

VEGF & MET : *it takes two to tango, but choose your partner!*

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@igr.fr>

Référence : Lu KV, *et al.* VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET/VEGFR2 complex. *Cancer Cell* 2012 ; 22 : 21-35.

Le contexte

On a rapporté récemment dans cette rubrique des résultats obtenus sur un modèle de tumeur très vascularisée (tumeur neuro-endocrine pancréatique), montrant que les anti-angiogéniques peuvent majorer l'hypoxie tumorale, grâce à la raréfaction vasculaire induite par l'inhibition du VEGF [1]. Cette hypoxie augmente l'expression tumorale de MET, et partant l'agressivité tumorale et le risque de progression métastatique. On voit donc l'intérêt de bloquer simultanément les voies de l'angiogenèse et HGF/MET, par exemple avec le cabozantinib (XL184), inhibiteur de tyrosine kinase oral ciblant MET et VEGF-R2, dont les premiers résultats précliniques et cliniques sont très prometteurs (voir *VEGF Actu* n° 27).

Voici une nouvelle étude sur un autre modèle de tumeur hypervascularisée exprimant des niveaux élevés de VEGF : le glioblastome [2]. Le bévacizumab y a logiquement montré une certaine efficacité, conduisant à son approbation accélérée par la FDA en 2009. Las : la progression tumorale est inéluctable et se présente sous au moins deux aspects radiographiques différents, représentant des mécanismes distincts d'échappement : 1) une progression localisée avec des aspects de revascularisation (prise de contraste accrue en IRM) (70 % des cas) ; 2) une progression plus infiltrante et extensive, sans prise de contraste en IRM (30 % des cas). Les auteurs avaient montré antérieurement qu'un tel phénotype invasif, dans lequel les cellules tumorales migrent en profondeur dans le parenchyme cérébral le long des vaisseaux sanguins, peut être reproduit expérimentalement par inactivation (*knock out* [KO]) génétique (de HIF-1 α ou de

VEGF) [3-5] ou par inhibition pharmacologique de l'angiogenèse [6]. En outre, ils avaient montré que le VEGF diminue *in vitro* l'activité chimiotactique des cellules de glioblastome pour l'HGF [4]. Comme l'inhibition du VEGF est le dénominateur commun des différents modèles de KO génétique et des traitements pharmacologiques décrits ci-dessus [3-6], les auteurs ont cherché à savoir si le VEGF agit dans le glioblastome comme un « interrupteur » de l'invasion tumorale *via* MET.

L'étude

Les auteurs montrent tout d'abord que les taux de VEGF intra-tumoral sont inversement corrélés avec l'activation de MET et l'invasion tumorale. En effet, les tumeurs sont non angiogéniques et très invasives en cas de KO génétique du VEGF, avec des amas de cellules tumorales diffusant profondément dans le parenchyme cérébral le long des vais-

seaux sanguins ; la forme phosphorylée (activée) de MET y est particulièrement abondante – tout comme chez 7 des 10 patients rechutant après traitement par bévacizumab (figure 1).

Les auteurs montrent ensuite que le VEGF entrave l'invasion tumorale en inhibant l'activation de MET par l'HGF, son ligand naturel. Comment le VEGF bloque-t-il la signalisation HGF/MET et la motilité cellulaire tumorale ? *Via* le VEGF-R2. En effet, si les cellules murines et humaines de glioblastome expriment VEGF-R1 et VEGF-R2, seul un anticorps anti-VEGF-R2 (DC101), mais pas un anti-VEGF-R1 (MF1), abolit l'inhibition de l'activation de MET par le VEGF (figure 2). Les récepteurs VEGF-R2 et MET s'associent en fait physiquement l'un à l'autre, et le VEGF favorise le recrutement de la tyrosine phosphatase PTP1B sur l'hétérodimère VEGF-R2/MET, ce qui facilite la déphosphorylation (inactivatrice) de MET.

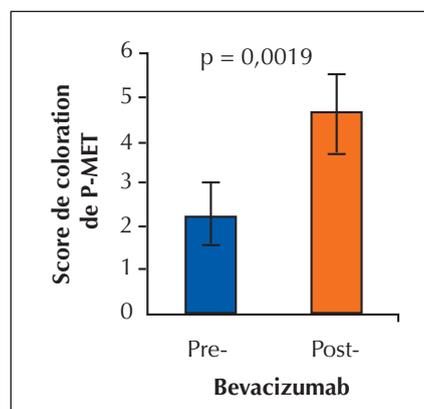


Figure 1. Expression tumorale de MET phosphorylé.

