

Pro-angiogéniques : de nouveaux alliés de la chimiothérapie ?

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@gustaveroussy.fr>

Mots clefs : Pro-angiogéniques, agents vasculoclastiques, cilengitide, verapamil, vasodilatation, efficacité chimiothérapie.

Le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, ou angiogenèse, est l'une des « signatures » du cancer. La pléthore de molécules pro-angiogéniques produites par les cellules tumorales et le stroma tumoral induit l'angiogenèse, le remodelage vasculaire et le recrutement de cellules lymphoïdes, myéloïdes et de progéniteurs endothéliaux. Les vaisseaux tumoraux diffèrent sensiblement des vaisseaux normaux ; ils sont une voie essentielle pour la diffusion métastatique et sont indispensables aux échanges de nutriments et de métabolites entre la tumeur et l'organisme. Le concept de traitement anticancéreux par le ciblage des vaisseaux tumoraux, proposé au début des années 1970, a conduit au développement de nombreux médicaments, inhibant spécifiquement notamment le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)-A, molécule pro-angiogénique-clé dans l'oncogenèse.

Au cours des traitements anti-angiogéniques, une « fenêtre de tir » transitoire se produit lorsque le traitement rééquilibre les signaux pro- et anti-angiogéniques de sorte que les vaisseaux tumoraux deviennent plus « naturels », avec un flux sanguin amélioré dans les régions tumorales préalablement mal perfusées ; ce processus est appelé normalisation vasculaire tumorale [1] (figure 1A). La délivrance de la chimiothérapie à la tumeur s'en trouve accrue au cours de cette courte période de temps, avec une meilleure absorption et une moindre toxicité [2]. Toutefois, cette normalisation vasculaire est inconstante et variable d'un patient à l'autre, et sa durée est temps- et dose-dépendante.

Les agents vasculoclastiques (*vascular-disrupting agents*, VDA) constituent une autre approche de ciblage vasculaire. Les VDA induisent la mort des cellules endo-

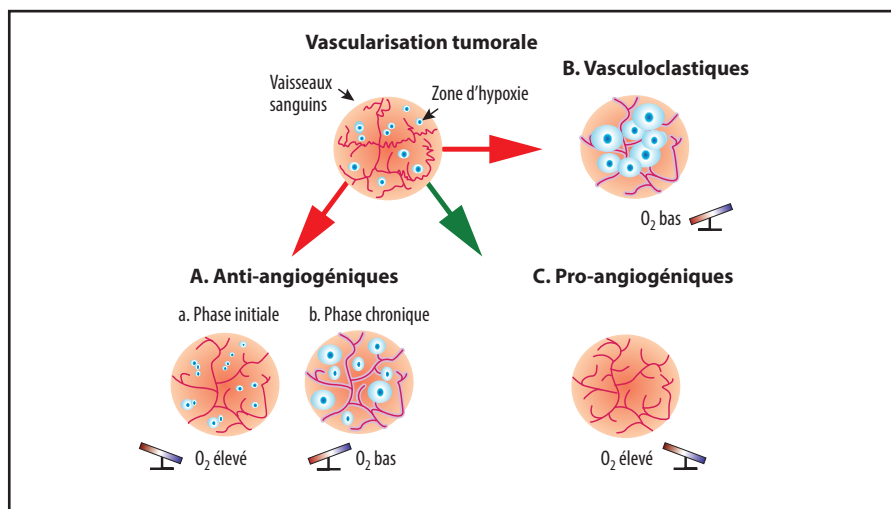


Figure 1. A. Les anti-angiogéniques ont été développés pour bloquer spécifiquement les effets des molécules pro-angiogéniques. **a)** Initialement, à la suite de l'élimination des molécules pro-angiogéniques, les vaisseaux tumoraux se « normalisent » avec augmentation du flux sanguin tumoral. **b)** Cependant, le blocage chronique des signaux pro-angiogéniques empêche la formation de néovaisseaux sanguins et peut conduire à une diminution du flux sanguin et à l'apparition de zones hypoxiques dans la tumeur.

B. Les agents vasculoclastiques (VDA) ciblent les cellules des vaisseaux sanguins existants, conduisant à la mort cellulaire. Ils perturbent la structure et la stabilité des vaisseaux sanguins et, finalement, diminuent le flux sanguin et créent des zones hypoxiques au sein de la tumeur. La nécrose est plus centrale et les vaisseaux sanguins issus des tissus normaux peuvent maintenir une zone richement vascularisée en périphérie de la tumeur. **C.** En revanche, l'approche pro-angiogénique promeut la formation de néovaisseaux sanguins, plus fonctionnels, améliorant le flux sanguin et réduisant l'hypoxie dans la tumeur.

théliales en perturbant leur cytosquelette et leur adhésion à la matrice et en activant localement la coagulation (figure 1B). Ainsi, les VDA entraînent un collapsus vasculaire et un sevrage brutal de la tumeur en oxygène et nutriments. Cependant, leur toxicité est une limite à leur développement clinique.

