

CD147 : rôle et ciblage thérapeutique dans les cancers

Alexandra Landras¹, Samia Mourah^{1,2}

Selon les dernières estimations du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) 18,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde en 2018. Malgré les progrès thérapeutiques considérables de ces dernières années, avec le développement des thérapies ciblées anti-cancéreuses et des immunothérapies, l'émergence de résistance à ces traitements constitue un problème majeur dans la prise en charge des patients atteints de cancer. L'identification de nouvelles cibles pharmacologiques est nécessaire pour retarder, voire contourner cette résistance, et améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. CD147 (*cluster of differentiation 147*) est une glycoprotéine surexprimée dans de nombreux types de cancers et cette surexpression est associée à un mauvais pronostic. Initialement connue sous le nom de EMMPRIN (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*) pour son rôle dans la régulation des MMP (*matrix metalloproteinases*), CD147 est désormais décrit comme étant impliqué dans la régulation de plusieurs autres mécanismes, notamment, l'angiogenèse tumorale et la modulation du métabolisme énergétique, et ce, en raison de sa capacité à réguler différents partenaires moléculaires impliqués dans la progression tumorale. Une meilleure compréhension de son rôle dans la régulation des processus tumoraux a permis de valider ce récepteur membranaire comme cible pharmacologique très attractive pour le traitement des cancers.

Structure de CD147

CD147 est une glycoprotéine transmembranaire de 269 acides aminés. Elle est composée d'une séquence signal, d'une région extracellulaire contenant deux domaines immunoglobulines-like, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique. Deux monomères de CD147 peuvent s'associer pour former un dimère et cette association peut se faire en *cis* à la surface d'une même cellule mais également en *trans* entre cellules tumorales et cellules endothéliales ou fibroblastes du microenvironnement.



¹Université de Paris, Inserm UMRS 976, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France.

²Département de Pharmacologie et Génomique des Tumeurs, APHP, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France.

alexandra.landras@inserm.fr

samia.mourah@aphp.fr

Trois sites de glycosylations sont retrouvés dans le domaine extracellulaire, conférant à CD147 un poids moléculaire variable. Enfin, sa glycosylation s'avère nécessaire pour sa fonction, les formes non glycosylées n'étant pas capables d'induire la production de MMP [1].

Rôles de CD147 dans la progression tumorale

CD147 est surexprimé par les cellules tumorales, et cette surexpression constitue un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers solides ainsi que dans les hémopathies malignes. C'est un promoteur de l'invasion et du potentiel métastatique des cellules cancéreuses via son rôle d'inducteur des MMP, enzymes capables de dégrader les composants de la matrice extracellulaire, permettant l'invasion des cellules cancéreuses. CD147 interagit avec les fibroblastes environnants et permet de stimuler la production des MMP-1, MMP-2, MMP-3 et de MT1-MMP (MMP-14) [2]. En plus d'induire une surexpression de ces différentes MMP, CD147 est responsable de l'activation de certaines de ces MMP, les MMP-2, ce qui favorise le pouvoir métastatique des cellules cancéreuses, notamment les cellules de mélanome [3]. Dans le cancer du sein, l'augmentation de l'expression de MMP-9 est dépendante de celle de CD147. En effet, lorsque l'expression de CD147 est diminuée, la production de MMP-9 est fortement inhibée [4]. Le rôle de CD147 dans la modulation du microenvironnement tumoral a été souligné par la démonstration de son action inductrice d'un autre système protéolytique de la matrice extracellulaire, le système sérine protéase uPA/uPAR/PAI-1. Cette régulation observée *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles de cancers, notamment les cancers du sein et du mélanome, démontre l'importance du rôle de CD147 dans l'invasion tumorale et le potentiel métastatique [5].

En plus de son rôle de promoteur de l'invasion tumorale, CD147 régule l'angiogenèse tumorale, indépendamment de son rôle d'inducteur

des MMP, stimulant ainsi la progression métastatique. Des travaux en condition normoxique (concentration normale d'O₂ dans le sang) sur les cellules endothéliales ont permis de démontrer que CD147 exogène était capable d'induire une augmentation de la production du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de l'expression de son principal récepteur, le VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*), par un mécanisme impliquant le facteur de transcription HIF-2 α (*hypoxia inducible factor 2 alpha*), contribuant ainsi à une induction de l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* [6]. Ce mécanisme de régulation du système VEGF/VEGFR-2/HIF-2 α par CD147 a également été observé dans les cellules tumorales, exacerbant ainsi leurs propriétés malignes de prolifération, de survie et d'invasion [7].

Un autre rôle majeur de CD147 est son implication dans le métabolisme tumoral. Les cellules cancéreuses utilisent fréquemment la glycolyse pour augmenter la génération de molécules d'ATP (adénosine triphosphate). Du fait de son interaction avec les MCT (*monocarboxylate transporter*) et de son rôle de protéine chaperonne, CD147 contrôle la stabilité et la localisation fonctionnelle des transporteurs MCT, augmentant la glycolyse des cellules tumorales *via* l'exportation du lactate [8].

