L'autophagie chez « l'hôte »

Une source d'alimentation pour les tumeurs

Laura Poillet-Perez

Institut Rutgers du cancer de l'État du
New Jersey, 195 Little Albany street, NJ 08903
New Brunswick, États-Unis.
Lp540@cinj.rutgers.edu

► L'autophagie est un processus catabolique impliqué dans la dégradation et le recyclage des protéines et organelles endommagées, régulé par les protéines ATG (*autophagy-related genes*) (→).

(→) Voir le numéro thématique *Autophagie*, m/s n° 3, mars 2017

Les composants cytoplasmiques altérés sont ainsi séquestrés par les autophagosomes, des vésicules à double membrane qui fusionnent ensuite avec les lysosomes pour former des autolysosomes [1]. Le contenu de ces autolysosomes sera dégradé et recyclé en acides aminés, acides nucléiques, ou acides gras afin de permettre leur réutilisation par les cellules [2]. Un taux basal d'autophagie est nécessaire à l'homéostasie et au métabolisme cellulaires. Mais l'autophagie peut également être induite pour la survie de la cellule en cas de carence en nutriments ou de stress oxydant [3]. L'importance de l'autophagie a été démontrée par des expériences de délétion du gène *Atg7* chez des souris adultes mises à jeûn qui conduit à une déficience métabolique systémique, caractérisée par une réduction de la quantité de lipides dans le tissu adipeux blanc, du stockage du glycogène dans le foie, et du contenu en protéines des muscles. Ces souris sont également incapables de maintenir leur glycémie, ce qui ne leur permet pas de survivre [4].

L'autophagie de « l'hôte » est nécessaire à la croissance tumorale

Étant donné le rôle de l'autophagie dans le métabolisme et l'homéostasie cellulaires, il n'est pas surprenant que

son dysfonctionnement ait été impliqué dans les maladies neurodégénératives, les maladies infectieuses, ou le cancer [5]. Cependant le rôle de l'autophagie dans le cancer reste controversé. En effet, l'autophagie est considérée comme anti-tumorale aux stades précoces de la tumorigenèse, en éliminant les espèces réactives de l'oxygène, et en limitant l'inflammation et les instabilités génomiques, connues pour induire l'initiation tumorale. En revanche, à des stades plus tardifs de la croissance tumorale, elle permet la progression et la survie des cellules tumorales en conditions de stress oxydant et métabolique induits par le microenvironnement [6] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Joffre et al., m/s n° 3, mars 2017, page 328

Jusqu'à présent, la plupart des études concernant l'autophagie et le cancer se concentraient uniquement sur le rôle de l'autophagie tumorale (au sein des cellules cancéreuses) dans la progression tumorale. Néanmoins, la délétion systémique d'*Atg7* (à la fois dans les cellules normales et dans les cellules cancéreuses) conduit à une régression spectaculaire de la tumeur, qui est plus importante que celle observée lorsque seule l'autophagie dans les cellules cancéreuses est affectée par la suppression du gène *Atg7* [4]. Ce résultat indique ainsi l'importance, pour la croissance tumorale, de l'autophagie non seulement dans les cellules tumorales (autophagie tumorale) mais également dans les cellules saines du microenvironnement tumoral (autophagie de « l'hôte »). De récentes études ont également suggéré l'importance

de l'autophagie de « l'hôte » pour la croissance du cancer du pancréas chez la souris, et dans un autre modèle tumoral, chez *Drosophila melanogaster* (la mouche du vinaigre) [7, 8]. Notre étude, quant à elle, a confirmé que l'autophagie de « l'hôte » était nécessaire à la croissance tumorale. Elle a également permis de caractériser le mécanisme qui était impliqué. Nous avons en effet montré que l'autophagie de « l'hôte » permet de maintenir un taux sanguin d'arginine nécessaire à la croissance tumorale. Nous avons comparé des souris déficientes en autophagie (*Atg7^{Δ/Δ}*) à des souris témoins (*Atg7^{+/+}*) quant à la croissance de différentes lignées cellulaires cancéreuses dont l'autophagie n'avait pas été altérée [9]. La perte d'autophagie dans les cellules de « l'hôte » (*Atg7^{Δ/Δ}*) diminue la croissance de plusieurs lignées de cellules cancéreuses, dont celles de mélanome (Yumm 1.1 and Yumm 1.3), celles de cancer urothélial (MB49), et celles de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC, 71.8), confirmant ainsi l'importance, pour la croissance tumorale, de l'autophagie de « l'hôte ». Néanmoins, nous avons également montré que certaines cellules de mélanome (Yumm 1.7 and Yumm 1.9) sont capables de proliférer en présence, mais aussi en l'absence d'autophagie dans les cellules de « l'hôte », ce qui suggère l'existence de mécanismes d'adaptation [9].