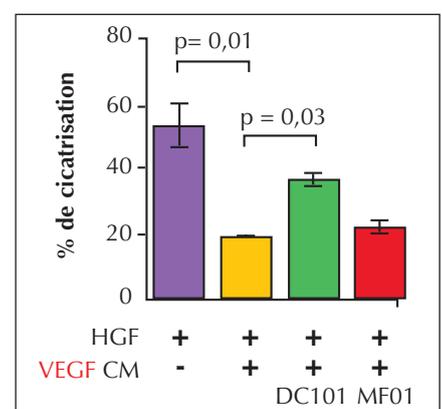


Figure 2. Invasivité tumorale : inhibition de VEGF-R1 et -2.

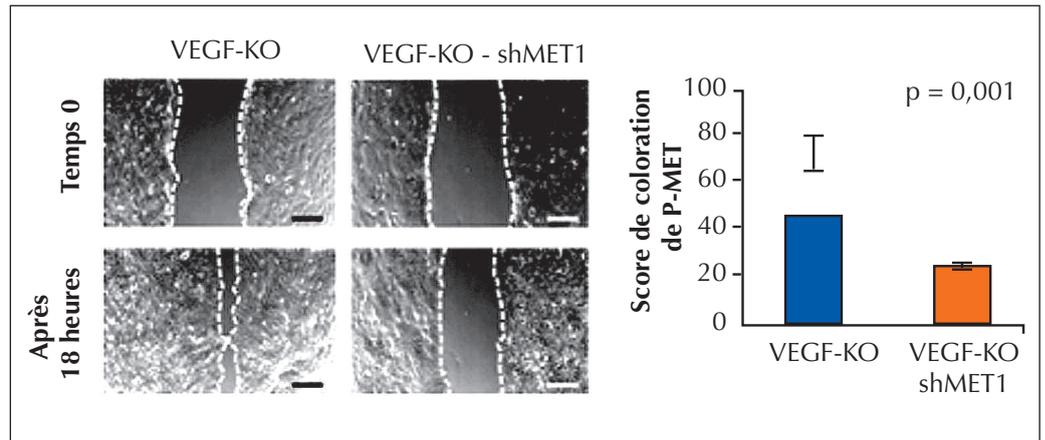


Figure 3. Invasivité tumorale : inhibition de MET.

Si la signalisation HGF/MET est bien un médiateur-clé de la migration et de l'invasion des cellules de glioblastome, alors l'inhibition de MET devrait supprimer l'invasion tumorale provoquée par le *knock out* du VEGF. Les auteurs montrent que l'inhibition (*knock down*) à 85 % de l'expression de MET dans des cellules VEGF KO grâce à un shRNA (VEGF-KO-shMET1) diminue considérablement la motilité et la prolifération cellulaire tumorale *in vitro* et *in vivo* (figure 3), avec pour conséquence un triplement de la survie des souris comparativement à celle des souris VEGF *wild-type* (figure 4). À noter qu'avec un autre shRNA (VEGF-KO-shMET2) moins puissant (*knock down*

de MET à 60 % seulement), des cellules tumorales MET-positives finissent par émerger au fil du temps, conduisant à un échappement tumoral invasif et à un moindre bénéfice de survie comparé aux souris témoins. Ces résultats soulignent le rôle crucial de MET dans l'invasion tumorale au cours du glioblastome.

La signalisation HGF/MET induit un phénotype mésenchymateux, plus agressif, des cellules de glioblastome, rappelant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) des cellules épithéliales. De fait, les cellules VEGF-KO sur-expriment progressivement des marqueurs de TEM (Snail, N-cadhérine) et répri-

ment la T-cadhérine dans les 24 heures qui suivent la stimulation HGF. Ces effets sont dépendants de MET, puisque les cellules VEGF-KO-shMET1 stimulées par HGF sont incapables d'induire Snail et la N-cadhérine ou de réprimer la T-cadhérine. L'activation de MET induite par l'inhibition de VEGF (par exemple avec l'anticorps anti-VEGF B20 ou le sunitinib) induit un phénotype mésenchymateux plus agressif, avec invasion cellulaire accrue à la périphérie des tumeurs. Ces cellules invasives sont fortement positives pour la forme activée (phosphorylée) de MET et pour la N-cadhérine mais ont une expression faible de la T-cadhérine.

