

Mise au point

L'effet Oxygène, une cible ancienne toujours d'actualité ?

The Oxygen effect: An old new target?

E. Lartigau*, S. Dewas, L. Gras

Département universitaire de radiothérapie, centre Oscar-Lambret et université Lille-II,
3, rue Frédéric-Combemale, 59000, Lille, France

Reçu le 7 décembre 2007 ; reçu sous la forme révisée le 10 décembre 2007 ; accepté le 12 décembre 2007

Disponible sur Internet le 7 février 2008

Résumé

L'effet Oxygène joue un rôle primordial dans la réponse de la cellule tumorale à l'irradiation. Depuis de nombreuses années, l'hypoxie tumorale est reconnue comme un facteur limitant la réponse au traitement. De multiples façons d'augmenter le taux de contrôle tumoral ont été testées en essayant d'augmenter la cascade radicalaire. La correction de cette hypoxie par l'augmentation de la concentration d'oxygène dans la tumeur soit en augmentant la pression partielle en oxygène (P_{O_2}), soit en augmentant sa libération périphérique reste d'utilisation restreinte. À ce jour, les radiosensibilisateurs, tels le nimorazole et le gadolinium, semblent augmenter la réponse tumorale. La tirapazamine, l'AQ4N, autres molécules appelées également *bioreductive drugs*, sont encore en cours d'évaluation et ne sont pas encore passées en pratique courante. Les mécanismes cellulaires sont aujourd'hui mieux connus et ouvrent le développement à de nouvelles thérapeutiques ciblées, visant le facteur HIF-1 et la cellule endothéliale. La recherche de l'expression des marqueurs endogènes de l'hypoxie apparaît prometteuse et permettrait peut-être de mieux prédire un échec de la radiothérapie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The Oxygen effect plays a key role in cellular response to ionizing radiations. From many years, tumour hypoxia is a limiting treatment factor. Multiple ways to interact with free radicals have been developed. The increase in tissue oxygenation has a limited impact. Radiosensitizing agents as nimorazole or gadolinium have a clinical benefit. Tirapazamine or AQ4N, bioreductive agents, are not routinely used. New agents through the HIF-1 and the endothelial cell pathways are currently being developed. Studies on the expression of endogenous markers of hypoxia could be useful tools to predict tumour response to the treatment.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Effet Oxygène ; Hypoxie ; Radiosensibilisation

Keywords: Oxygen effect; Hypoxia; Radiosensitizing effect

L'effet Oxygène joue un rôle clef dans la réponse de la cellule tumorale à l'irradiation. Depuis plus de 50 ans, les radiothérapeutes ont cherché à augmenter l'oxygénation tumorale comme moyen de radiosensibilisation. L'oxygénation tissulaire et les effets biologiques des radiations ionisantes seront traités dans une première partie, puis les applications thérapeutiques ayant fait l'objet de recherches dans la seconde partie.

1. L'effet Oxygène

1.1. Bases physiologiques

L'hypoxie tissulaire est une caractéristique physiopathologique quasiment constante au sein des tumeurs solides chez l'homme [26,46,63]. Les régions hypoxiques sont définies comme des volumes tissulaires où la pression partielle en oxygène (P_{O_2}) est inférieure ou égale à 10 mmHg. Cette hypoxie est identifiée dans les cancers du sein [85] et du col de l'utérus [86] (prévalence de 60 %) ainsi que dans les cancers de la sphère ORL [40,54,87], du rectum [47], de la prostate [52],

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e-lartigau@o-lambret.fr (E. Lartigau).

les tumeurs cérébrales [65], les sarcomes [8] et les mélanomes [41].

Depuis les années 1950, les travaux de Thomlinson et Gray [83] puis de Tannock (1968) [81] ont démontré l'organisation tumorale « en corde », correspondant à une nécrose hyaline à une distance de 100 à 180 μm des capillaires, entourée de tissus viables. Cette architecture était pour Gray et al. [23] en rapport avec une possible diminution de la radiosensibilité. À côté de cette « hypoxie chronique ou permanente », une « hypoxie aiguë ou transitoire » a été décrite plus récemment. Liée à des occlusions transitoires des vaisseaux tumoraux dans des régions tumorales, elle résulte en grande partie de l'élévation intratumorale des pressions interstitielles.

En condition de culture cellulaire (in vitro), le facteur d'amplification de l'effet biologique des radiations ionisantes en présence d'oxygène est voisin de 3 et correspond au rapport des doses d'irradiation nécessaires pour réduire à un niveau de survie donné des cellules en condition d'hypoxie par rapport à des cellules dans l'air. Cet effet est présent pour un rayonnement présentant un faible transfert linéique d'énergie (Tel) de type photons et s'atténue avec l'augmentation du Tel (neutrons, particules alpha...) [2,3,52]. La radiosensibilité liée à l'effet Oxygène varie essentiellement pour des faibles pressions partielles comprises entre 0 et 20 mmHg. De plus, une variation semble exister en fonction de la dose délivrée avec une réduction du facteur d'amplification de l' O_2 pour des fractions inférieures à 3 Gy.

