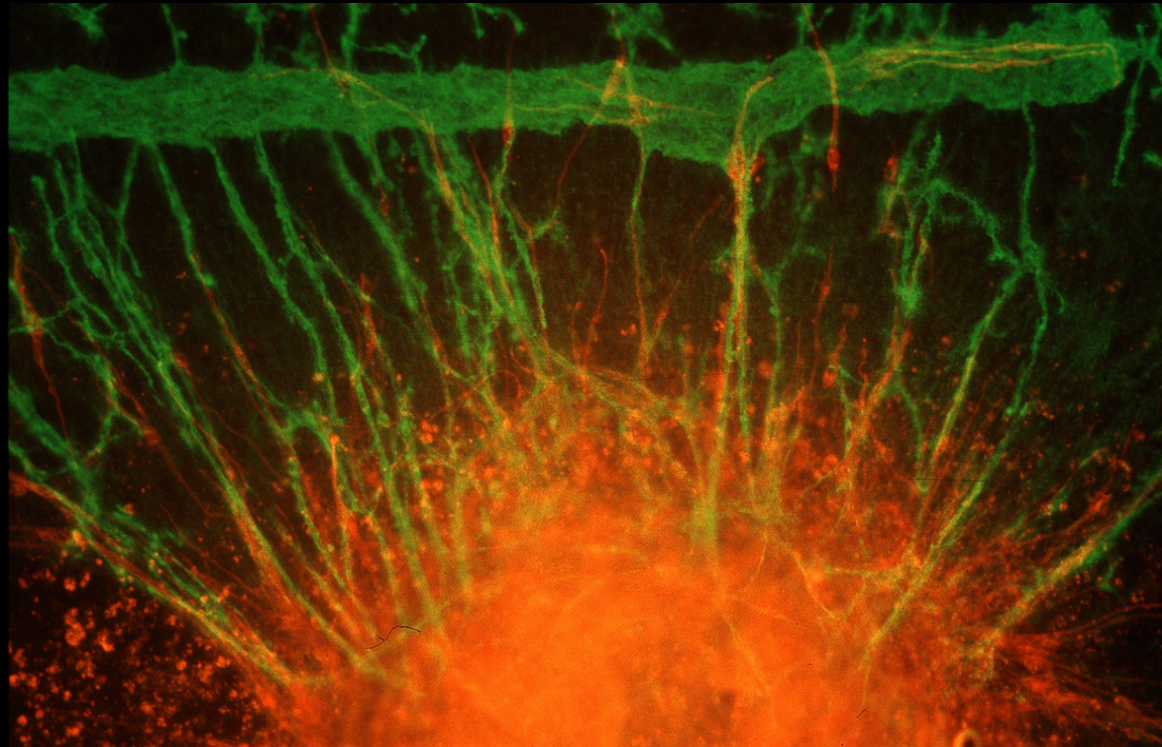


Angiogenèse tumorale: mécanismes

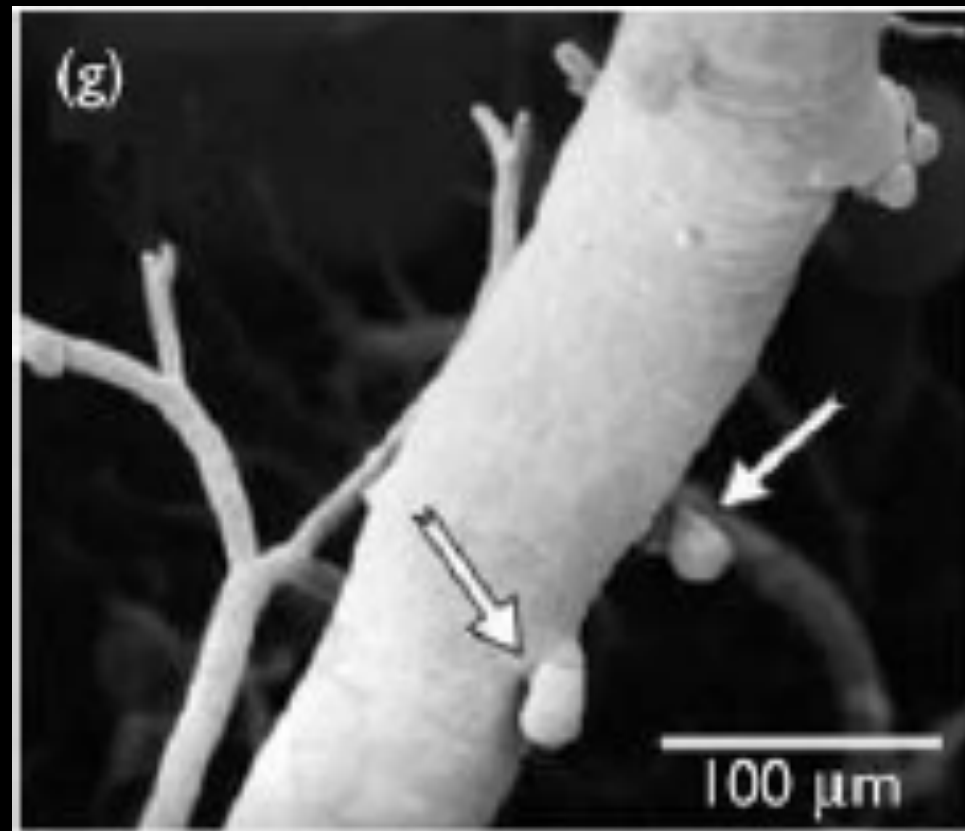


Vaisseaux / tumeur

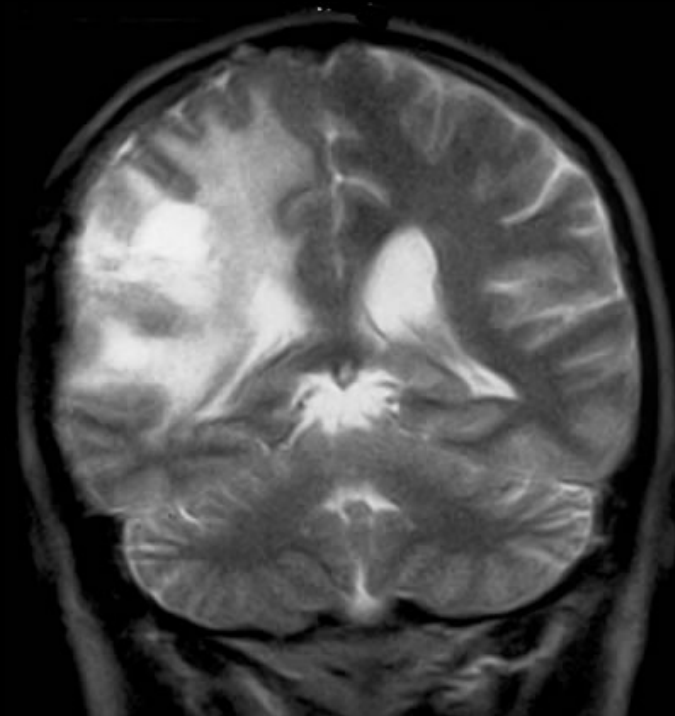
