



VEGF : 20^e anniversaire

De la découverte
aux apports thérapeutiques



Harold F. Dvorak

Doctor Dvorak is Distinguished Mallinckrodt Professor of Pathology at the Harvard Medical School and served as Chair of Pathology at Harvard's Beth Israel Deaconess Medical Center for more than 27 years, before stepping down in 2005. He is the founding director of the Center for Vascular Biology Research at Beth Israel Deaconess.

Dr Dvorak is best known for the discovery of vascular permeability factor or VPF (now more commonly referred to as VPF/VEGF or VEGF-A), a molecule that he first described in 1979, and, with Donald Senger, purified and characterized in 1983. Dvorak and colleagues subsequently found that VPF/VEGF was overexpressed by nearly all malignant tumors and was responsible for the characteristic hyperpermeability of tumor blood vessels that leads to tumor ascites and to the increased interstitial pressure in solid tumors. By inducing increased permeability, VPF/VEGF initiates a cascade of events that results in leakage of plasma into tissues, clotting, exposure of tissues to serum, and deposition of a fibrin gel provisional stroma. He showed that VPF/VEGF is similarly overexpressed in healing wounds and chronic inflammatory diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, and delayed hypersensitivity. In all of these entities, as in tumors, fibrin provides a proangiogenic, provisional stroma that promotes the formation of mature, vascularized connective tissue. Together these findings suggested that tumors preempt the wound healing mechanism to induce stroma, and behave as "wounds that do not heal". More recently, he has used an adenoviral vector expressing VEGF-A to generate an angiogenic response that closely mimics that induced by tumors. Using this approach, he has classified tumor blood vessels into at least 6 distinct types and has discovered new molecules expressed by different tumor surrogate vessels that may have potential as future therapeutic targets.

Dr Dvorak has published more than 200 original papers. He has trained and/or mentored numerous post-doctoral fellows and junior faculty and is the recipient of a number of awards.

Docteur Dvorak, en quoi l'aventure de la découverte du VEGF vous semble-t-elle exemplaire ?

Cette découverte est exemplaire pour plusieurs raisons. Premièrement, elle a permis d'identifier le facteur le plus important de l'angiogenèse tumorale, le VEGF, et d'ouvrir ainsi de très nombreuses opportunités pour explorer cette molécule clé et les étapes des mécanismes et des voies de signalisation par lesquels il génère des nouveaux vaisseaux sanguins. Deuxièmement, cette découverte a permis de produire des anticorps contre le VEGF et établir ainsi la preuve du principe selon lequel l'anti-angiogenèse pourrait être efficace dans les stratégies thérapeutiques anticancéreuses, d'abord chez la souris puis, et ceci est bien plus enthousiasmant, chez les patients cancéreux [1]. Ces observations ont pu ainsi valider l'hypothèse originelle mise en avant par Judah Folkman en 1971 [2]. Troisièmement, cette découverte est particulièrement élégante parce qu'elle a apporté une explication à plusieurs des différences fonctionnelles qui distinguent les néovaisseaux tumoraux des vaisseaux sanguins normaux, et notamment l'augmentation de la perméabilité vasculaire [3-5] et l'augmentation de la prolifération des cellules endothéliales et de leur migration [6, 7]. Les deux équipes qui ont découvert le VEGF (ou le VPF comme il a été décrit initialement) ont d'ailleurs utilisé ces propriétés différentes pour le purifier et le caractériser. Quatrièmement, la découverte du VEGF a conduit à la démonstration que ce facteur n'était pas simplement un facteur clé pour l'angiogenèse tumorale, mais était également impliqué dans d'autres types d'angiogenèses pathologiques, par exemple celle retrouvée dans la cicatrisation tissulaire et dans les maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, l'immunité cellulaire et le psoriasis. Ainsi ces travaux démontrent que les tumeurs, plutôt que d'inventer quelque chose de nouveau et d'original, prennent simplement avantage de systèmes pré-existants dans le corps, systèmes déjà en place pour initier