L'autophagie de « l'hôte » maintient le métabolisme tumoral

Nous avons examiné les mécanismes par lesquels l'autophagie de « l'hôte »

Figure 1. Rôle de l'autophagie de « l'hôte » dans la croissance tumorale. Chez les souris contrôle, l'arginine produite par les reins est utilisée par les cellules tumorales pour leur croissance. Chez les souris déficientes en autophagie, la délétion d'*Atg7* (*autophagy-related gene*) dans le foie libère l'ARG1 (*arginase 1*) dans la circulation, conduisant à la dégradation de l'arginine. Dans ces conditions, les tumeurs auxotrophes pour l'arginine sont incapables de proliférer. Illustrations réalisées avec l'aide de Servier, CC-BY-3.0 (<https://smart.servier.com/>).

pouvait favoriser la croissance tumorale. Une caractéristique essentielle des cellules tumorales est leur capacité à reprogrammer leur métabolisme afin d'obtenir les nutriments ou intermédiaires métaboliques nécessaires à leur survie et leur multiplication [10]. L'autophagie est importante pour le métabolisme des cellules [4]. Son inhibition induit en effet une altération du métabolisme globale des cellules de « l'hôte » rendant l'environnement de la tumeur défavorable à sa croissance. Puisque les deux sources principales de nutriments pour la tumeur chez « l'hôte » sont la circulation sanguine et le microenvironnement tumoral, nous avons comparé, par spectrométrie de masse, les taux de différents métabolites dans le sérum de souris *Atg7*^{Δ/Δ} et *Atg7*^{+/+}. Nous avons ainsi montré que

le taux de 19 métabolites était modifié dans le sérum des souris *Atg7*^{Δ/Δ}, déficientes en autophagie [9]. En particulier, la concentration sérique d'arginine y est très fortement réduite [4, 9]. L'arginine est un acide aminé semi-essentiel, qui peut être obtenu par l'alimentation, par synthèse *de novo*, ou par recyclage des protéines endogènes. Elle est impliquée dans de nombreux processus biologiques, notamment la synthèse des protéines, le cycle de l'urée, et l'activation de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), une enzyme contrôlant le métabolisme cellulaire. De nombreuses cellules cancéreuses humaines n'expriment pas les enzymes nécessaires au métabolisme de l'arginine, telles que l'argininosuccinate synthase 1 (ASS1) ou l'ornithine transcarbamoyltransférase (OTC). Elles dépendent donc de l'apport

exogène de cet acide aminé pour leur croissance et leur division : elles sont dites auxotrophes pour l'arginine [11]. Les tumeurs que nous avons étudiées n'expriment pas ASS1 et OTC *in vivo*, et sont incapables de proliférer dans un milieu dépourvu d'arginine *in vitro* [9]. Les lignées cellulaires cancéreuses dont la croissance est semblable chez les souris *Atg7*^{Δ/Δ} et les souris témoins, n'expriment pas non plus ASS1 et OTC. Un mécanisme de compensation en réponse à la carence en arginine ou un autre mécanisme constitutif de résistance à l'inhibition de l'autophagie, indépendamment de l'auxotrophie pour l'arginine, doit donc exister.

L'autophagie dans les cellules du foie est particulièrement importante au maintien de la concentration d'arginine dans le sang

Nous avons recherché comment l'inhibition de l'autophagie basale pouvait conduire à la réduction du taux d'arginine circulante. Par des analyses protéomique et métabolique comparant les sérums des souris *Atg7*^{+/+} et *Atg7*^{Δ/Δ}, nous avons pu mettre en évidence chez les souris *Atg7*^{Δ/Δ} une augmentation de la quantité et de l'activité de l'arginase 1 (ARG1), l'enzyme responsable de la dégradation de l'arginine en ornithine [9]. Une diminution du taux d'arginine a également été observée dans les tumeurs des souris *Atg7*^{Δ/Δ} *in vivo*, ce qui confirme, chez ces souris, l'insuffisance d'apport en arginine aux cellules tumorales n'exprimant pas ASS1, inhibant ainsi leur prolifération. La supplémentation en arginine des souris *Atg7*^{Δ/Δ} restaure partiellement le taux d'arginine circulante et la croissance tumorale.