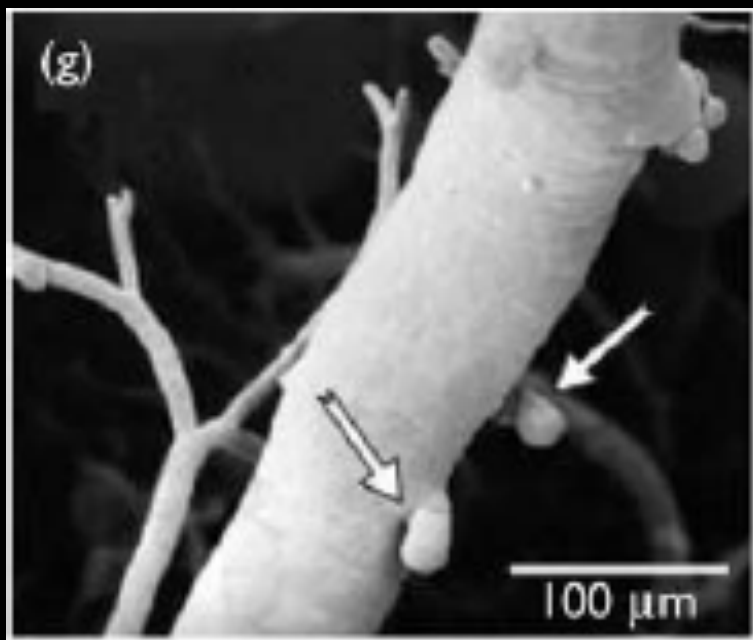
Jean-Sébastien Guillamo guillamo-js@chu-caen.fr
Service de Neurologie, CHU de Caen
Equipe CERVOxy UMR CNRS CI-NAPS, Centre CYCERON