Implication de CD147 dans la résistance aux traitements anti-cancéreux

L'efficacité des traitements anticancéreux est limitée par la résistance, qu'elle soit primaire, lorsque le traitement est inefficace d'emblée, ou acquise au cours du temps. L'identification de facteurs associés à la résistance représente un enjeu majeur, et permettrait de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées. Plusieurs études montrent la surexpression de CD147 dans les cellules résistantes aux traitements de chimiothérapie, ainsi que son implication dans la résistance à certains traitements anticancéreux.

Dans le cancer de l'ovaire, le complexe CD147/CD98 est surexprimé et est responsable de la résistance au cisplatine. En effet, ce complexe interagit avec les MCT et permet le relargage du cisplatine dans le milieu extracellulaire. L'inhibition de ce complexe permet de restaurer la sensibilité au cisplatine, avec une accumulation intracellulaire de celui-ci [9].

Des données cliniques ont montré que la surexpression tumorale de CD147 était associée à la résistance, chez des patients atteints d'un cancer du rein et traités par le sunitinib, un inhibiteur de nombreux récepteurs à activité tyrosine kinase, notamment des récepteurs des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) ainsi que des récepteurs des facteurs de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) [10].

La sensibilité aux chimiothérapies dans le sarcome de Kaposi est proportionnelle à l'expression de CD147, de Lyve-1 (*lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1*) et du transporteur ABCG2 (*ATP-binding cassette super-family G member 2*). CD147 induit une résistance au traitement, *via* une production accrue du transporteur ABCG2, qui a été impliqué dans l'efflux des agents anticancéreux vers l'extérieur de la cellule [11].

Stratégies d'inhibition de CD147

La surexpression de CD147 dans les cellules cancéreuses, son rôle dans le processus tumoral ainsi que son implication dans la résistance aux traitements, font de cette molécule une cible thérapeutique intéressante ; à ce jour, plusieurs stratégies ciblant CD147 sont en cours d'évaluation.

Un anticorps monoclonal (AcM) (MEM-M6/1), qui bloque l'interaction de CD147 avec le transporteur MCT-1, permet d'induire une mort cellulaire par nécrose de cellules de mélanome et de cancer du côlon, sans pour autant avoir d'impact sur l'intégrité des fibroblastes. La mort cellulaire observée semble être induite par une diminution de la glycolyse et une diminution de la production d'ATP [12]. Le Licartin, un AcM anti-CD147 (le métuximab) couplé à un isotope radioactif (I¹³¹), a été approuvé par la « *China State Food and Drug Administration* » (SFDA, numéro d'enregistrement S20050039) pour le traitement du cancer du foie. Récemment, l'utilisation de cet agent a permis de sensibiliser les cellules tumorales du pancréas à deux agents de chimiothérapie, la gemcitabine et le géfitinib [13]. Dans le cancer du foie, la molécule AC-73, une petite molécule qui inhibe la dimérisation de CD147, a montré son efficacité en diminuant la production des MMP-2, provoquant une perte de la mobilité et de la capacité invasive des cellules tumorales [14]. AC-73 a également montré son efficacité dans la leucémie myéloïde aiguë, en inhibant la prolifération des cellules leucémiques et en induisant un mécanisme d'autophagie. De plus, l'utilisation de cette molécule a permis une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses à la cytarabine et au trioxyde d'arsenic (*Figure 1*) [15].

La compréhension des mécanismes conduisant à la malignité des cellules tumorales par la modulation de processus cruciaux tels que l'invasion, les métastases, le métabolisme, l'angiogenèse, mais également ceux impliqués dans l'émergence de la résistance, est primordiale pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Au cours des dernières années, les travaux émergents de notre groupe ont montré que CD147 était capable d'induire : 1) la production de protéases (MMP et uPA) par les cellules stromales, augmentant le potentiel invasif des cellules tumorales et 2) l'angiogenèse, en régulant le VEGF et son principal récepteur, le VEGFR-2 *via* l'activation de HIF-2 α , dans les cellules endothéliales. Plus récemment, nous avons rapporté cette régulation dans les cellules tumorales, avec des conséquences sur leurs propriétés malignes, suggérant qu'il s'agit d'un mécanisme plus général. Nos