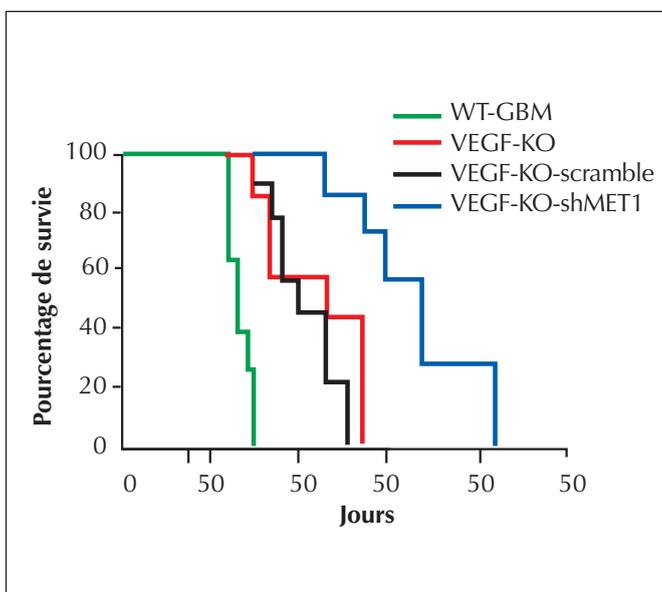


Figure 4. Inhibition de MET *in vivo*.

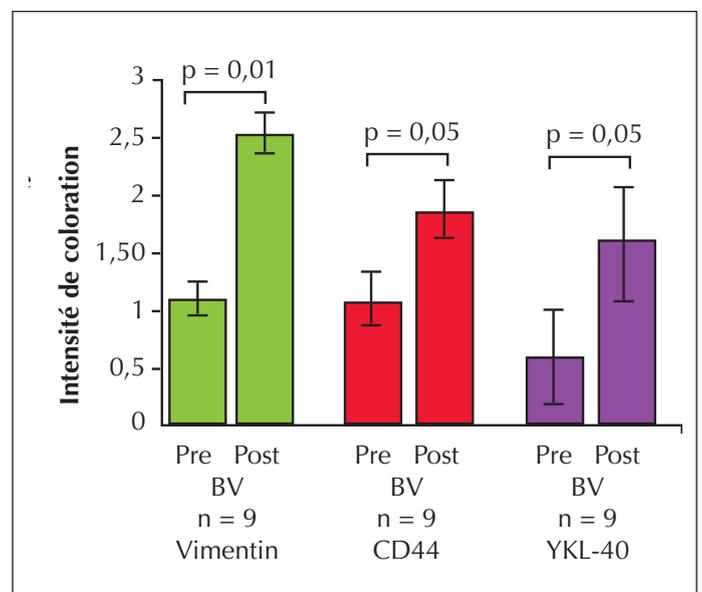


Figure 5. Marqueurs mésenchymateux avant et après bévacizumab.

Enfin, les cellules de glioblastome humain résistant au bévacizumab ont une activation accrue de MET et une expression plus élevée de marqueurs mésenchymateux (N-cadhérine, vimentine, CD44, YKL-40) après bévacizumab comparativement à leur expression avant traitement (figure 5).

Discussion

Les auteurs ont donc identifié une boucle autocrine VEGF/VEGF-R2 dans les cellules de glioblastome qui affecte négativement l'activité MET grâce au recrutement de la phosphatase PTP1B sur un hétérodimère VEGF-R2/MET. L'augmentation de l'expression de MET n'est donc pas liée ici à l'hypoxie tumorale via HIF-1 α comme dans certaines cellules tumorales, y compris de glioblastome [7, 8] : de fait, l'activité de MET a été trouvée principalement à la périphérie des tumeurs invasives, plutôt qu'en leur

centre, où la teneur en oxygène est la plus faible.

