

PRÉSENTATION DE M. K. BAJOU

par G. FILLET, membre titulaire

C'est le 25 mai 2002 que le jury de l'Académie a octroyé le prix Alvarenga de Piauhy à Monsieur Khalid Bajou pour son mémoire intitulé « Rôle de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène PAI-1 dans l'invasion et l'angiogenèse tumorales ».

Monsieur Khalid Bajou est né le 12 octobre 1965 à Casablanca. Il est licencié en biologie animale à l'Université Hassan II en 1990 puis licencié en zoologie à l'Université de Liège en 1992. Le travail déposé devant le jury a fait l'objet d'un doctorat en Sciences défendu à l'U.Lg le 25 octobre 2001 avec la plus grande distinction et les félicitations du jury. Ses recherches ont été menées dans le laboratoire de biologie des tumeurs et du développement du professeur Jean-Michel Foidart.

La progression tumorale et la dissémination métastatique sont des processus complexes impliquant des interactions entre les cellules tumorales et les cellules de l'hôte dans lequel se développe la tumeur. Le système enzymatique plasminogène/plasmine est un exemple important de cette collaboration. En effet, les cellules de l'hôte représentent une source potentiellement importante de protéases et/ou d'inhibiteurs utilisés dans la progression tumorale.

Lorsque Monsieur Bajou a entamé son travail, diverses données suggéraient le rôle du système plasminogène/plasmine au cours du remodelage tissulaire associé à des processus physiologiques (cicatrisation, implantation, développement embryonnaire ...) et pathologiques (cancer, inflammation, ...). Cependant, le rôle précis de chacun des éléments de ce système protéolytique au cours de l'invasion et de l'angiogenèse tumorales n'était pas bien connu. De plus, des données cliniques suggéraient qu'un taux élevé de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1) chez des patients atteints de cancer était un facteur de très mauvais pronostic. Ces observations cliniques suscitaient de nombreuses questions quant au rôle de PAI-1 considéré jusqu'alors comme un inhibiteur de la protéolyse et donc de la progression tumorale.

Dans le but de comprendre le rôle du PAI-1 produit par l'hôte dans l'invasion tumorale et l'angiogenèse, des kératinocytes tumoraux de souris cultivés sur un gel de collagène de type I sont transplantés sur le dos de souris sauvages ou déficientes en PAI-1. Les cellules tumorales envahissent les tissus des souris sauvages, mais sont incapables de pénétrer le gel de collagène et d'envahir les tissus des souris déficientes en PAI-1. De plus, chez ces souris déficientes en PAI-1, les vaisseaux ne migrent pas en direction des kératinocytes transplantés et restent localisés en-dessous du gel de collagène.

Ces observations démontrant le rôle de PAI-1 au cours de la progression tumorale ont été renforcées par le fait que l'invasion tumorale et l'angiogenèse peuvent être restaurées chez des souris déficientes en PAI-1 injectées avec des adénovirus induisant l'expression de PAI-1 humain.

II

LAURÉATS DES FONDATIONS ACADÉMIQUES

RIX ALVARENGA DE PIAUHY 2001

Lauréat : M. le Dr. Khalid BAJOU (U.Lg).

Mémoire : « Rôle de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène PAI-1 dans l'invasion et l'angiogenèse tumorales ».

Prix attribué le 25 mai 2002.

L'utilisation d'un modèle tridimensionnel d'angiogénèse *in vitro* consistant en la mise en culture d'anneaux d'aorte de souris confirme les données *in vivo*. En effet, bien que l'inclusion dans un gel de collagène de type I des fragments d'aorte issus de souris sauvages induise la formation de microcapillaires, aucun nouveau vaisseau n'est formé à partir d'anneaux d'aorte provenant de souris déficientes en PAI-1. Dans ces conditions, l'angiogénèse est toutefois restaurée en présence de sérum de souris sauvages ou en présence de PAI-1 recombinant.

La connaissance du mécanisme d'action de PAI-1 est essentielle pour le développement de nouvelles stratégies anti-tumorales. Pour cerner ce mécanisme, des adénovirus capables d'exprimer des formes mutées de PAI-1 ont été injectés à des souris déficientes en PAI-1 chez lesquelles on avait préalablement transplanté des cellules tumorales. On a pu observer que l'invasion et la vascularisation des tumeurs sont restaurées lorsque la mutation de PAI-1 ne prive la molécule que de son affinité pour la vitronectine – une protéine tissulaire – mais pas de sa capacité à bloquer les activateurs de plasminogène. Par contre, si la forme mutée du PAI-1 est privée de son potentiel de blocage des activateurs de plasminogène, elle ne peut restaurer l'invasion tumorale et l'angiogénèse.

Ces résultats démontrent clairement le rôle pro-angiogène du PAI-1, rôle assuré via le contrôle de la protéolyse.

L'ensemble de ces données a, d'une part, remis en question le concept des fonctions des protéases et de leurs inhibiteurs au cours de l'angiogénèse tumorale et, d'autre part, ouvert de nouvelles perspectives pour le développement de stratégies antiangiogènes et anti-tumorales. Il s'agira de mettre au point des inhibiteurs physiologiques ou synthétiques capables de bloquer PAI-1. Ce travail de recherche fondamentale devrait donc avoir des suites pratiques pour développer de nouvelles approches de thérapie anti-cancéreuse.

Le travail a fait l'objet de nombreuses publications dans des revues internationales telles que *Nature Medicine*, *Journal of Cell Biology* et *l'International Journal of Cancer*.

Depuis octobre 2002, le lauréat poursuit des recherches post-doctorales à l'université de Southern California (U.S.C.) au sein du laboratoire du Professeur Yves De Clerck au Children Hospital Los Angeles, et ceci dans le but d'étendre cette étude à des modèles de cellules tumorales humaines.

Le retour du lauréat dans le service du Professeur Foidart à l'Université de Liège est prévu pour la fin de l'année 2005.

*

* *