L'arginase 1 est principalement exprimée dans les hépatocytes, mais elle peut être libérée dans la circulation sanguine en cas de lésion ou d'inflammation hépatique [12]. La délétion ciblée d'*Atg7* dans le foie entraîne, comme pour les souris *Atg7*^{Δ/Δ}, une augmentation du taux sanguin d'arginase 1 et

une diminution de l'arginine. Elle provoque également une diminution de la quantité d'arginine dans les tumeurs et une inhibition de la croissance tumorale, bien que moins importante que celle observée en cas d'inactivation ubiquitaire du gène [9]. Cette différence pourrait s'expliquer par la capacité de l'autophagie dans les cellules non-cancéreuses constituant le microenvironnement tumoral de fournir de l'arginine aux cellules tumorales [9]. Nos résultats indiquent donc que la délétion d'Atg7 dans le foie conduit à la libération dans le sang par les hépatocytes d'arginase 1 permettant la dégradation de l'arginine circulante en ornithine. Cet effet dépend bien de l'autophagie puisque des résultats similaires ont été obtenus lors de l'inactivation d'Atg5 (dans toutes les cellules de « l'hôte », ou restreinte aux hépatocytes), un autre gène indispensable à l'autophagie.

Vers l'utilisation de l'arginase 1 en association avec des inhibiteurs de l'autophagie chez les patients ?

Nos résultats indiquent que l'autophagie dans les cellules du foie empêche la libération de l'arginase 1 par ces cellules et la dégradation de l'arginine circulante en ornithine, qui contribue à la croissance des tumeurs auxotrophes pour l'arginine (Figure 1). Notre étude a également mis en évidence une nouvelle vulnérabilité métabolique des cellules cancéreuses et confirmé l'importance, pour la croissance tumorale, de l'autophagie de « l'hôte » [9]. L'autophagie

joue un rôle important dans le contrôle des nutriments essentiels pour la croissance de la tumeur en agissant sur les sources locale et systémique d'acides aminés. Son inhibition thérapeutique chez des patients atteints de cancer devrait permettre de réduire l'apport en nutriments essentiels pour la tumeur et de limiter ainsi sa croissance. De nombreuses tumeurs étant auxotrophes pour l'arginine, des thérapies visant à dégrader l'arginine, par l'utilisation d'enzymes telles que l'arginase 1 ou l'arginine déiminase, sont en développement. Les premiers essais cliniques chez les patients atteints de cancer sont prometteurs puisqu'ils ont montré des effets bénéfiques et une faible toxicité pour les patients. L'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'autophagie, comme la chloroquine ou le LY294002 (un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), augmente la mort des cellules de cancer du poumon non à petites cellules induite par l'arginase 1 *in vitro*, et potentialise l'effet antitumoral de cette enzyme *in vivo* [13]. Il est désormais nécessaire de progresser dans notre compréhension des interactions entre autophagie, métabolisme, et croissance tumorale afin de développer, améliorer, et adapter les futurs traitements pour les patients atteints de cancer. ♦

Host autophagy is feeding tumor

REMERCIEMENTS

Je remercie tous les co-auteurs qui ont participé à cette étude et les membres de l'équipe du

Rutgers Cancer Institute of New Jersey. Ce travail a été financé par le National Institute of Health (R01CA163591), et par une bourse post-doctorale de New Jersey commission for cancer research (DHFS16PPC034).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Klionsky DJ, Codogno P. The mechanism and physiological function of macroautophagy. *J Innate Immun* 2013 ; 5 : 427-33.
2. Guo JY, Teng X, Laddha SV, et al. Autophagy provides metabolic substrates to maintain energy charge and nucleotide pools in Ras-driven lung cancer cells. *Genes Dev* 2016 ; 30 : 1704-17.
3. Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* 2010 ; 330 : 1344-8.
4. Karsli-Uzunbas G, Guo JY, Price S, et al. Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance. *Cancer Discov* 2014 ; 4 : 914-27.
5. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008 ; 451 : 1069-75.
6. Joffre C, Djavaheri-Mergny M, Pattingre S, Giuriato S. L'autophagie : le yin et le yang des cancers. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 328-34.
7. Sousa CM, Biancur DE, Wang X, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature* 2016 ; 536 : 479-83.
8. Katheder NS, Khezri R, O'Farrell F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth. *Nature* 2017 ; 541 : 417-20.
9. Poillet-Perez L, Xie X, Zhan L, et al. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature* 2018 ; 563 : 569-73.
10. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell* 2017 ; 168 : 657-69.
11. Patil MD, Bhaumik J, Babykutti S, et al. Arginine dependence of tumor cells: targeting a chink in cancer's armor. *Oncogene* 2016 ; 35 : 4957-72.
12. Morris SM, Jr. Arginases and arginine deficiency syndromes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012 ; 15 : 64-70.
13. Shen W, Zhang X, Fu X, et al. A novel and promising therapeutic approach for NSCLC: recombinant human arginase alone or combined with autophagy inhibitor. *Cell Death Dis* 2017 ; 8 : e2720.

Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 594 dans ce numéro de m/s