Plusieurs facteurs contribuent à l'émergence de résistances après traitement anti-angiogénique. Les molécules pro-angiogéniques sont libérées principalement par les cellules tumorales situées dans les zones hypoxiques au sein des tumeurs. Les néovaisseaux sanguins tumoraux forment une vasculature chaotique,

disjointe, dysfonctionnelle, très perméable, concourant à maintenir ou à accroître un environnement hypoxique intratumoral. Ainsi, les traitements anti-angiogéniques peuvent aboutir à une augmentation de l'hypoxie tumorale [3]. L'hypoxie tumorale est associée à un mauvais pronostic et à la résistance à la chimiothérapie. Elle favorise la sélection de cellules tumorales plus agressives, mieux adaptées pour survivre et proliférer dans des conditions de croissance pauvres en oxygène. En outre, les caractéristiques de la néo-vasculature diminuent la délivrance tumorale de la chimiothérapie.

Une nouvelle approche, qui pourrait de

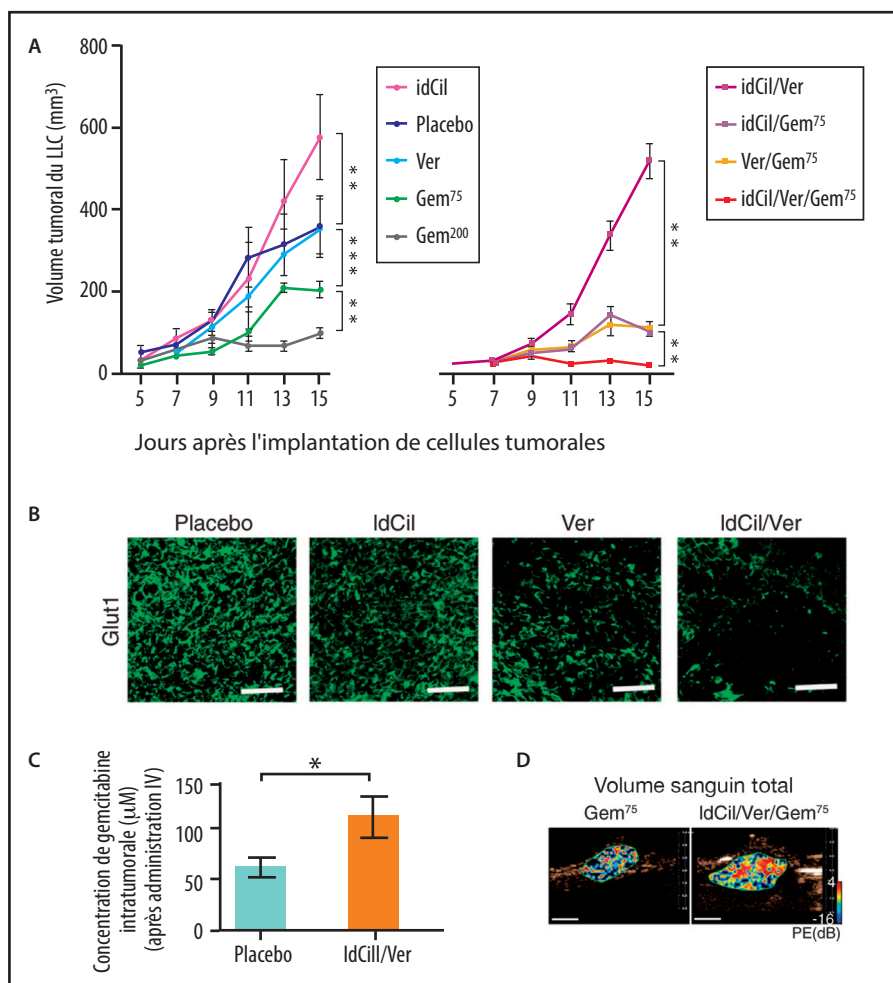


Figure 2. A. Croissance tumorale. **B.** Hypoxie tumorale. **C.** Concentration tumorale de gemcitabine. **D.** Perfusion tumorale (échodoppler). IdCil : cilengitide à faible dose. Ver : vérapamil. Gem : gemcitabine (la dose en mg/kg est figurée en exposant). LLC : modèle d'adénocarcinome bronchique. Glut1 : transporteur du glucose 1, marqueur d'hypoxie tissulaire.