Angiogenèse

Formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux pré-existants

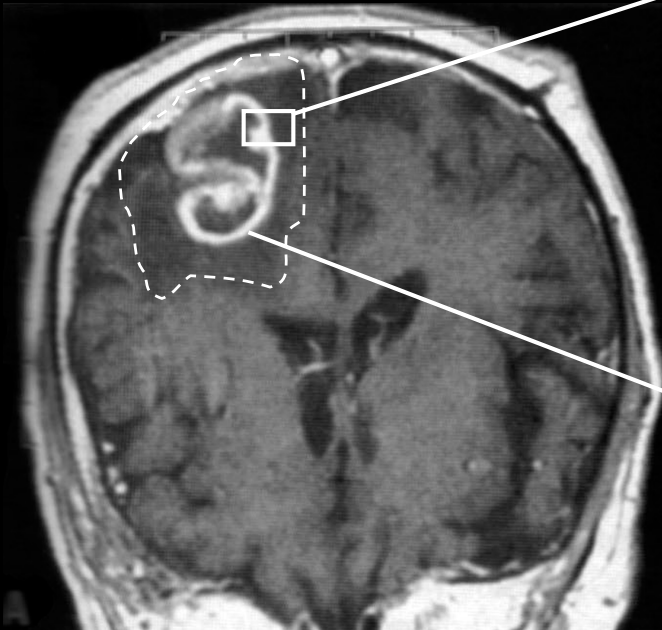


Angiogenèse et tumeurs cérébrales

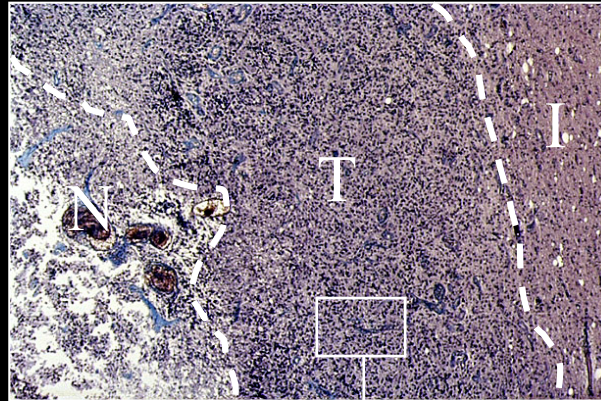


Glioblastome : tumeurs invasives et angiogéniques

*IRM d'un GBM
séquence T1 + Gadolinium*

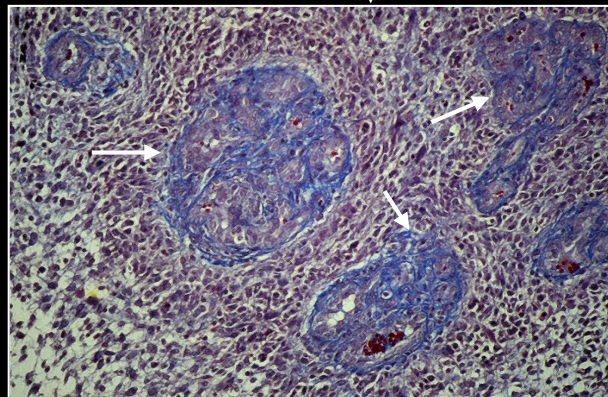


(Kleihues et al., 2000)



(Atlas ANOCEF)

