à apporter l'oxygène ce qui renforce de fait, l'hypoxie intratumorale ; inefficacité des traitements conventionnels, comme les chimiothérapies, qui ne peuvent atteindre le cœur de la tumeur ; et enfin, promotion de l'échappement des cellules tumorales (les cellules échappent au contrôle du système immunitaire et peuvent coloniser de nouveaux tissus) [11].

D'un point de vue mécanistique, l'hypoxie entraîne la stabilisation des facteurs de transcription HIF (*hypoxia inducible factor*) dont HIF-1 est le représentant canonique [8, 12]. Ces facteurs sont composés d'une sous-unité HIF α , régulée par le taux en oxygène, et d'une sous-unité HIF β qui est exprimée de manière constitutive. En condition normale d'oxygénation (normoxie), la protéine HIF α est très instable. Hydroxylée par des prolyl-hydroxylases (PHD), elle est alors reconnue par le suppresseur de tumeur pVHL (protéine de Von Hippel-Lindau), entraînant son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome. En condition d'hypoxie, les prolyl-hydroxylases sont inactives. HIF α n'est donc plus dégradé ; il s'accumule dans le cytoplasme, avant de rejoindre le noyau et de s'associer avec son partenaire HIF β formant ainsi le facteur HIF [12]. Le dimère se fixe alors sur les séquences consensus HRE (*hypoxia responsive element*) présentes au niveau des promoteurs de plus de 100 gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire,

la survie cellulaire, l'angiogenèse, le métabolisme du glucose et la régulation du pH.

Une relation entre la voie de signalisation SphK1/S1P et les mécanismes d'adaptation à l'hypoxie a récemment été mise en évidence dans le cancer. Nos précédents travaux avaient montré que l'activité de la sphingosine kinase SphK1 était augmentée lors de l'hypoxie et cela, dans de nombreux modèles tumoraux humains (sein, rein, prostate, gliome, poumon) [13]. Nous avons également montré que l'inhibition pharmacologique, par la méthode d'interférence ARN, de la SphK1 entraînait une diminution de son activité jusqu'à 90 % en condition d'hypoxie, résultant en une baisse du taux de HIF-1 α et de l'expression de ses gènes cibles [13]. D'un point de vue mécanistique, l'accumulation de HIF-1 α dépendante de la S1P repose sur l'activation de la voie de signalisation Akt (*protein kinase B [PKB]*)/GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3 β*) connue pour réguler la stabilisation de HIF-1 α lors d'une hypoxie [14]. En amont, la voie de signalisation PI3K (*inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase*)/Akt peut être induite par tous les récepteurs à S1P [15], suggérant que l'activation de la SphK1 en condition d'hypoxie peut être associée à une signalisation auto-crine/paracrine de la S1P extracellulaire sécrétée par les cellules hypoxiques.

Nos derniers résultats [16] démontrent que la neutralisation de la S1P extracellulaire, par le SphingomabTM, diminue de façon significative l'accumulation de HIF-1 α en conditions d'hypoxie, dans différentes lignées tumorales humaines (prostate, gliome, poumon). L'accumulation de HIF-1 α en conditions d'hypoxie est bien la conséquence d'une sécrétion de S1P par les cellules hypoxiques, puisqu'une stratégie d'interférence ARN dirigée contre Spns2 (*spinster homolog 2*), un transporteur de la S1P, bloque également l'accumulation de HIF-1 α en conditions d'hypoxie et que ceci peut être annulé par l'addition de S1P exogène.

