

Des souris et des femmes : les mécanismes de la LAM

Stephen Mammes, professeur, département d'endocrinologie et métabolisme à l'Université e Rochester (USA)

Conférence donnée le 3 juin 2020 dans le cadre du « Lamposium dans votre salon » (<https://thelamfoundation.org/LAMposium-In-Your-Living-Room>)

Cette communication en ligne remplace la conférence que Stephen Mammes devait donner lors du Lamposium prévu en 2020 à Cincinnati par la *LAM Foundation*, mais qui a dû être annulé en raison de l'épidémie de Covid-19.

Traduction par Paul Bissegger, 12 juin 2020

Le Dr Mammes utilise des souris génétiquement modifiées pour mieux connaître les mécanismes de la LAM et découvrir ainsi de potentielles cibles diagnostiques et thérapeutiques. On sait que la LAM est une maladie kystique des poumons. Si l'on observe les kystes en détail, on les voit environnés de petites tumeurs où s'agglomèrent des cellules de muscle lisse. Il s'agit de comprendre le fonctionnement et l'origine de ces tumeurs.

- Les cellules LAM contiennent des mutations qui désactivent les gènes TSC (Tuberous Sclerosis Complex).
- Les cellules LAM expriment des marqueurs mélanocytiques, les mélanocytes étant les cellules responsables de la pigmentation de la peau.
- La LAM atteint presque exclusivement des femmes, avec des cellules musculaires lisses qui envahissent les poumons
- Les cellules LAM sont métastatiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent migrer dans le corps

Les gènes TSC 1 et TSC 2 travaillent ensemble et sont très importants pour désactiver la protéine mTOR (Target Of Rapamycin), qui est responsable de la prolifération et de la dispersion des cellules. Ainsi, la rapamycine et ses analogues, comme le sirolimus, freinent mTOR et ralentissent ainsi la prolifération et donc le développement de la maladie. Ces médicaments soignent, mais ne peuvent guérir. Il faut trouver mieux.

Les marqueurs mélanocytiques sont des cellules que l'on trouve notamment dans les mélanocytes, cellules de la peau qui donnent la coloration à celle-ci. On les trouve en grandes quantités dans les mélanomes, qui sont des cancers de la peau. Pour une raison encore inexpliquée, ces marqueurs se trouvent également dans les cellules LAM. De nombreux cancers, notamment le cancer du sein, expriment ces marqueurs mélanocytiques. On ignore quelle est leur fonction dans la tumeur.

La LAM, comme on sait, touche presque exclusivement les femmes. Les atteintes chez un homme sont extrêmement rares. Lorsque c'est le cas, ce sont en général des personnes atteintes de STB (sclérose tubéreuse de Bourneville). Chez ces hommes, les kystes pulmonaires sont petits et n'entraînent guère de symptômes. Manifestement, la LAM est liée à l'œstrogène ; on a d'ailleurs constaté que la maladie tend à s'accélérer en cas de grossesse, et à ralentir à la ménopause.

La LAM est métastatique ; ces cellules migrent dans le flux sanguin et dans le circuit lymphatique et peuvent ainsi se disperser.

La question fondamentale est de savoir d'où vient la LAM ? Et pourquoi touche-t-elle exclusivement les femmes ? Quels sont les tissus contenant des cellules lisses qu'ont les femmes et que les hommes n'ont pas ? C'est l'utérus. Celui-ci comporte plusieurs couches de tissus, la plus épaisse est le *myometrium*, importante masse formée de cellules musculaires lisses. L'on s'est donc demandé si les cellules de l'utérus d'une patiente LAM comprenaient également, comme cela est le cas dans les poumons, des mutations TSC 1 ou TSC 2, et si la LAM pouvait donc venir de l'utérus ?

Une étude japonaise, en 2011, a constaté que 90% des patientes atteintes de LAM pulmonaire présentaient de microscopiques lésions utérines. Depuis lors, presque chaque utérus retiré d'une patiente LAM est analysé par un spécialiste, et pratiquement dans tous les cas, on constate des lésions LAM. Cela ne signifie cependant pas encore que l'un découle de l'autre, mais on constate néanmoins que les deux éléments sont liés.

Que se passe-t-il si l'on supprime le gène TSC seulement dans l'utérus ? Cette expérience peut être faite en utilisant des souris transgéniques. Dans ce cas, les souris vont-elles développer des tumeurs dans le *myometrium*, et ensuite vont-elles développer des tumeurs métastatiques dans les poumons ? En effet, si l'on trouve une tumeur dans le poumon de la souris, elle doit nécessairement venir de l'utérus.

