

# VEGF

La lettre de l'angiogénèse

**Actu**  
Revue trimestrielle

N° 14  
Mars 2009

---

## VEGF : 20<sup>e</sup> anniversaire

---

De la découverte  
aux apports thérapeutiques

---

Paris 27-28 mars 2009





## VEGF : 20<sup>e</sup> anniversaire

De la découverte  
aux apports thérapeutiques



**Napoleone Ferrara**

**D**r Ferrara obtained his MD degree from the University of Catania Medical School in Italy in 1981. He joined Genentech Inc in 1988 after doing his post-doctoral research at the University of California at San Francisco. At present, he is the Genentech Fellow in the Genentech Research Organization. Dr Ferrara's main research interests are the biology of angiogenesis and the identification of its key regulators.

In 1989 Dr Ferrara and his colleagues reported the identification, isolation and molecular cloning of vascular endothelial growth factor (VEGF). This work enabled major advances in the understanding of normal and abnormal growth of blood vessels. Dr Ferrara's laboratory extensively investigated the molecular and biological characteristics of VEGF, contributing significantly to the widely accepted view that VEGF is a key regulator of blood vessel growth. In 1993 he reported that anti-VEGF monoclonal antibodies suppress tumor growth in mouse models. These studies eventually led to the development of bevacizumab, the first anti-angiogenic agent to be approved by the FDA for cancer therapy. Dr Ferrara and collaborators also investigated the role of VEGF in intraocular neovascular syndromes, resulting in the clinical development of ranibizumab, which was FDA-approved for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Dr Ferrara's laboratory is presently investigating the mechanisms of resistance to anti-VEGF therapies and the role of stroma in tumor angiogenesis.

Dr Ferrara is a highly cited investigator (ISI) and authored over 260 scientific publications. He is also the recipient of numerous awards including the American-Italian Cancer Foundation Prize, the AACR Bruce F. Cain Memorial Award, the Lefoulon-Delalande-Institut de France Prize, the Passano Award, the General Motors Cancer Research Award, the ASCO Science of Oncology Award and the Macula Society Arnall Patz Award. Since 2006 Dr Ferrara is a member of the National Academy of Sciences, USA.

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

Avoir eu l'opportunité de suivre toute l'évolution d'une observation scientifique de recherche fondamentale, de son début à sa concrétisation en avancées médicales majeures, fut particulièrement gratifiant [1]. L'histoire du VEGF est également une très bonne illustration des difficultés associées aux découvertes faites pendant l'ère pré-génomique quand peu de gènes étaient alors connus et quand les outils de la génomique et de la protéomique qui aujourd'hui facilitent tant la recherche, n'étaient pas encore disponibles.

L'hypothèse selon laquelle les cellules tumorales pouvaient produire des facteurs de croissance angiogéniques pré-existait en fait depuis les années 1930, et en 1971 Judah Folkman proposa que l'anti-angiogénèse pourrait être une stratégie pour traiter les cancers humains [2]. Cependant l'identification et l'isolement de facteurs angiogéniques s'avéraient particulièrement difficiles. Après l'identification d'une forme biologiquement active à partir d'un extrait de tissu ou de surnageant de cultures cellulaires, la protéine responsable de l'activité devait être purifiée dans un état proche de l'homogénéité, un véritable tour de force qui pouvait requérir plusieurs années ! L'objectif majeur était d'obtenir des quantités suffisantes de protéines hautement purifiées pour déterminer sa séquence partielle en acides aminés, afin de rendre possible la constitution de sondes adéquates pour le clonage de cDNA, et produire ainsi les outils potentiels de base pour permettre d'avancer dans la connaissance du facteur d'intérêt.

En 1983, Dvorak et ses collègues rapportèrent l'identification dans les surnageants de lignées cellulaires tumorales de cobaye, d'un facteur de perméabilité, le facteur de perméabilité vasculaire (VPF), protéine qui induisait une fuite vasculaire [3]. Cependant, l'absence de séquence en acides aminés n'a pas permis le clonage cDNA de ce facteur pour établir son identité. Ainsi seuls des progrès limités dans l'élucidation du

rôle du VPF ont pu être possibles durant les quelques années qui ont suivi.

En 1989, nous avons identifié un facteur mitogène pour les cellules endothéliales à partir de cellules hypophysaires que nous avons appelé *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [4]. Nous avons été chanceux d'isoler et de séquencer le VEGF et ensuite de cloner les cDNA codant pour trois isoformes (VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189) [5]. Un groupe travaillant à la compagnie Monsanto qui avait poursuivi le travail de Dvorak, a pu à son tour isoler et cloner le VPF [6]. De façon surprenante, VEGF et VPF se sont révélés être la même molécule.