la réparation tissulaire. Les tumeurs détournent ces systèmes pour leurs propres intérêts destructeurs. Ainsi dans un certain sens, les tumeurs peuvent être considérées comme « des blessures qui ne cicatrisent pas » [5]. Enfin, la découverte du VEGF a également de nombreuses ramifications pour le développement de nouveaux traitements d'autres maladies dans lesquelles le problème n'est pas un excès d'angiogenèse, comme avec les tumeurs, mais dans lesquelles l'angiogenèse est insuffisante ou beaucoup trop retardée. Les exemples en sont l'infarctus du myocarde, les attaques cérébrales et les ulcères chroniques de jambes. Dans ces maladies importantes, il serait hautement souhaitable d'accélérer la cicatrisation tissulaire ou de l'initier si elle est déficiente.

Quels sont les grands défis du développement thérapeutique des anti-angiogéniques ?

Un défi majeur est d'élaborer des médicaments anti-angiogéniques capables de cibler la fraction la plus large possible de néovaisseaux tumoraux. Les stratégies anti-VEGF aussi bien que celles dirigées contre les récepteurs du VEGF, n'attaquent apparemment que les vaisseaux sanguins qui sont dépendants du VEGF exogène (c'est-à-dire celui produit par les tumeurs). Les études conduites chez la souris ont montré que les néovaisseaux sanguins initialement induits par la tumeur sont particulièrement susceptibles aux thérapies anti-VEGF ; cependant, au bout d'un certain temps ces néovaisseaux deviennent matures et perdent leur dépendance au VEGF. Ce point a d'importantes applications pour le traitement des cancers humains. En effet les tumeurs humaines sont en fait présentes dans l'organisme depuis des mois voire des années avant d'être détectées. En conséquence, beaucoup de leurs vaisseaux ont eu le temps d'acquiescer une indépendance du VEGF exogène et ainsi perdre leur susceptibilité aux thérapies anti-VEGF [8, 9]. Pour attaquer ces vaisseaux VEGF-indépendant, il serait

nécessaire de trouver de nouvelles molécules ciblant ces cellules endothéliales particulières.

Il y a aussi de nombreux autres défis. Tout d'abord, il est devenu clair que les récepteurs du VEGF ne sont pas limités aux vaisseaux tumoraux mais peuvent aussi être présents, même si c'est en moindre quantité, sur l'endothélium vasculaire normal. Les thérapeutiques anti-VEGF pourraient donc présenter potentiellement un risque de toxicité sur la vasculature normale et, de ce fait, les traitements prolongés requièrent une surveillance. D'un autre côté, les récepteurs du VEGF sont aussi exprimés sur certaines cellules tumorales et le VEGF-R1 est fortement exprimé sur certaines cellules inflammatoires (monocytes). Ceci offre donc des opportunités potentielles pour cibler des cellules non vasculaires qui sont aussi présentes dans la tumeur. Il reste à déterminer dans quelles proportions des médicaments comme le bevacizumab exercent leurs effets thérapeutiques sur les néovaisseaux tumoraux ou en attaquant les cellules tumorales ou les cellules inflammatoires dans le stroma de la tumeur.

Quelles évolutions pourraient connaître les schémas thérapeutiques en termes de combinaison, de régime d'administration, de durée ?

Actuellement nous venons juste de commencer à apprendre comment utiliser les thérapies anti-angiogéniques dont nous disposons, en combinaison avec les thérapies conventionnelles comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Rappelons-nous qu'il a fallu de nombreuses années pour apprendre comment utiliser au mieux et de façon optimale ces thérapeutiques conventionnelles, et cette longue phase d'apprentissage n'est d'ailleurs pas terminée. Il n'y a donc aucune raison d'espérer de faire beaucoup mieux avec les thérapies anti-angiogéniques sans de nombreux essais et erreurs. Par ailleurs, il y a tout un lot d'inconnues. Avec la chimiothérapie par exemple, nous recherchons la plus forte dose qui n'entraîne pas de

