

Intérêt d'un blocage simultané des voies de signalisation du VEGF et de MET pour prévenir les risques d'échappement aux traitements anti-angiogéniques

Emmanuel Mitry
Ensemble hospitalier, Institut Curie, Paris-Saint-Cloud
<emmanuel.mitry@curie.net>

Une des conséquences des traitements inhibiteurs de l'angiogenèse est la majoration de l'hypoxie intra-tumorale liée à la réduction vasculaire secondaire à l'inhibition du VEGF. Cette hypoxie intra-tumorale entraîne une majoration de l'expression tumorale de MET qui pourrait être associée à une majoration de l'agressivité tumorale et à une augmentation du risque de progression métastatique. La voie de signalisation HGF/MET favorise en effet la mobilité et la prolifération cellulaire, leur potentiel invasif et, par conséquent, le risque de dissémination métastatique [1]. L'activation de cette voie est un facteur de mauvais pronostic et de résistance au traitement, comme cela a été montré dans plusieurs types tumoraux. Les travaux publiés par l'équipe de McDonald avaient pour objectif d'estimer le risque de majoration de l'agressivité tumorale secondaire à l'utilisation de thérapies anti-VEGF, l'implication de la voie MET dans ce processus d'échappement et l'intérêt éventuel d'une inhibition sélective de MET dans la prévention de ces événements [2].

Le traitement anti-angiogénique par anticorps anti-VEGF ou par sunitinib de modèles précliniques de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (souris RIP-Tag2) entraîne une réduction du volume tumoral de 75 à 78 % avec cependant, malgré cette diminution de taille, des signes d'agressivité locorégionale plus marqués et une augmentation du risque métastatique (figure 1). Les analyses réalisées suggè-

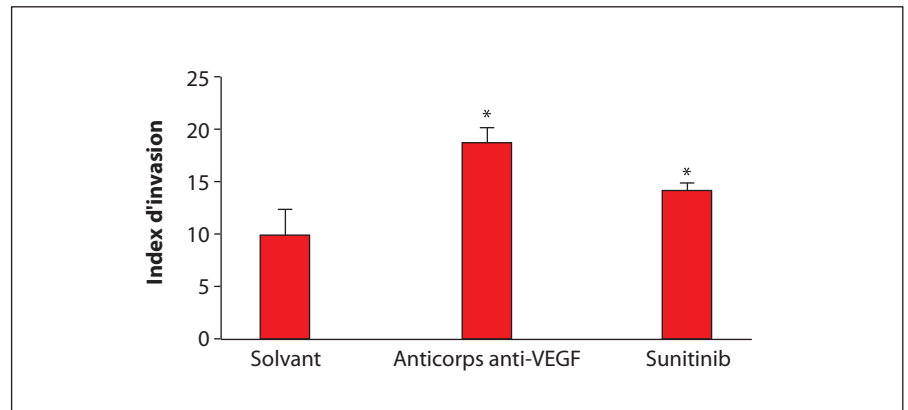


Figure 1. Tumeurs RIP-Tag2 : agressivité tumorale après traitement anti-angiogénique [2].

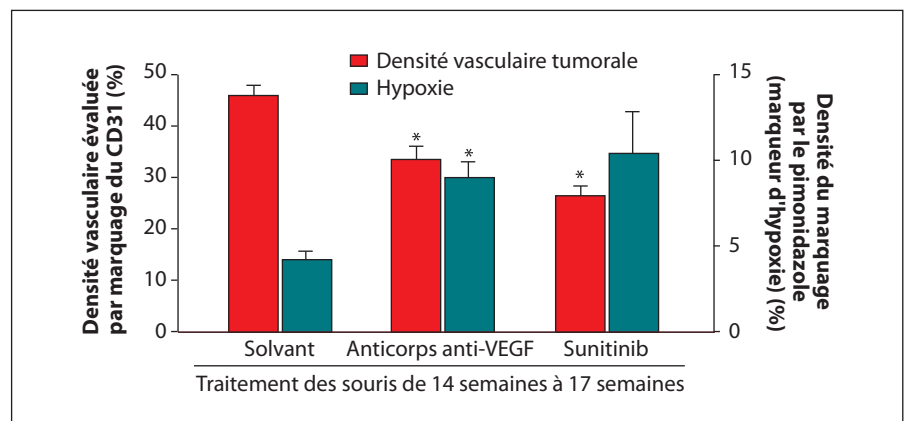


Figure 2. Tumeurs RIP-Tag2 : densité vasculaire et degré d'hypoxie après traitement anti-angiogénique [2].