Sur la base de ces résultats obtenus *in vitro*, nous avons cherché à évaluer l'impact d'un ciblage de S1P en utilisant l'anticorps SphingomabTM au niveau du compartiment tumoral et du compartiment vasculaire, dans un modèle animal de cancer de la prostate. En clinique humaine, ce cancer est considéré comme une tumeur hypoxique et de nombreuses études ont établi une corrélation entre d'une part l'hypoxie, le réseau vasculaire immature ou le taux de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et d'autre part l'agressivité tumorale, le potentiel métastatique et la survie globale des patients [17, 18]. Le protocole que nous avons utilisé repose sur la xéno-greffe orthotopique de cellules tumorales prostatiques (des cellules prélevées au niveau de tumeurs prostatiques chez des patients sont greffées dans la prostate de souris *nude* immunodéficientes). Cette approche permet d'évaluer l'effet des traitements sur l'histoire naturelle des cancers et d'examiner leur évolution dans un microenvironnement tissulaire et vasculaire proche de ceux rencontrés en physiopathologie humaine. La réponse à l'hypoxie repose sur le microenvironnement vasculaire que les modèles sous-cutanés classiques ne parviennent pas à mimer [19]. Dans notre modèle, l'anticorps anti-S1P inhibe l'hypoxie intra-tumorale (déterminée par l'évaluation de l'expression et de l'activité de HIF-1 α et le marquage des tissus au pimnidazole qui est spécifique des tissus hypoxiques). De plus, l'anticorps induit des modifications de l'architecture vasculaire : on observe en effet, grâce à un marquage immunohistochimique, une augmentation de la zone couverte des vaisseaux intra-tumoraux par les péricytes¹. En conséquence, l'anticorps améliore la perfusion de la tumeur (mesurée par échographie Doppler) dès 5 jours de traitement.

¹ Les péricytes sont des cellules de la lame basale de l'endothélium vasculaire impliquées dans la maturation et la stabilisation des vaisseaux.

Le ciblage de la voie de la S1P par le SphingomabTM répond aux critères d'approche non conventionnelle visant à briser le cercle vicieux hypoxie/néoangiogenèse. Le remodelage des vaisseaux tumoraux et l'augmentation de la perfusion vasculaire induits par le SphingomabTM, en quelques jours de traitement (de 5 à 9 jours), suggèrent que cet anticorps permettrait de rendre la tumeur plus sensible aux thérapeutiques conventionnelles comme la chimiothérapie. Le concept de « normalisation vasculaire », introduit par Jain *et al.* [20] et récemment validé en clinique humaine par des stratégies ciblant le VEGF [21, 22], propose que la normalisation des vaisseaux sanguins tumoraux permettrait d'augmenter l'efficacité des traitements en favorisant leur pénétration au sein de la tumeur. L'effet chimiosensibilisant d'un prétraitement avec l'anti-S1P a été ainsi étudié en utilisant différents schémas d'administration en association avec une chimiothérapie utilisant le docétaxel². De façon très nette, l'effet anti-tumoral maximal vis-à-vis de la tumeur primaire a été observé lorsque l'anti-S1P est administré 5 jours avant la chimiothérapie. La taille de la tumeur est alors divisée par 7 par rapport à celle observée dans le groupe non traité, par 3 par rapport au groupe recevant seulement la chimiothérapie au docétaxel et par 2 par rapport au groupe dans lequel les deux traitements (anti-S1P et docétaxel) ont été administrés en même temps. Notre modèle, dans lequel les cellules tumorales sont identifiables par fluorescence, a également permis d'étudier de façon précise l'effet de ces divers schémas de traitement sur la dissémination métastatique démontrant, de nouveau, le bénéfice qu'apporte l'administration de l'anti-S1P avant la chimiothérapie (le nombre de métastases par animal est en effet divisé par 2).

² Le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, essentiel à la mitose et l'interphase.



En conclusion, ces données obtenues dans un modèle animal de cancer de la prostate montrent clairement que l'amélioration de l'architecture vasculaire (Figure 1), également appelée « normalisation vasculaire », induite par le traitement avec le Sphingomab™, permet de sensibiliser très significativement la tumeur à la chimiothérapie de référence (le docétaxel). Ces résultats représentent donc la preuve de concept que la neutralisation par un anticorps spécifique de la SIP en excès dans le microenvironnement tumoral pourrait être applicable chez l'homme. La version humanisée du Sphingomab™, l'ASONEP™, est actuellement en cours d'évaluation clinique dans une étude de phase 2a, pour le cancer du rein réfractaire aux traitements anti-angiogéniques³. Les résultats que nous avons obtenus chez l'animal nous encourageant désormais à évaluer une stratégie fondée sur l'anti-SIP chez l'homme. Grâce à l'utilisation de techniques d'imagerie non invasives qui permettent de mesurer la perfusion vasculaire de la tumeur (DCE-MRI, *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*) et/ou son degré d'hypoxie (par tomographie par émission de positons [PET-SCAN], couplée à des traceurs sensibles à l'hypoxie), il sera possible de déterminer l'effet du traitement anti-SIP et donc d'identifier parmi les patients, ceux qui pourraient bénéficier d'une asso-

