

Cibles des traitements anti-angiogéniques : l'étau se resserre

Philippe Cassier

Département de médecine, Centre Léon-Bérard, Lyon

<cassier@hotmail.fr>

L'angiogenèse constitue un des mécanismes de progression tumorale les plus attractifs pour le ciblage thérapeutique. Plusieurs agents ciblant l'angiogenèse ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Malgré tout, les mécanismes d'action et notamment la cible, cellules malignes ou stroma tumoral, de ces traitements restent incertains. La plupart de ces molécules ciblent les *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ou leurs récepteurs et un des problèmes est le manque de connaissance de la localisation de ces cibles.

Dans le numéro du 15 juillet 2010 de *Clinical Cancer Research*, Smith *et al.*

[1] ont analysé l'expression des récepteurs 2 et 3 du VEGF (VEGF-R2 et VEGF-R3) sur plus de 400 échantillons tumoraux et plus de 100 échantillons de tissu normal appariés, pour 13 types de cancers différents. Afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité de leur étude, les auteurs ont dans un premier temps testé les différents anticorps présents sur le marché pour leur spécificité. Sur 8 des anticorps "spécifiques" de VEGF-R2 seul un anticorps (!!!) a été retenu comme "réellement" spécifique. Sur les 4 anticorps disponibles pour le VEGF-R3 seuls 2 anticorps étaient suffisamment spécifiques. Ces constatations expliquent les grandes variations de localisation de ces récepteurs observées d'une étude à l'autre, alimentant ainsi la controverse. Smith *et al.* ont ensuite analysé l'expression de VEGF-R2 et -3 dans des modèles de xénotransplante de tumeurs humaines chez des souris immunodéprimées. Dans ces modèles l'expression des récepteurs du VEGF était limitée à l'endothélium murin.

L'analyse des échantillons de tissu tumoral et de tissu normal montre que VEGF-R2 et -3 ne sont exprimés que sur les vaisseaux dans les échantillons d'origine tumorale comme dans les échantillons de tissu normal. Le niveau d'ex-

pression était significativement plus élevé dans les échantillons d'origine tumorale que dans les tissus normaux appariés où l'expression de VEGF-R2 et -3 est globalement faible. Les cellules tumorales n'exprimaient les récepteurs du VEGF sur aucun des échantillons tumoraux analysés, ce qui indique que les médicaments ciblant le(s) couple(s) VEGF/VEGF-R agissent probablement en inhibant effectivement l'angiogenèse et en détruisant les néovaisseaux. A noter que VEGF-R2 et -3 étaient également absents des cellules tumorales d'origine rénale.

Ces données sont en accord avec un article publié dans *Cancer Research* en février 2010, montrant que le sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase ciblant essentiellement VEGF-R1, -2, -3, PDGFR, KIT, FLT3) agit principalement sur l'endothélium des tumeurs rénales, et non sur les cellules tumorales elles-mêmes, bien que celles-ci expriment le VEGF-R1 et le VEGF (possibilité d'une boucle autocrine) [2].

Bien sûr, la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du VEGF ont en fait de nombreuses cibles membranaires et/ou intracellulaires ; ces études ne résolvent donc pas complètement le problème des cibles réelles de ces traitements « ciblés ». Il est notamment possible, voire probable, que les cibles varient d'une pathologie à l'autre. L'identification correcte de la cible est le premier pas vers l'identification de facteurs prédictifs qui permettront de mieux cibler les populations de patients qui bénéficieront le plus de ces traitements.

Références

1. Smith NR, *et al.* *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 3548-61.
2. Huang D, *et al.* *Cancer Res* 2010 ; 70 : 1053-62.