fait régler la plupart de ces défis, est rapportée dans le numéro de janvier de la prestigieuse revue *Cancer Cell* [4]. Une équipe britannique a développé un traitement pro-angiogénique dans le but d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, radicalement distincte de celle du concept de la normalisation vasculaire par les traitements anti-angiogéniques (figure 1C). Les auteurs ont utilisé une combinaison à faible dose de cilengitide et de vérapamil, associée à une chimiothérapie par gemcitabine ou cisplatine pour traiter des adénocarcinomes du poumon ou du pancréas. Le cilengitide, un inhibiteur sélectif des intégrines αV , inhibe la voie de signalisation FAK/SRC/AKT et induit l'apoptose des cellules endothéliales. Le cilengitide

a été initialement développé comme un agent anti-angiogénique. Malheureusement, administré à haute dose, il a échoué dans les essais cliniques, notamment dans un essai de phase III de traitement du glioblastome ; cependant, les auteurs de la présente étude avaient montré antérieurement qu'à faible dose, le cilengitide a un effet pro-angiogénique [5]. Le vérapamil, un inhibiteur calcique utilisé de longue date dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor stable, produit une vasodilatation et augmente le débit sanguin tumoral par son effet relaxant sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, résultant en une augmentation de l'efficacité des agents chimiothérapeutiques tels que la gemcitabine.

Les auteurs ont évalué l'association cilengitide-vérapamil avec la gemcitabine dans des tumeurs sous-cutanées, dans des tumeurs établies après injection de cellules cancéreuses dans la veine caudale de souris, dans des tumeurs pancréatiques orthotopiques et enfin dans un modèle de cancer pancréatique spontané. Le flux sanguin tumoral a été étudié sous traitement par diverses méthodes biologiques et d'imagerie.

Les auteurs montrent ainsi que la co-administration de cilengitide et de vérapamil augmente l'angiogénèse tumorale, et que les vaisseaux néoformés sont plus fonctionnels et moins fenêtrés, contribuant ainsi à l'augmentation du flux sanguin tumoral. Cette stratégie de promotion vasculaire s'est révélée efficace tant dans les tumeurs mal vascularisées que dans les tumeurs bien vascularisées. De façon notable, le degré d'hypoxie tumorale a été réduit par la promotion vasculaire. La croissance et la progression tumorales ont été réduites, et ce même après l'arrêt du traitement, résultant en un allongement de la survie dans les modèles *in vivo* (figure 2). En outre, la délivrance et l'utilisation de la gemcitabine ont été améliorées, et ses effets indésirables réduits (figure 3). L'absorption cellulaire de la gemcitabine est régulée, on le sait, par les transporteurs ENT1, ENT2 et CNT3. La gemcitabine est ensuite métabolisée par des enzymes saturables telles que la désoxycytidine kinase (DCK). Les auteurs montrent que l'expression tumorale de ENT1 et ENT2 est diminuée en conditions hypoxiques, et significativement augmentée après traitement pro-angiogénique. L'expression de CNT3, qui conditionne le flux unidirectionnel de la gemcitabine dans les cellules, a également été augmentée après traitement par cilengitide. Cette augmentation de l'absorption de la gemcitabine par ENT1 et ENT2 et la diminution de son efflux via CNT3 a conduit à une augmentation de l'expression de DCK, résultant en une augmentation de l'efficacité de la gemcitabine. Les auteurs montrent également une efficacité améliorée du cisplatine après traitement pro-angiogénique. Ici, cet effet n'est pas dû à une amélioration de l'absorption