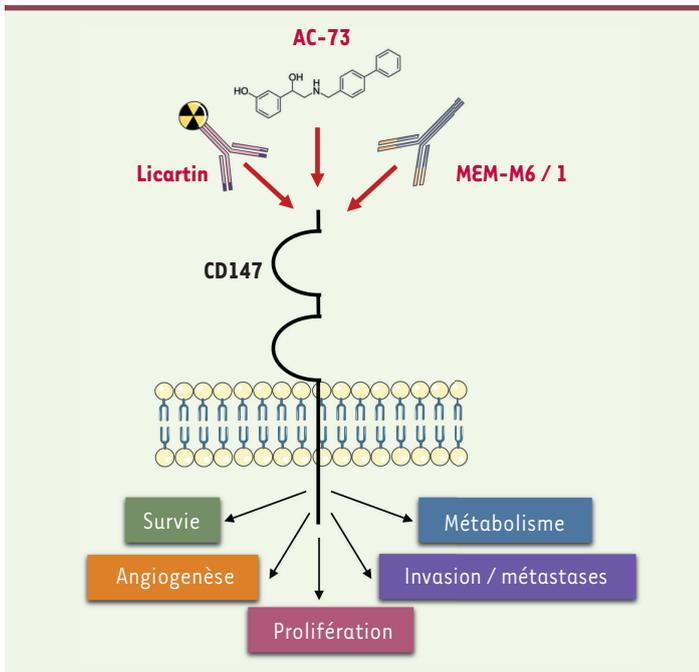


Figure 1. Rôle de CD147 dans le processus tumoral et stratégies de son inhibition. Le rôle de CD147 dans la progression tumorale fait intervenir plusieurs facteurs, notamment, les MMP, le système uPA/uPAR, les MCT, et le système VEGF/VEGFR-2. Plusieurs stratégies ciblant CD147 sont en cours d'évaluation, préclinique (AC-73 et MEM-M6/1) et clinique (Licartin). AC-73 est une petite molécule capable d'empêcher la dimérisation de CD147 alors que MEM-M6/1 et le Licartin sont des anticorps bloquants de CD147.

récents travaux ont permis d'identifier un tout nouveau mécanisme d'action de CD147, celui d'être un corécepteur du VEGFR2, capable de réguler son activation.

Les données de notre groupe et d'autres chercheurs mettent en évidence l'importance de CD147 dans la progression tumorale ; les premières approches de son inhibition sont prometteuses et confirment le potentiel thérapeutique de son ciblage dans les cancers, en particulier dans les cancers où les cellules tumorales surexpriment cette glycoprotéine. L'objectif de notre projet est d'évaluer les effets pharmacologiques de molécules inhibitrices de CD147 dans des modèles tumoraux, notamment de mélanomes. La caractérisation pharmacologique de ces inhibiteurs permettra de compléter cette évaluation et d'amener les plus efficaces d'entre eux aux études pharmacologiques précliniques, avec pour objectif ultime de valider le potentiel thérapeutique du ciblage de CD147 dans le traitement du cancer (Figure 1). ♦

CD147: role and therapeutic targeting of a promising molecule in the treatment of cancers

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Tang W, Chang SB, Hemler ME. Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 4043-50.
2. Caudroy S, Polette M, Nawrocki-Raby B, et al. EMMPRIN-mediated MMP regulation in tumor and endothelial cells. *Clin Exp Metastasis* 2002 ; 19 : 697-702.
3. Kanekura T, Chen X, Kanzaki T. Basigin (cd147) is expressed on melanoma cells and induces tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts. *Int J Cancer* 2002 ; 99 : 520-8.
4. Rucci N, Millimaggi D, Mari M, et al. Receptor activator of NF- κ B ligand enhances breast cancer-induced osteolytic lesions through upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 6150-60.
5. Quemener C, Gabison EE, Naimi B, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer up-regulates the urokinase-type plasminogen activator system promoting tumor cell invasion. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 9-15.
6. Bougatef F, Quemener C, Kellouche S, et al. EMMPRIN promotes angiogenesis through hypoxia-inducible factor-2-mediated regulation of soluble VEGF isoforms and their receptor VEGFR-2. *Blood* 2009 ; 114 : 5547-56.
7. Bougatef F, Menashi S, Khayati F, et al. EMMPRIN promotes melanoma cells malignant properties through a HIF-2 α mediated up-regulation of VEGF-receptor-2. *PLoS One* 2010 ; 5 : e12265.
8. Le Floch R, Chiche J, Marchiq I, et al. CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 16663-8.
9. Yang H, Zou W, Li Y, et al. Bridge linkage role played by CD98hc of anti-tumor drug resistance and cancer metastasis on cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2007 ; 6 : 942-7.
10. Sato M, Nakai Y, Nakata W, et al. EMMPRIN promotes angiogenesis, proliferation, invasion and resistance to sunitinib in renal cell carcinoma, and its level predicts patient outcome. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74313.
11. Qin Z, Dai L, Bratoeva M, et al. Cooperative roles for emmprin and LYVE-1 in the regulation of chemoresistance for primary effusion lymphoma. *Leukemia* 2011 ; 25 : 1598-609.
12. Baba M, Inoue M, Itoh K, et al. Blocking CD147 induces cell death in cancer cells through impairment of glycolytic energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 374 : 111-6.
13. Fan XY, He D, Sheng CB, et al. Therapeutic anti-CD147 antibody sensitizes cells to chemoradiotherapy via targeting pancreatic cancer stem cells. *Am J Transl Res* 2019 ; 11 : 3543-54.
14. Fu Z, Wang L, Cui H, et al. A novel small-molecule compound targeting CD147 inhibits the motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 9429-47.
15. Spinello I, Saullé E, Quaranta MT, et al. The small-molecule compound AC-73 targeting CD147 inhibits leukemic cell proliferation, induces autophagy and increases the chemotherapeutic sensitivity of acute myeloid leukemia cells. *Haematologica* 2019 ; 104 : 973-85.

TIRÉS À PART

A. Landras