La découverte du VEGF était importante parce qu'elle apportait une réponse fondamentale aux questions sur le développement normal des vaisseaux sanguins qui était resté sans explication pendant des décennies [7, 8]. En même temps, cette découverte ouvrait des voies immenses de nouvelles thérapeutiques dans le cancer et dans d'autres maladies en offrant une nouvelle cible moléculaire bien définie [9].

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

Il est difficile de généraliser parce que le terme « anti-angiogénèse » englobe diverses entités moléculaires avec des mécanismes d'actions très largement différents. Certains agents ciblent une molécule spécifique alors que d'autres interagissent avec tout un spectre de cibles. Les enjeux peuvent donc varier d'un cas à l'autre. Cependant on peut dire que le problème commun aux développements de tous les agents anti-angiogéniques réside dans l'absence de biomarqueurs prédictifs.

Présentement, il n'est pas possible de déterminer quels patients pourront au mieux bénéficier de ce traitement. On peut aisément imaginer que le bénéfice pourrait être plus grand dès lors que des marqueurs prédictifs auront été identifiés.

Un point non encore résolu réside dans la question de savoir combien de temps le traitement doit être administré pour une efficacité maximale chez les malades. Dans les tumeurs expérimentales, les agents anti-angiogéniques doivent être administrés de façon continue pour atteindre une efficacité antitumorale maximale. Les questions de sécurité sont également une question importante. A ce propos, un véritable défi réside dans le fait que de nombreux effets secondaires associés aux thérapeutiques anti-angiogéniques chez l'homme n'ont pas été initialement détectés dans les modèles expérimentaux, ce qui souligne l'importance d'études cliniques rigoureuses conduites chez les malades.

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

Un objectif clé est de pouvoir augmenter l'activité des régimes actuels d'administration de traitements anti-angiogéniques. Beaucoup de laboratoires, dont les nôtres, sont engagés dans l'élucidation des mécanismes selon lesquels des tumeurs peuvent être réfractaires ou résistantes aux thérapeutiques anti-angiogéniques telles que les anti-VEGF. Ce travail a conduit à bien définir les cibles moléculaires et cellulaires, au moins dans des modèles expérimentaux. Nous avons découvert que les cellules myéloïdes qui infiltrent la tumeur peuvent médier la résistance aux anti-VEGF [10] et dans le développement de ces études nous avons identifié une nouvelle voie angiogénique qui pourrait être restreinte aux cellules myéloïdes [11]. D'autres types cellulaires dans le micro-environnement tumoral, tels que les fibroblastes, peuvent être une source de facteurs angiogéniques alternatifs pouvant conférer une résistance aux anti-angiogéniques [12].

Des travaux supplémentaires sont encore nécessaires pour déterminer si ces observations sont extrapolables en clinique humaine. Il est de plus en plus clair que les traitements de cancers avancés feront appel à des combinaisons thérapeutiques. L'anti-angiogénèse ne sera pas une exception à ce paradigme. Etablir des combinaisons et des régimes d'administration optimisés, dépendront en premier chef d'études de recherche clinique rigoureuses et très complètes, et il n'est pas aisé de faire des prédictions sur la base d'expériences animales.

### **Quels espoirs ont-ils comblés pour les patients ?**

Alors que nous ne disposons pas encore de possibilités de guérison pour les cancers avancés, nous avons pu apporter des bénéfices significatifs, y compris dans de nombreux cas d'allongement de la survie, à des milliers et des milliers de patients affectés par une maladie maligne [13]. Ces premiers résultats bénéfiques stimulent et inspirent pour faire encore bien davantage.

*Traduction de Gérard Tobelem*

### **Références**

1. Ferrara N. *Thromb Vasc Biol* ; Ahead of print on Jan 22, 2009.
2. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
3. Senger DR, et al. *Science* 1983 ; 219 : 983-5.
4. Ferrara N, Henzel WJ. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 161 : 851-8.
5. Leung DW, et al. *Science* 1989 ; 246 : 1306-9.
6. Keck PJ, et al. *Science* 1989 ; 246 : 1309-12.
7. Ferrara N, et al. *Nature* 1996 ; 380 : 439-42.
8. Carmeliet P, et al. *Nature* 1996 ; 380 : 435-9.
9. Kim KJ, et al. *Nature* 1993 ; 362 : 841-4.
10. Shojaei F, et al. *Nat Biotechnol* 2007 ; 25 : 911-20.
11. Shojaei F, et al. *Nature* 2007 ; 450 : 825-31.
12. Crawford Y, et al. *Cancer Cell* 2009 ; sous presse.
13. Ferrara N, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 391-400.