Le résultat est spectaculaire : l'utérus d'une souris modifiée est, après 24 semaines, une cinquantaine de fois plus gros que celui d'une souris normale. Et si l'on regarde les cellules de ces tumeurs, elles ont toutes les caractéristiques de tumeurs LAM : mTOR est activé, les récepteurs œstrogène et progestérone sont activés et tous les marqueurs mélanocytiques sont présents. Et 50% des animaux ont développé des tumeurs au niveau du poumon, tumeurs ressemblant exactement à celles de l'utérus. En revanche, si l'on enlève cet utérus avant que des métastases se soient répandues, les animaux ne développent aucune tumeur pulmonaire. Cependant, les souris ne développent pas, dans les poumons, de kystes si caractéristiques de la LAM. La raison en est que chez les souris, les tumeurs croissent très rapidement et ne laissent donc pas suffisamment de temps à la formation de kystes.

Le point important est qu'il est maintenant attesté que les cellules malades viennent bien de l'utérus et que manifestement, ces cellules sont très sensibles à l'œstrogène. Que se passe-t-il donc si l'on supprime l'œstrogène ?

Une souris de 18 mois sans TSC2 développe, elle aussi, un utérus tout à fait anormal. Mais, si l'on bloque les ovaires qui produisent l'œstrogène, l'on observe un changement remarquable : non seulement l'utérus cesse de grossir, mais il tend au contraire à redevenir normal. Cela prouve que les cellules LAM sont à 100% réceptives à l'œstrogène. Un médicament tel que Letrozole bloque la production d'œstrogène, et réduit donc de manière spectaculaire le grossissement des tissus tumoraux. Cela montre vraiment que l'œstrogène est un facteur indispensable à la croissance des cellules malades.

La recherche s'est donc efforcée de découvrir quel gènes étaient exactement activés par l'œstrogène. Une analyse génétique a montré que toute une série de gènes sont activés par l'œstrogène, les plus concernés étant les fameux marqueurs mélanocytiques déjà évoqués. L'on ne sait pas encore pourquoi ces marqueurs sont activés, mais on sait au moins ce qui les active. C'est

l'œstrogène. Un élément mélanocytaire est tout spécialement activé, c'est le gène GPNMB, très présent dans les mélanomes et les cancers du sein, et qui semble jouer un rôle particulièrement important dans le déclenchement et la croissance des tumeurs. On trouve beaucoup de GPNMB dans les utérus malades, et il n'y en a pratiquement pas dans ces organes normaux. Une fois de plus, si l'on supprime la production d'œstrogène, le taux de GPNMB retombe à presque zéro. Comme cet élément se trouve à la surface des cellules, il est relativement facile à atteindre et semble donc une cible prometteuse pour un traitement.

L'on n'a encore jamais utilisé le gène GPNMB pour mettre en évidence les cas de LAM humaine, et pourtant c'est un marqueur formidable. L'étude sur des tissus humains a montré une forte présence de GPNMB à la fois dans les tumeurs de kystes pulmonaires et dans les tissus utérins. C'est un marqueur facile à mettre en évidence par coloration fluorescente, et bien plus facile d'emploi que l'anticorps HMB-45 utilisé actuellement pour le diagnostic LAM. Il s'agit donc là d'un nouveau marqueur, très spécifique pour détecter des cellules LAM.

Des prises de sang ont montré que le taux de GPNMB était sensiblement plus élevé chez les patientes LAM que chez les personnes lambda, même s'il y a un certain recouvrement ; une analyse sanguine peut donc être un précieux atout, bien avant un prélèvement pulmonaire ou utérin. Si cette technique ne sera peut-être pas utilisée pour diagnostiquer la LAM (puisque'il y a un certain recouvrement avec les personnes saines), elle peut être un précieux atout dans le suivi de la maladie ; on s'attend en effet à une élévation du taux de GPNMB en cas d'aggravation de l'atteinte. Étant donné que GPNMB favorise le cancer, il représente une cible thérapeutique possible pour ralentir ou supprimer son action.

Les recherches sur les souris ont donc permis de mettre en évidence des mécanismes, puis en retour, il a été possible de vérifier que ceux-ci sont aussi valables chez la personne humaine.

Lors de la discussion, la question suivante revient souvent : j'ai eu une hystérectomie et c'est seulement dix ans plus tard que ma LAM a été diagnostiquée. Ceci, en effet, semble a priori exclure une migration en provenance de l'utérus. Mais le Dr Hammes estime que la LAM peut évoluer très lentement, il se peut très bien que des cellules aient migré de longue date. Ou alors, en effet, dit-il, dans certains cas, la maladie pourrait peut-être provenir aussi d'ailleurs ; c'est ce que la recherche continue à investiguer. Mais alors on ne peut que constater la très fortes ressemblance des cellules malades dans les deux organes, utérus et poumon, ce qui indique manifestement une parenté.