INVASION

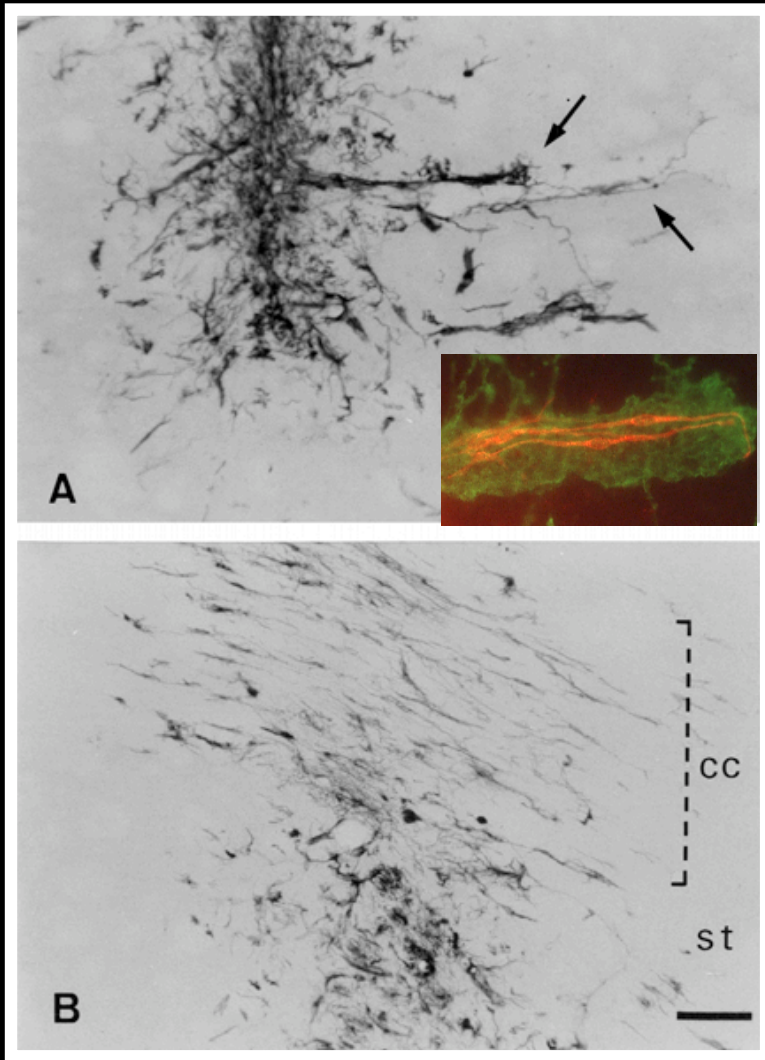


(Atlas ANOCEF)

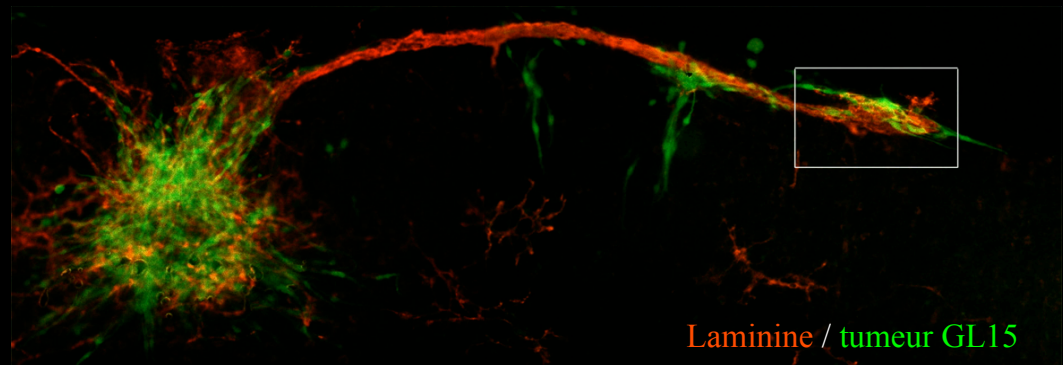
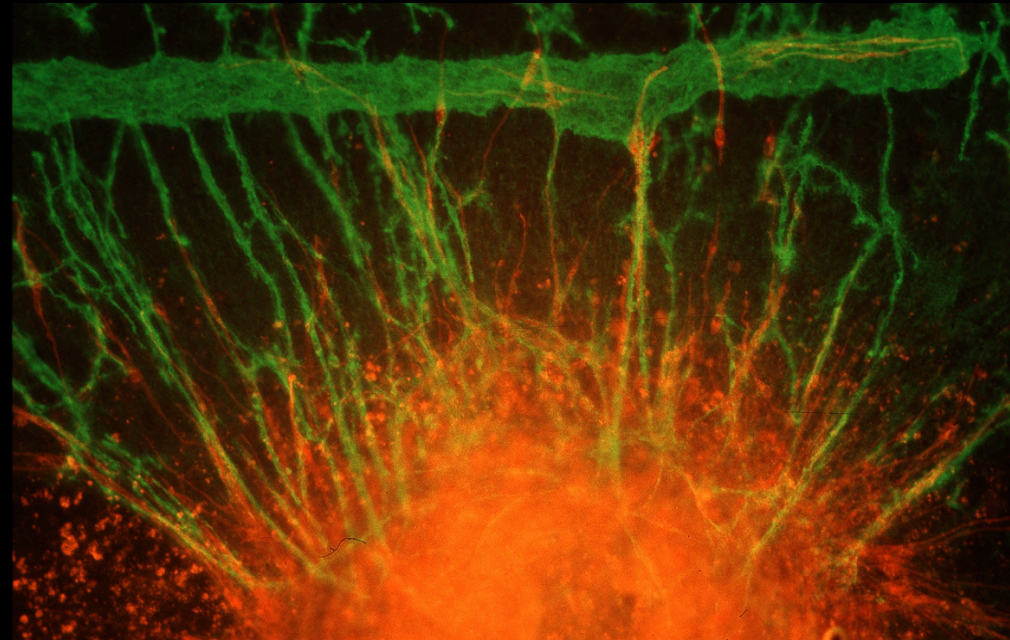
ANGIOGENESE