toxicité inacceptable, c'est la dose maximale tolérable. Cependant les règles pour optimiser une thérapie anti-angiogénique peuvent être très différentes. En outre, jusqu'à présent les premiers essais des thérapies anti-angiogéniques ont porté sur des malades particulièrement sévères avec une maladie très avancée qui avaient déjà reçu de nombreux médicaments au cours de nombreuses lignes de traitements. Nous devons apprendre maintenant comment mieux utiliser les thérapies anti-angiogéniques chez les patients qui sont à un stade précoce de leur maladie pour savoir si les médicaments anti-angiogéniques pourraient être beaucoup plus efficaces. Les médicaments anti-angiogéniques peuvent-ils ou pourraient-ils être utilisés comme première ligne de traitement avant tout autre stratégie thérapeutique à savoir chirurgie, radiothérapie ou même chimiothérapie ? Ou encore, ces autres stratégies thérapeutiques pourraient-elles précéder la thérapie anti-angiogénique ? Pour aller de l'avant, il serait souhaitable d'avoir un médicament anti-angiogénique non injectable, de préférence sous forme de comprimés par voie orale, qui pourrait être pris par le patient chez lui plutôt que requérant une voie parentérale. Un autre problème est celui du coût, ce coût, variable d'un pays à l'autre, pose la question du financement du progrès thérapeutique. Réduire le coût pourrait donc devenir un enjeu majeur pour rendre ces thérapeutiques accessibles au plus grand nombre de patients atteints de cancers. Ensuite se pose la question du VEGF, bien qu'il soit certainement le facteur angiogénique tumoral le plus important, il n'est pas le seul facteur qui peut entraîner le développement de néovaisseaux sanguins. D'autres molécules comme le *basic fibroblast growth factor* (bFGF), le *platelet derived growth factor* (PDGF), les angiopoïétines, l'IL-8 et le VEGF-C, pour ne citer que quelques-uns d'entre eux, peuvent aussi être importants dans l'initiation de la croissance de néovaisseaux sanguins ; et ces différentes molécules peuvent devenir particulièrement déterminantes quand le VEGF a été neutralisé. Il est donc possible que ces molécules et peut-être d'autres, ainsi que des facteurs de croissance encore

inconnus, nécessiteront d'être ciblés pour rendre une stratégie anti-angiogénique la plus efficace et la plus complète possible.

Quels espoirs ont-ils comblés pour les patients ?

Jusqu'à l'introduction récente des stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques, il y avait seulement trois approches thérapeutiques dans le cancer : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'anti-angiogenèse offre donc une 4^e option, entièrement nouvelle, une nouvelle étape importante vient donc d'être franchie dans la lutte contre les cancers. Cette option représente une avancée majeure en raison de sa spécificité et de son potentiel. Contrairement à la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, qui sont relativement non spécifiques, les thérapies anti-VEGF ciblent une seule molécule ; utili-

sées de façon optimale elles pourraient offrir une fenêtre thérapeutique plus large que les autres traitements qui peuvent induire tout autant de lésions sur des tissus normaux importants que sur les cancers. Par ailleurs, on peut espérer que les prochaines générations de médicaments anti-angiogéniques puissent avoir encore une plus grande spécificité : cibler des molécules qui sont uniques aux vaisseaux sanguins tumoraux.

Traduction de Gérard Tobelem

Références

1. Willett CG, et al. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-7.
2. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
3. Dvorak HF, et al. *J Immunol* 1979 ; 122 : 166-74.
4. Senger DR, et al. *Science* 1983 ; 219 : 983-5.
5. Dvorak HF, et al. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1650-9.
6. Leung DW, et al. *Science* 1989 ; 246 : 1306-9.
7. Keck PJ, et al. *Science* 1989 ; 246 : 1309-12.
8. Nagy J, et al. *Br J Cancer* 2009 ; in press.
9. Nagy JA, et al. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2007 ; 2 : 251-75.

