

AACR : une conférence sur l'angiogénèse

David Malka, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Le congrès 2005 de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) a été l'occasion d'une série de conférences par les plus grands experts de l'angiogénèse [1].

Angiogenèse : nouveaux concepts biologiques

Découvertes majeures et nouveaux concepts révolutionnent actuellement le champ de l'angiogénèse. Les gènes spécifiquement activés dans les cellules endothéliales tumorales ont été identifiés (Beverly Teicher). Quatre familles de molécules (éphrines, nétrines, sémaphorines et *slits*), originellement impliquées dans le développement du système nerveux, sont désormais associées à la vasculogénèse et à l'angiogénèse, suggérant un parallèle entre les molécules de l'angiogénèse et celles impliquées dans le guidage axonal, aux implications thérapeutiques anti-angiogéniques particulièrement prometteuses (cf. *VEGF Actu* n° 1) (Marc Tessier-Lavigne). Les cellules endothéliales progénitrices (CEP) créeraient ainsi des « niches métastatiques » dans les organes cibles (foie, poumon) : en y promouvant l'angiogénèse, elles y provoquent la domiciliation préférentielle des cellules métastatiques (David Lyden). Le rôle des CEP dans l'angiogénèse tumorale apparaît essentiel, tout comme celui d'une population cellulaire dérivée du stroma tumoral nouvellement identifiée, qui partage avec les CEP le même marqueur endothélial Tie2 (Luigi Naldini). Outre les CEP, la moelle osseuse serait aussi la source des précurseurs péricyaires (Gabriele Bergers), dont on connaît l'importance dans la résistance des tumeurs avancées aux anti-angiogéniques, à côté de celui du bFGF et d'EphA (cf. *VEGF Actu* n° 1)

(Douglas Hanahan). La redondance des facteurs de croissance endothéliale, source potentielle majeure de résistance aux anti-angiogéniques, suggère l'intérêt d'autres approches thérapeutiques, telle l'inhibition du PIGF, qui diminue la croissance tumorale et l'angiogénèse, sans les effets indésirables de l'inhibition du VEGF sur la croissance fœtale ou la vascularisation normale (Peter Carmeliet). Le collapsus des vaisseaux sanguins et lymphatiques tumoraux par les cellules tumorales est mieux compris (Timothy Padera), de même que le rôle de la NO synthase endothéliale (William Sessa), de Src en aval du VEGFR et de la sémaphorine 3A (David Cheresh) dans l'hyperperméabilité vasculaire tumorale. A côté de l'hyperpression interstitielle, l'autre barrière majeure à la délivrance tumorale des anticancéreux est la matrice extracellulaire (Yves Boucher). Le rôle des métalloprotéases matricielles (MMP-3, 7, 9, 12, 19) et de la thrombospondine 1 dans le relargage du VEGF lié à la matrice extracellulaire (Luisa Iruela-Arispe), et le rôle de la MMP-9 dans le recrutement péricytaire tumoral, notamment au niveau du front d'invasion par les cellules inflammatoires, dont la motilité est proportionnelle au degré d'hypoxie (Zena Werb) ont été démontrés.

Développement clinique des anti-angiogéniques : état des lieux

Si l'inhibition du VEGF affecte jusqu'à 75 % de la vascularisation tumorale, elle affecte aussi expérimentalement la vascularisation normale de 11 sur 17 organes étudiés, en induisant une régression capillaire étendue (jusqu'à 68 % dans la thyroïde), toutefois réversible (Donald McDonald). Cela dit,

les anti-VEGF évalués en phase III (bevacizumab, sémamaxinib, vatalanib, sorafenib et sunitinib) confirment leur bon profil de tolérance (Lee Rosen). Ces essais pointent aussi le caractère souvent inapproprié des critères d'efficacité utilisés pour les cytotoxiques conventionnels. De nouvelles techniques d'imagerie (écho-Doppler avec produit de contraste (cf. *VEGF Actu* n° 1), IRM dynamique, ...), bien corrélées à l'évolution clinique, biochimique et histologique des patients, paraissent mieux appropriées à l'évaluation de la réponse tumorale aux anti-angiogéniques (Gordon Jayson). L'efficacité des anti-angiogéniques (en l'occurrence le bevacizumab) est aussi confirmée en association à la radiothérapie : diminution de la densité microvasculaire du flux sanguin tumoral et des CEP et cellules endothéliales circulantes (CEC), augmentation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire tumorale et des taux sériques de VEGF (Christopher Willett). En outre, les récepteurs au VEGF sont fonctionnels dans certaines cellules tumorales, suggérant que le bénéfice des anti-VEGF puisse être dans ces cas dû au moins pour une part à un effet antitumoral direct (Lee Ellis).

Anti-angiogéniques : comment accroître leur efficacité

Différentes approches pourraient accroître l'efficacité des combinaisons anti-angiogéniques-cytotoxiques et prévenir l'émergence d'un échappement tumoral aux anti-angiogéniques : monitoring des CEC et CEP afin d'identifier la dose biologique optimale des anti-angiogéniques, association chimiothérapie à faible dose (« métronomique » et anti-angiogénique) et chimiothérapie à dose conventionnelle, combinaison anti-angiogénique plus vasculotoxique (Robert Kerbel), ciblage combiné péricytaire (anticorps anti-PDGFR) et endothélial (anticorps anti-VEGFR2) (Gabriele Bergers). Une

nouvelle approche de ciblage endothélial tumoral, basée sur un anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques de la membrane plasmique endothéliale tumorale, est actuellement en essai clinique de phase I. La cible membranaire voit d'ailleurs son expression augmentée par la chimiothérapie ou la radiothérapie (Philip Thorpe). Des peptides reconnaissant spécifiquement les vaisseaux tumoraux sanguins (F3) ou lymphatiques (LyP-1) ou les réseaux de fibrine des caillots sanguins (cIt-1 et 2) viennent également d'être identifiés (Erkki Ruoslahti).

Angiogenèse et délivrance tumorale des anticancéreux

Les quatre essais de phase III évaluant le bevacizumab dans les cancers colorectaux, pulmonaires et mammaires ont montré que les anti-angiogéniques augmentent la survie des patients en association à des cytotoxiques dirigés directement contre les cellules cancéreuses. Ceci corrobore le concept de « normalisation » vasculaire tumorale par les agents anti-VEGF, et l'optimisation de la délivrance tumorale des agents cytotoxiques anticancéreux qui en découlent (Rakesh Jain). Outre l'hyperpression interstitielle (diminuée par l'inhibition du VEGF), l'attaque de la matrice extracellulaire pourrait accroître la délivrance tumorale des anticancéreux (Yves Boucher). Ainsi, outre le développement d'anti-angiogéniques à large spectre, tels l'endostatine (récemment approuvée en Chine pour le cancer du poumon) et le TNP-470 (un analogue synthétique de la fumagilline actuellement en essai clinique), basé sur l'idée que le succès des traitements anti-angiogéniques dépendra de leur capacité à bloquer efficacement différentes voies de signalisation angiogéniques (Judas Folkman), émergent de nouveaux systèmes de délivrance tumorale de médicaments, tant cytotoxiques conventionnels qu'anti-angiogéniques (Robert Langer). ▲