ciation de ce traitement avec une chimiothérapie ou une radiothérapie. ♦

Sphingomab™, an anti-sphingosine 1-phosphate antibody to inhibit hypoxia

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Cuvillier O. Les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate : de la biologie à la physiopathologie. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 951-7.
- Cuvillier O, Ader I, Bouquerel P, et al. Activation of sphingosine kinase-1 in cancer: implications for therapeutic targeting. *Curr Mol Pharmacol* 2010 ; 3 : 53-65.
- Newton J, Lima S, Maceyka M, Spiegel S. Revisiting the sphingolipid rheostat: evolving concepts in cancer therapy. *Exp Cell Res* 2015 ; 333 : 195-200.
- Visentini B, Vekich JA, Sibbald BJ, et al. Validation of an anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages. *Cancer Cell* 2006 ; 9 : 225-38.
- Ponnusamy S, Selvam SP, Mehrotra S, et al. Communication between host organism and cancer cells is transduced by systemic sphingosine kinase 1/sphingosine 1-phosphate signalling to regulate tumour metastasis. *EMBO Mol Med* 2012 ; 4 : 761-75.
- Brizuela L, Martin C, Jeannot P, et al. Osteoblast-derived sphingosine 1-phosphate to induce proliferation and confer resistance to therapeutics to bone metastasis-derived prostate cancer cells. *Mol Oncol* 2014 ; 8 : 1181-95.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012 ; 148 : 399-408.
- Hasmim M, Messai Y, Noman MZ, Chouaib S. L'hypoxie tumorale : un déterminant clé de la réactivité stromale et de la réponse antitumorale. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 422-8.
- Ceze N, Lecomte T, Watier H. Anticorps monoclonaux thérapeutiques et ciblage vasculaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1099-104.
- Azzi S, Gavard J. Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 408-14.
- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 417-27.
- Gothié E, Pouyssegur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 70-8.
- Ader I, Brizuela L, Bouquerel P, et al. Sphingosine kinase 1: a new modulator of hypoxia inducible factor 1alpha during hypoxia in human cancer cells. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 8635-42.
- Sodhi A, Montaner S, Miyazaki H, Gutkind JS. MAPK and Akt act cooperatively but independently on hypoxia inducible factor-1alpha in rasV12 upregulation of VEGF. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 287 : 292-300.
- Lappano R, Maggolini M. G protein-coupled receptors: novel targets for drug discovery in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 47-60.
- Ader I, Gstalder C, Bouquerel P, et al. Neutralizing SIP inhibits intratumoral hypoxia, induces vascular remodelling and sensitizes to chemotherapy in prostate cancer. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 13803-21.
- Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, et al. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5627-33.
- George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1932-6.
- Blouw B, Song H, Tihan T, et al. The hypoxic response of tumors is dependent on their microenvironment. *Cancer Cell* 2003 ; 4 : 133-46.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001 ; 7 : 987-9.
- Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 402-7.
- Emblem KE, Mouridsen K, Bjornerud A, et al. Vessel architectural imaging identifies cancer patient responders to anti-angiogenic therapy. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1178-83.
- Treps L, Gavard J. L'angiogenèse tumorale : quand l'arbre de vie tourne mal. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 989-95.

³ ClinicalTrials.gov, Identifier : NCT01762033.

Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex

Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La récurrence locale dans tous ses états - Les soins de support en carcinologie cervico-faciale** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

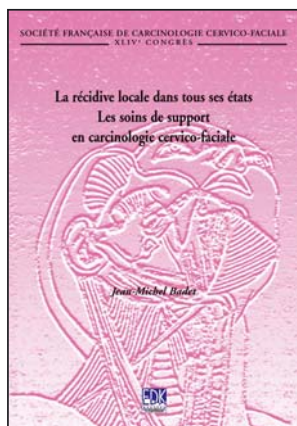
Par chèque, à l'ordre de **EDK**
 Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |



ISBN : 978-2-8425-4174-3 274 pages