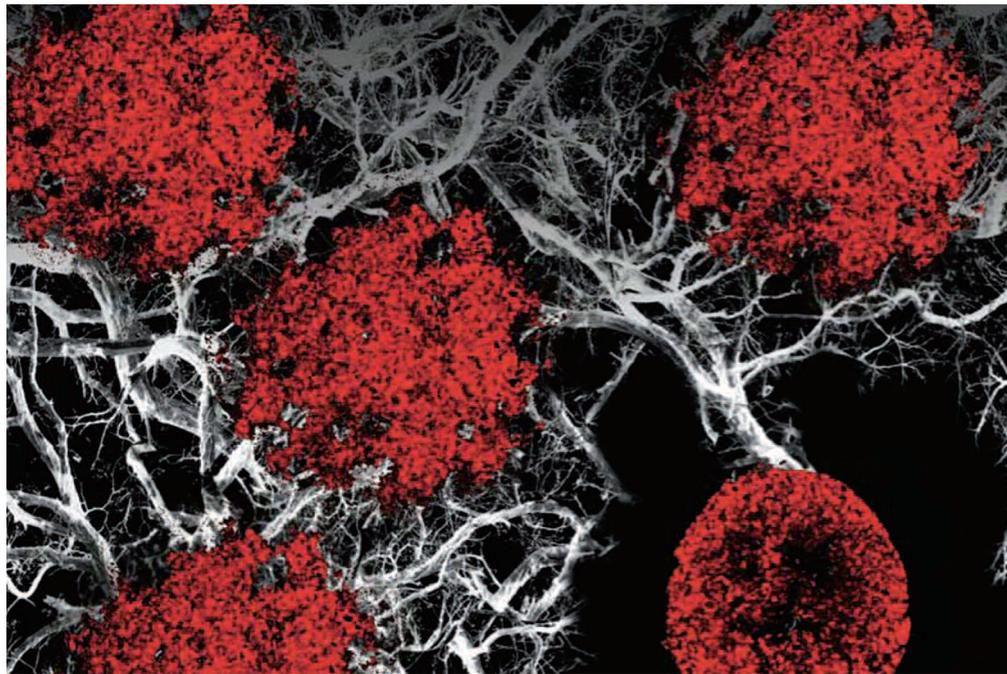
Les résultats de cette étude suggèrent que l'on pourrait être en mesure de sélectionner les patients porteurs d'un glioblastome à haut risque de récurrence invasive, en cours de traitement par le bévacizumab, en évaluant l'expression tumorale de MET et VEGF-R2. Les patients avec glioblastome positif à la fois pour MET et VEGF-R2 pourraient ainsi bénéficier d'un traitement bloquant simultanément les signalisations VEGF et HGF. Cette inhibition combinée de VEGF et MET pourrait également être utile dans d'autres types de cancer comme cela a été récemment montré [1]. Enfin, bien que la voie HGF/MET joue un rôle majeur dans la promotion de l'invasion, il est probable que d'autres voies de signalisation soient également impliquées dans l'invasion tumorale au cours du traitement anti-VEGF de glioblastomes ou induites lorsque

MET est bloqué. Il sera important d'évaluer si ces voies sont également liées au VEGF.

Liens d'intérêts : Amgen et Roche (essais cliniques et interventions ponctuelles).

Références

1. Sennino B, et al. *Cancer Discovery* 2012 ; 2 : 270-87.
2. Lu KV, et al. *Cancer Cell* 2012 ; 22 : 21-35.
3. Blouw B, et al. *Cancer Cell* 2003 ; 4 : 133-46.
4. Du R, et al. *Cancer Cell* 2008 ; 13 : 206-20.
5. Du R, et al. *Neuro-oncol* 2008 ; 10 : 254-64.
6. Paez-Ribes M, et al. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220-31.
7. Eckerich C, et al. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 276-83.
8. Pennacchietti S, et al. *Cancer Cell* 2003 ; 3 : 347-61.



Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert
• **Comité de rédaction :** Eric Dansin, Gaël Deplanque, Anne Floquet, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry
• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale
4 numéros par an, Tarif France 40 € Autres tarifs : contacts@jle.com

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau
Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336.
Dépôt légal : à parution.

© John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours

Photo de couverture : False-colored scanning electron microscopy image of innate immune cells in mouse liver.
© Gilles Vanwallegem, Daniel Monteyne, Etienne Pays, and David Pérez-Morga, Laboratory of Molecular Parasitology and Center for Microscopy and Molecular Imaging (CMMI), Université Libre de Bruxelles, Gosselies, Belgium