

# Pourquoi les trisomiques 21 ont-ils moins de cancers ? Parce qu'ils ont moins d'angiogenèse !

David Malka  
Institut Gustave Roussy, Villejuif  
<malka@igr.fr>

### Le contexte

Si les sujets trisomiques 21 développent plus souvent des leucémies que la population générale, ils ont une incidence considérablement réduite pour la plupart des cancers solides. Ainsi, dans la plus grande étude épidémiologique à ce jour, conduite chez 17 800 sujets trisomiques, la mortalité par cancer était de moins de 10 % de celle attendue [1]. Ceci suggère que l'expression accrue d'un ou plusieurs gènes parmi les 231 gènes surnuméraires portés par la copie supplémentaire du chromosome 21 exerce un effet protecteur vis-à-vis des tumeurs solides. En outre, les sujets trisomiques 21 ont également une incidence réduite pour d'autres maladies liées à l'angiogenèse, telles la rétinopathie diabétique [2] et l'athérosclérose [3], suggérant que la protection contre le cancer chez ces sujets est due, au moins pour part, à une inhibition de l'angiogenèse.

Un des gènes candidats est *DSCR1* (*Down's Syndrome Candidate Region-1*, aussi dénommé *RCAN1*), qui code pour une protéine inhibant le signal angiogénique médié par le VEGF dans l'endothélium, via la voie de signalisation de la calcineurine [4].

### L'étude

Une équipe de Boston montre dans un article récemment publié dans *Nature*

[5] que le taux de protéine *DSCR1* est augmenté dans les tissus de sujets trisomiques 21 et chez les souris Ts65Dn, modèle animal de la trisomie 21 humaine, trisomiques pour 104 des 231 gènes du chromosome 21 humain (dont *DSCR1*), comparativement à des témoins et à des souris diploïdes, respectivement.

Les chercheurs ont d'abord cherché à vérifier que les souris Ts65Dn ont, comme au cours de la trisomie 21 humaine, une protection généralisée contre les cancers. Pour cela, ils ont comparé la croissance de deux tumeurs différentes, le carcinome pulmonaire de Lewis et le mélanome B16F10 chez des souris Ts65Dn et chez des souris témoins diploïdes. La croissance tumorale était abolie, et la densité microvasculaire significativement plus basse chez les souris Ts65Dn. Les cellules endothéliales de souris Ts65Dn surexprimaient *DSCR1*, et étaient beaucoup moins réceptives à l'effet prolifératif du VEGF *in vitro*. Ainsi, la trisomie pour la moitié des gènes du chromosome 21 humain suffit pour ralentir la croissance tumorale, via un effet sur le micro-environnement tumoral, nommément l'angiogenèse.

Les chercheurs ont ensuite cherché à vérifier que l'angiogenèse déficiente observée chez les souris Ts65Dn existait également au cours de la trisomie 21 humaine. Pour cela, ils ont comparé la densité microvasculaire de téréto-

mes engendrés de cellules souches pluripotentes induites (iPS) trisomiques 21 à celle d'iPS cytogénétiquement normales obtenues d'un sujet volontaire sain. Ces iPS (diploïdes ou trisomiques 21) ont ensuite été inoculées par voie intramusculaire à des souris immunodéficientes (*Rag2<sup>-/-</sup> Il2rg<sup>-/-</sup>*). La densité microvasculaire tumorale, évaluée par immunomarquage avec un anticorps dirigé contre le marqueur endothélial CD31, était significativement réduite dans les tératomes issus d'iPS trisomiques 21.

Les chercheurs démontrent ensuite que parmi les 104 gènes surnuméraires des souris Ts65Dn, la trisomie pour le seul gène *DSCR1* suffit à inhiber la tumorigenèse. Pour ce faire, ils ont créé une souris transgénique pour *DSCR1*, surexprimant une seule copie surnuméraire du gène par cellule. Dans une cellule normale, le signal VEGF active la calcineurine, qui déphosphoryle le facteur de transcription NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). NFAT gagne alors le noyau et y déclenche la transcription des gènes impliqués dans l'angiogenèse. En présence d'une copie surnuméraire du gène *DSCR1*, NFAT restait dans le cytoplasme, et la densité microvasculaire de tumeurs xénotransplantées était significativement abaissée. Les cellules endothéliales transgéniques pour *DSCR1* étaient également beaucoup moins réceptives à l'effet prolifératif du VEGF *in vitro*. En outre, la croissance tumorale n'était pas inhi-

bée, et la densité microvasculaire tumorale normale, chez des souris Ts65Dn/*DSCR1*<sup>+/-</sup>, issues du croisement de souris Ts65Dn et de souris *DSCR1*<sup>+/-</sup> et donc diploïdes pour *DSCR1* mais trisomiques pour les 103 autres gènes. Ceci suggère donc que si la croissance tumorale peut s'accommoder des signaux anti-angiogéniques déclenchés par deux copies du gène *DSCR1*, la surexpression modeste conférée par une seule copie surnuméraire de ce gène suffit à bloquer le signal VEGF.