Angiogenèse expérimentale et voies de migrations préférentielles

Lignée GL15



Cultures organotypiques



Guillamo et al. 2001
de Bouard et al. 2003

3 dates dans l'histoire de l'angiogénèse

 **1787**

Le Dr John Hunter, chirurgien britannique utilise pour la 1^{ère} fois le terme *angiogenesis* pour décrire la croissance des vaisseaux sanguins dans les bois de rennes

 **1935**

Le Dr Arthur Treamin Hertig, pathologiste de Boston, décrit l'angiogénèse dans le placenta de guenons prénantes

 **1971**

Judah Folkman, père de l'angiogénèse moderne, fait l'hypothèse que la croissance tumorale est dépendante de l'angiogénèse

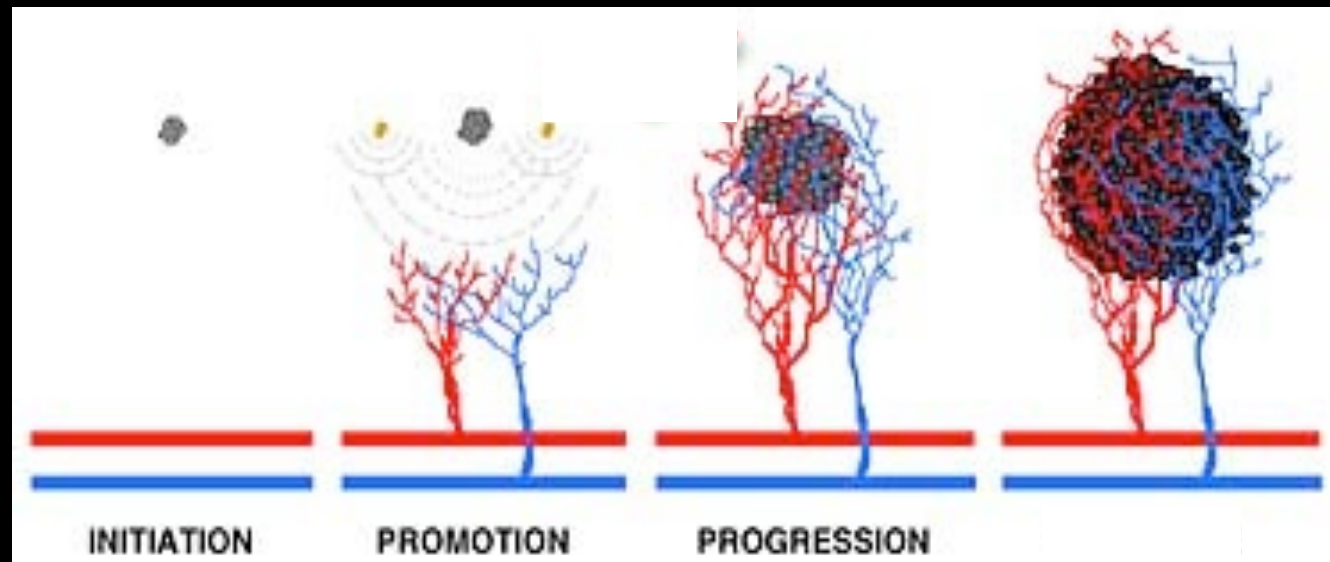
Folkman J. Tumor angiogenesis therapeutic implications. *New Engl J Med*, 1971, 285:1182-1186.

