

**PRIX HENRI FAUCONNIER
(période 2005-2007)**

Lauréat: M. le Dr Pierre SONVEAUX (U.C.L.).

Mémoire: «Développement et validation de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant le microenvironnement des tumeurs».

Prix attribué le 26 avril 2008.

**PRÉSENTATION DE M. le Dr P. SONVEAUX,
LAURÉAT DU PRIX HENRI FAUCONNIER
(période 2005-2007)**

par

M. J. BONIVER, membre titulaire

Pierre Sonveaux est Pharmacien (1998) et Docteur en Sciences Pharmaceutiques (2004). Son doctorat, mené dans le laboratoire du Professeur Olivier Feron à l'U.C.L., a permis d'identifier et de valider de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la réactivité des vaisseaux sanguins nourriciers du cancer. Après un séjour post-doctoral dans le laboratoire du Professeur Marck W. Dewhirst à l'Université de Duke (Caroline du Nord, U.S.A.) avec le soutien de la Belgian American Educational Foundation (BAEF), le Docteur Pierre Sonveaux a été nommé «Chercheur Qualifié» du F.N.R.S. (2008) et Professeur Assistant à l'U.C.L. (2008). Ses recherches actuelles, qui ont pour objectif d'identifier les déterminants du métabolisme tumoral susceptibles de constituer de nouvelles cibles pour le traitement du cancer, sont soutenues – entre autres – par le F.N.R.S., le Télévie, la Fondation Belge contre le Cancer et une action de recherche concertée à l'U.C.L.

En voici les faits les plus marquants: comme on le sait, la croissance, l'agressivité et la réponse thérapeutique d'une tumeur dépendent d'interactions fondamentales entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement. Les déterminants microenvironnementaux partagés par des tumeurs d'origines et de types divers constituent des cibles exploitables en thérapie anticancéreuse. Parmi des déterminants, les vaisseaux sanguins des tumeurs solides se distinguent de ceux des tissus sains par l'acquisition de caractéristiques structurelles et fonctionnelles particulières.

A côté des néovaisseaux qui constituent la cible des approches anti-angiogéniques, une tumeur contient des vaisseaux structurellement matures. La réactivité intrinsèque de ces vaisseaux nourriciers module l'entrée d'oxygène et la biodisponibilité d'agents circulants dans la tumeur. Une dilatation sélective et transitoire de ces vaisseaux devrait donc permettre d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie (qui dépend de l'oxygénation tumorale) et de la chimiothérapie (qui dépend de la perfusion et de la surface d'échanges vasculaires). Cette approche peut être qualifiée comme «provasculaire».

En comparant la réactivité d'artérioles tumorales à celles d'artérioles saines de même calibre, Pierre Sonveaux a mis en évidence, dans les vaisseaux tumoraux, le dysfonctionnement de deux systèmes régulateurs de la réactivité vasculaire. Ces vaisseaux sont en effet caractérisés par un défaut d'activité de la voie de relaxation vasculaire médiée par le monoxyde d'azote (NO), associé à une exacerbation de la voie contractile dépendante de l'endothéline-1. Ces dysfonctionnements sont responsables d'une contraction basale excessive des vaisseaux nourriciers de la tumeur, limitant de fait l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie anticancéreuse.

L'étude des adaptations moléculaires des artérioles au microenvironnement tumoral a permis l'identification de trois stratégies provasculaires. Les deux premières, à savoir une irradiation locale à faible dose ou l'administration d'hémoglobine S-nitrosylée (SNO-Hb), permettent de restaurer la voie de vasorelaxation par le NO sélectivement dans les tumeurs. La troisième intervention qui consiste en l'inhibition du récepteur ET_A de l'endothéline-1, permet de limiter l'action vasoconstrictrice de l'endothéline-1 dans les tumeurs. Utilisant différents modèles de tumeurs solides, Pierre Sonveaux a montré que chacune de ces approches peut augmenter l'oxygénation et le perfusion tumorale de façon transitoire, permettant donc d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie anticancéreuses.

Le NO est non seulement un puissant agent vasodilatateur mais également un agent pro-angiogénique majeur. En effet, Pierre Sonveaux a observé qu'une radiothérapie prolongée engendre une production soutenue de NO capable de stimuler une réponse angiogénique dans les tumeurs. Alors que la production de NO endogène est bénéfique à la radiothérapie sur le court terme, ses effets proangiogéniques à long terme requièrent la mise au point de protocoles cliniques combinant la radiothérapie à un traitement anti-angiogénique. La caractérisation des voies moléculaires de l'angiogenèse radio-induites a permis d'identifier la NO synthase inductible (iNOS) des macrophages tumoraux comme une nouvelle cible de traitements anti-angiogéniques.

La pratique clinique a révélé que le traitement idéal du cancer requiert l'adaptation de protocoles thérapeutiques à la situation particulière d'une tumeur donnée dans un patient donné. Les recherches de Pierre Sonveaux contribuent à identifier de nouvelles stratégies qui complètent l'arsenal thérapeutique existant. Leur validation clinique offrira, on l'espère, des perspectives nouvelles pour le traitement du cancer.

Pierre Sonveaux est l'auteur de vingt-cinq publications dans les journaux scientifiques de premier plan tels que *Cancer Research*, *Circulation Research*, *Molecular Cell* et *the Journal of Clinical Investigation*. Il est de plus lauréat de différents prix parmi lesquels il convient d'épingler le Prix biennal de la Société Belge des Sciences Pharmaceutiques (2005), le prix VARIAN-Denekamp de la Société Européenne de Radiologie et d'Oncologie Thérapeutique (ESTRO, 2007) et le prix FECS-EJC de la Fédération Européenne des Sociétés de Cancérologie (ECCO-2008); quatre brevets d'invention ont été déposés, témoignant du caractère novateur de l'intérêt thérapeutique des recherches effectuées par le Docteur Pierre Sonveaux.

(Applaudissements)