Compte tenu de ce blocage cytoplasmique aberrant de NFAT en présence d'un excès de *DSCR1*, les chercheurs se sont logiquement intéressés au gène *Dyrk1a*, situé sur le chromosome 21 et connu pour réguler NFAT [6]. De fait, la surexpression de ce gène réduisait encore l'angiogenèse chez les souris transgéniques *DSCR1*<sup>+/+</sup>.

### Commentaires

Cette étude particulièrement astucieuse permet d'expliquer l'incidence réduite de cancers solides au cours de la trisomie 21, et d'incriminer la voie de signalisation de la calcineurine, impliquée dans l'angiogenèse, et nommément ses régulateurs *DSCR1* et *DYRK1A*, comme des cibles thérapeutiques potentielles au cours des cancers solides humains. Elle corrobore une hypothèse émise de longue date par Judah Folkman, le « père fondateur » – récemment décédé – du concept de l'angiogenèse tumorale, et dans le laboratoire duquel ces travaux ont été réalisés.

La calcineurine est un acteur émergent clé de l'angiogenèse. Dans un article

récemment paru dans *Cancer Research*, une protéine appelée SFRP2 (*Secreted Frizzles-Related Protein 2*) est montrée comme capable de stimuler l'angiogenèse via la voie de la calcineurine [7]. Ainsi, cibler la calcineurine reviendrait à inhiber simultanément les voies du VEGF et de SFRP2, avec potentiellement des effets antitumoraux plus importants. La calcineurine pourrait, dans cette conception, être considérée comme une voie finale commune médiant l'angiogenèse.

Si ces résultats concernant l'action anti-angiogénique de *DSCR1*, tant dans un modèle animal de trisomie 21 (souris Ts65Dn) que chez les souris transgéniques pour *DSCR1*, sont convaincants, il faut néanmoins garder à l'esprit le fait que les patients recevant après transplantation d'organe de la ciclosporine A ou du tacrolimus, des immunosuppresseurs inhibant la calcineurine dans les lymphocytes T, sont à risque plus élevé de développer des cancers que la population générale [8]. Si on ne peut exclure que *DSCR1* exerce en fait son activité anti-angiogénique par une voie calcineurine-indépendante, il est important de noter que ces immunosuppresseurs appartiennent à la classe des inhibiteurs de mTOR, dont l'action antitumorale est prometteuse, ou même démontrée pour certains d'entre eux, comme notamment le temsirolimus dans le cancer du rein avancé – dont on connaît la grande sensibilité aux anti-angiogéniques. Ainsi, il faudrait inhiber la calcineurine – mais sélectivement dans les cellules cancéreuses, et non dans les cellules normales. A ce titre, on remarquera que la protéine *DSCR1* existe sous deux formes,

l'une d'entre elles étant trouvée exclusivement dans les cellules endothéliales. Selon l'équipe qui a conduit la présente étude, quatre ou cinq autres gènes anti-angiogéniques resteraient à découvrir sur le chromosome 21. On conçoit l'intérêt à identifier ces gènes, qui constituent autant de pistes thérapeutiques potentielles, en sus du blocage de VEGF ou de ses récepteurs.

Enfin, il est conceptuellement fascinant de constater que le niveau d'expression constitutionnel (depuis la naissance et tout au long de la vie) d'un seul gène (ou d'un nombre limité de gènes) détermine le risque de développer des cancers solides. Cette protection, remarquable compte tenu de l'hétérogénéité des mécanismes de cancérogenèse, est sans doute due à la modulation de processus fondamentaux de la progression tumorale, notamment l'activation du *switch* angiogénique. L'importance de l'hôte (le patient), et du micro-environnement tumoral qu'il contribue à son corps défendant à mettre en place autour d'une tumeur naissante, est plus que jamais d'actualité avec cette étude : décidément, l'ennemi est en nous !

### Références

1. Yang Q, et al. *Lancet* 2002 ; 359 : 1019-25.
2. Fulcher T, et al. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 407-9.
3. Murdoch JC, et al. *BMJ* 1977 ; 2 : 226-8.
4. Ryeom S, et al. *Cancer Cell* 2008 ; 13 : 420-31.
5. Baek KH, et al. *Nature* 2009 ; 459 : 1126-31.
6. Arron JR, et al. *Nature* 2006 ; 441 : 595-600.
7. Courtwright A, et al. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 4621-8.
8. Dantal J, Souillou JP. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1371-3.