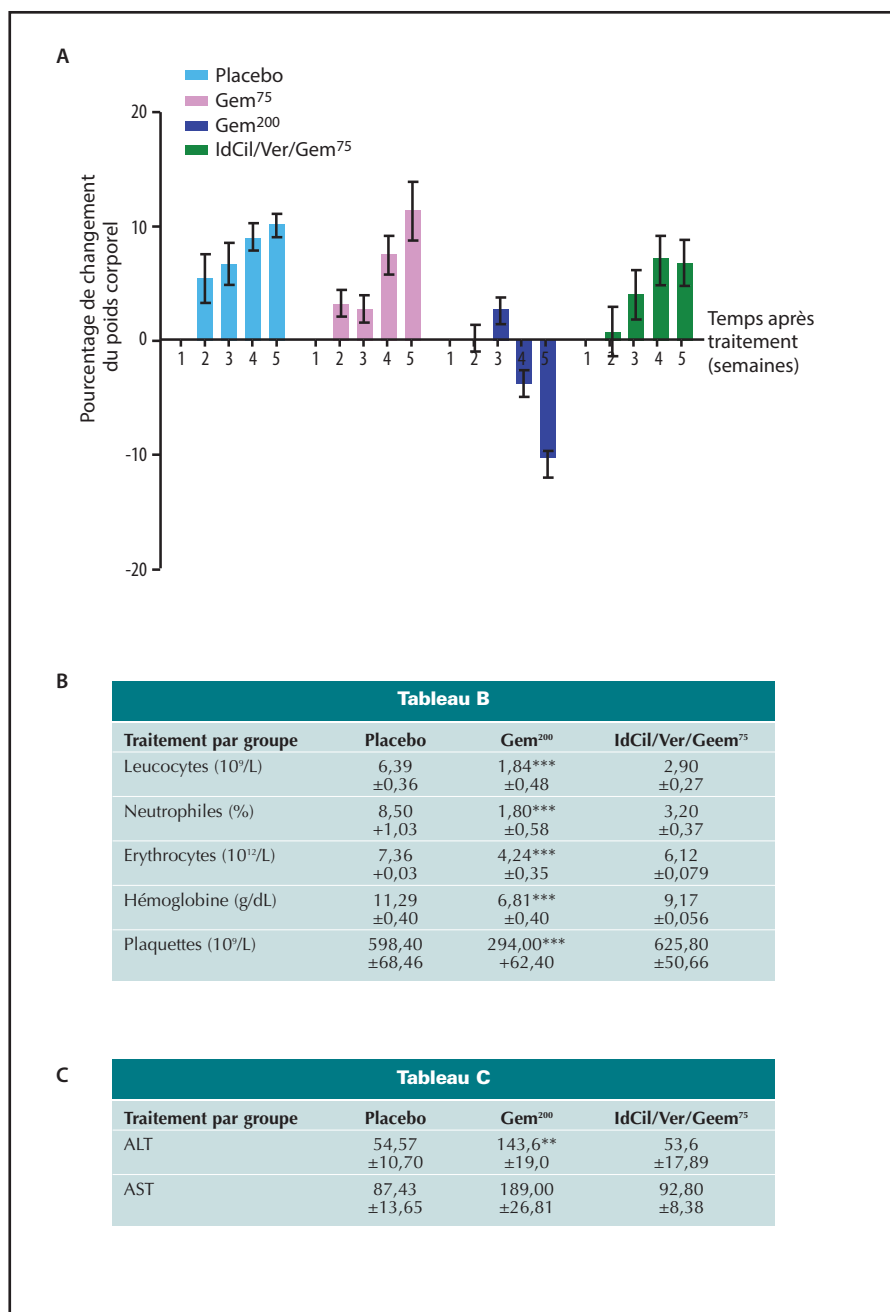


Figure 3. Diminution de la toxicité de la gemcitabine avec la thérapie pro-angiogénique.

du cisplatine, mais reflète plutôt l'amélioration de la délivrance du traitement dans les zones tumorales auparavant mal perfusées.

Cette étude montre donc qu'une approche pro-angiogénique peut augmenter non seulement la délivrance tumorale, mais aussi l'absorption et la tolérance de la chimiothérapie. Ces résultats renforcent le concept selon lequel le ciblage vasculaire tumoral par des anti-angiogéniques peut conduire à augmenter l'agressivité tumorale en augmentant l'hypoxie tumorale. Il faudra désormais déterminer si cette stratégie pro-angiogénique peut également améliorer l'efficacité de la radiothérapie, dont on sait qu'elle dépend de l'oxygénation tissulaire, ou d'autres approches anti-tumorales comme les anticorps monoclonaux et les nanoparticules. Enfin, il faudra résoudre les questions portant sur l'hétérogénéité intra-tumorale, la variabilité d'un type tumoral à l'autre et entre les patients, la tolérance d'une telle approche en cas de maladies vasculaires et si finalement cette approche pro-angiogénique sera bénéfique au stade métastatique et dans différents organes.

Liens d'intérêts : L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell* 2014 ; 26 : 605-22.
- Batchelor TT, Gerstner ER, Emblem KE, et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 19059-64.
- Franco M, Man S, Chen L, et al. Targeted anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 therapy leads to short-term and long-term impairment of vascular function and increase in tumor hypoxia. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 3639-48.
- Wong PP, Demircioglu F, Ghazaly E, et al. Dual-action combination therapy enhances angiogenesis while reducing tumor growth and spread. *Cancer Cell* 2015 ; 27 : 123-137.
- Reynolds AR, Hart IR, Watson AR, et al. Stimulation of tumor growth and angiogenesis by low concentrations of RGD-mimetic integrin inhibitors. *Nat Med* 2009 ; 15 : 392-400.