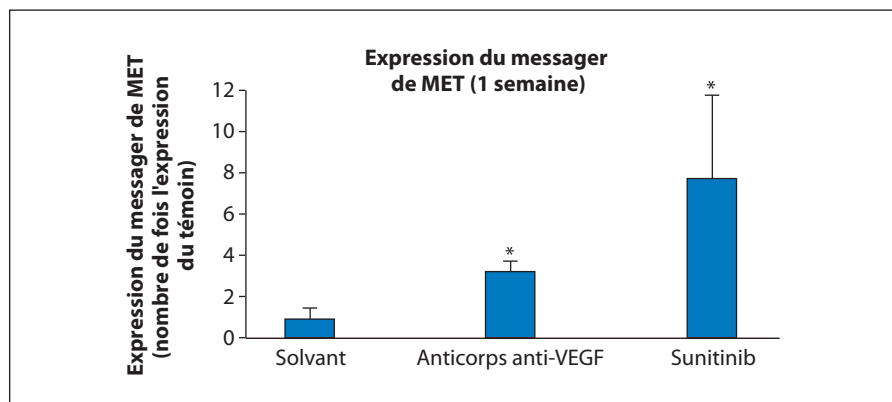


Figure 3. Tumeurs RIP-Tag2 : expression de MET après traitement anti-angiogénique [2].

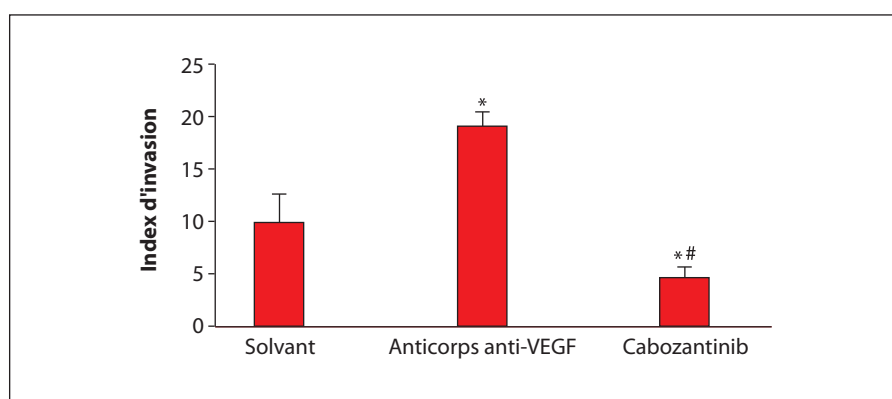


Figure 4. Tumeurs RIP-Tag2 : risque invasif après traitement par cabozantinib (XL184) [2].

rent que cette plus grande agressivité tumorale serait secondaire à une majoration de l'hypoxie tumorale liée à une moindre densité vasculaire (figure 2) induisant l'expression du facteur HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*) et de MET (3 fois plus élevée après traitement par anticorps anti-VEGF et 6 fois plus élevée après traitement par sunitinib) (figure 3).

Les tumeurs RIP-Tag2 traitées par une molécule inhibitrice de MET (PF-04217903

ou PF-02341066 (crizotinib)), analysées après 14 à 17 semaines de croissance, présentaient approximativement la même taille que celles observées dans le groupe contrôle non traité. Cependant, leur agressivité loco-régionale était moindre et le nombre et la taille des métastases hépatiques étaient également diminués. Dans ce même modèle tumoral, une inhibition simultanée de MET, par l'un des deux TKI anti-MET précédemment cités, et de VEGF,

par un anticorps anti-VEGF ou le sunitinib, permettait d'améliorer le contrôle tumoral et majorait l'effet anti-prolifératif et anti-métastatique par rapport à un traitement par anti-MET seul. Des résultats comparables étaient observés dans un modèle d'adénocarcinome pancréatique (Panc-1) : l'expression de MET et l'agressivité des tumeurs Panc-1 étaient majorées par l'utilisation du sunitinib ; ces processus étaient bloqués par l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de MET (PF-04217903).

Ces résultats suggèrent que le risque de majoration de l'agressivité tumorale après traitement anti-angiogénique serait dépendant de l'activité de MET, elle-même liée au degré d'hypoxie tumorale. Dans ce contexte il y aurait un intérêt à bloquer simultanément les voies de signalisation de l'angiogenèse et celles de MET. C'est ce que fait une molécule comme le cabozantinib (XL184), petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant MET et VEGFR2, avec des premiers résultats encourageants dans des études précliniques (figure 4) et dans une phase II de traitement des carcinomes médullaires de la thyroïde [3]. Plusieurs études de phase II et III sont actuellement en cours avec cette molécule dans diverses localisations tumorales (carcinome médullaire de la thyroïde, prostate, ovaire, sein, carcinome hépatocellulaire).

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Birchmeier C, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 915-25.
2. Sennino B, et al. *Cancer Discovery* 2012 ; 2 : 270-87.
3. Kurzrock R, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2660-6.