L'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance [5]. Pour les cellules soumises à des radiations ionisantes les cassures doubles brins de l'hélice d'ADN représentent l'événement létal principal. Ces cassures sont les conséquences de « l'effet direct » des radiations déposant l'énergie sur les brins d'ADN, ainsi que de « l'effet indirect » par l'intermédiaire des radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau avec les rayonnements de faible Tel. Plus l'oxygène est présent dans la cellule au moment de l'irradiation, plus il va intervenir au sein de la cascade radicalaire en amplifiant l'effet cytotoxique [25,53] (par cassures double-brin d'ADN). La présence d'oxygène stabilise les radicaux libres causant les dommages de l'ADN et réduit la capacité de la cellule tumorale à les réparer [38].

En cours de radiothérapie fractionnée, la situation devient plus complexe, car le phénomène de réoxygénation se déroule entre les fractions. Bien que les cellules hypoxiques puissent réacquérir une certaine radiosensibilité, cette réoxygénation est très variable et n'est pas toujours assez rapide [87].

L'hypoxie tissulaire intratumorale va conduire les cellules cancéreuses à adapter leur métabolisme et à modifier l'expression de certains gènes afin de s'adapter à leur environnement [36]. On retrouve, dans les cellules hypoxiques, une diminution globale des synthèses protéiques mais une synthèse plus importante de transporteurs membranaires de glucose (Glut 1 et 3), d'enzymes glycolytiques, d'enzymes de réparation de l'ADN, de facteurs de croissance comme le TGF- β , de radioprotecteurs tels les thios et le glutathion et de protéines de migration, d'invasion et de résistance [26]. La plupart des gènes inductibles par l'hypoxie le sont via le facteur de

transcription *hypoxia inducible factor* (HIF), composé de deux sous-unités *HIF-1 α* et *HIF-1 β* . L'augmentation de la concentration de HIF dans le protéome des cellules hypoxiques est dû à une augmentation de la transcription des gènes *HIF-1 α* et *HIF-1 β* mais également à une diminution de sa dégradation ; *HIF-1* est également impliqué dans la régulation transcriptionnelle du gène de l'érythropoïétine [20,48], dans l'angiogénèse, le métabolisme glucidique et l'invasion tumorale. Les cellules hypoxiques produisent donc des facteurs angiogéniques comme le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et le *Fibroblast Growth Factor* (FGF) qui amplifient la progression tumorale et la dissémination métastatique. L'hypoxie stimulerait également la production de TNF α qui stimulerait, à son tour, la production de FGF. De plus, le potentiel métastatique des cellules hypoxiques serait favorisé par la faible expression des protéines d'adhésion. Mais, une fois revenues dans des conditions normales d'oxygénation in vitro, ces cellules récupèrent en quelques heures des capacités d'adhésion normales [27].

À multiplier les modulations du protéome, l'hypoxie promeut l'instabilité génomique, jouant un véritable rôle de pression de sélection. Elle favorise donc l'émergence des cellules clonogéniques résistantes, tel les cellules p53 mutées, antiapoptotiques, potentiellement plus résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie [21]. L'apoptose radio-induite peut emprunter d'autres voies que celle de p53, impliquant l'*HIF-1* et des gènes de la famille de *Bcl-2*. La sélection de cellules p53 mutées va également favoriser l'angiogénèse ; en effet, il a été récemment mis en évidence que p53 était un promoteur de la dégradation de *HIF-1*.

1.2. Prédire l'importance de l'hypoxie cellulaire tumorale

L'actualité concernant l'effet Oxygène n'est pas que thérapeutique. On assiste à un développement des essais dans le but d'anticiper la réponse à la radiothérapie. La recherche de marqueurs endo- et exogènes de l'hypoxie permettrait d'évaluer la résistance au traitement.

L'étude Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (Chart) [16], ayant prouvé le bénéfice de la radiothérapie accélérée dans les tumeurs de la tête et du cou, a été reprise par l'équipe de Koukourakis [37]. Ils se sont intéressés à l'expression de *HIF-1* et *CA-9* par méthode d'immunohistochimie, traduisant l'activité de deux voies séparées à la réponse tumorale à l'hypoxie. Un taux élevé de *HIF-1* et *CA-9* de façon indépendante est associé à un faible taux de contrôle locorégional ($p < 0,0001$ et $p = 0,0002$, respectivement) et également à une diminution en termes de survie globale ($p = 0,0004$ et $p = 0,002$). Overgaard et al. ont repris les dossiers de l'étude Danish Head and Neck Cancer Study (Dahanca) 5 rétrospectivement ; étude confirmant le bénéfice à l'ajout de nimorazole dans les cancers de la tête et du cou. Il a regardé le lien entre le dosage de l'ostéopontine (SPP1) et le taux de réponse. On retrouve également une prédiction de la réponse tumorale. Le taux de contrôle local chez les patients ayant une concentration de SPP1 élevée, détectée par Elisa, était plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe traité par l'association nimorazole et radiothérapie et ayant une concentration élevée de SPP1 (risque relatif (RR) = 0,19 [0,08–0,44]). Le dosage de SPP1 per-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2119241>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2119241>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)