Angiogenèse tumorale

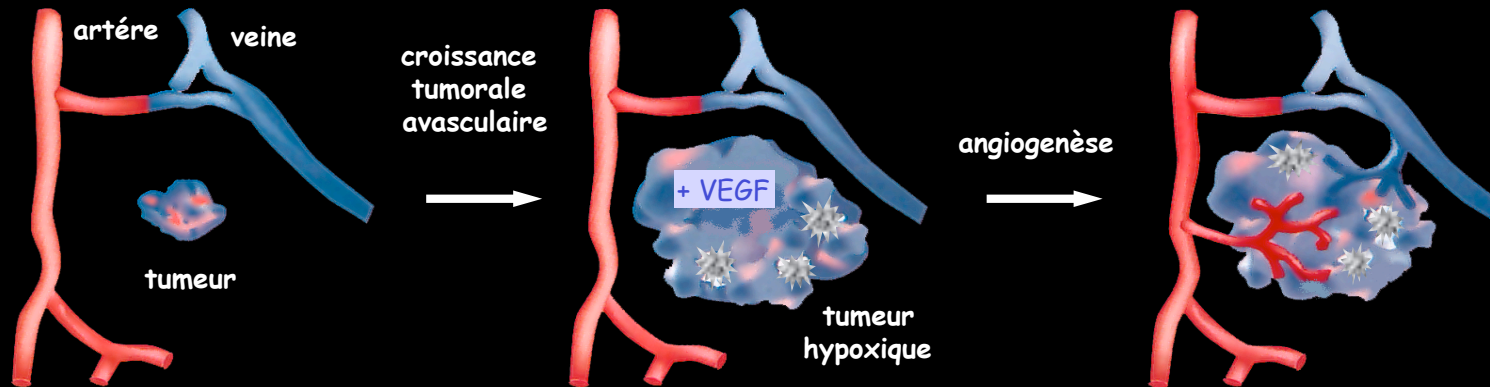
- La croissance des tumeurs (au de là de quelques mm²) dépend de leur faculté à induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

- Sécrétion par les cellules tumorales de protéines spécifiques qui stimulent la prolifération des cellules endothéliales.

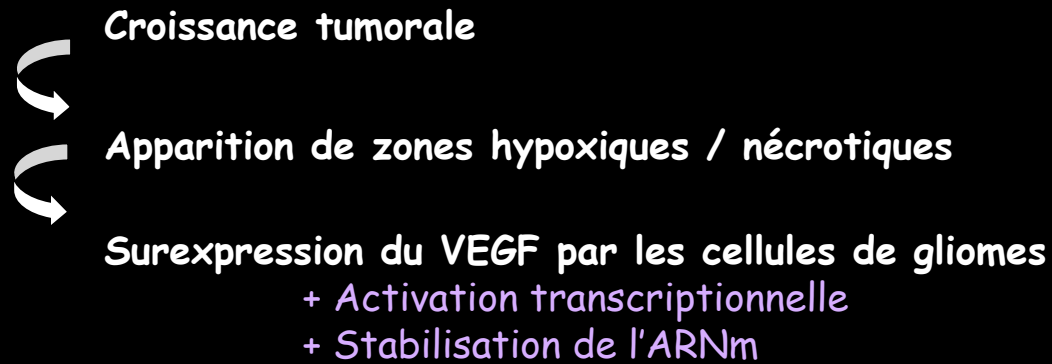
(Folkman N. Engl. J. Med 1971, J. Natl. Cancer. Instit 1990)



La dépendance angiogénique des tumeurs solides

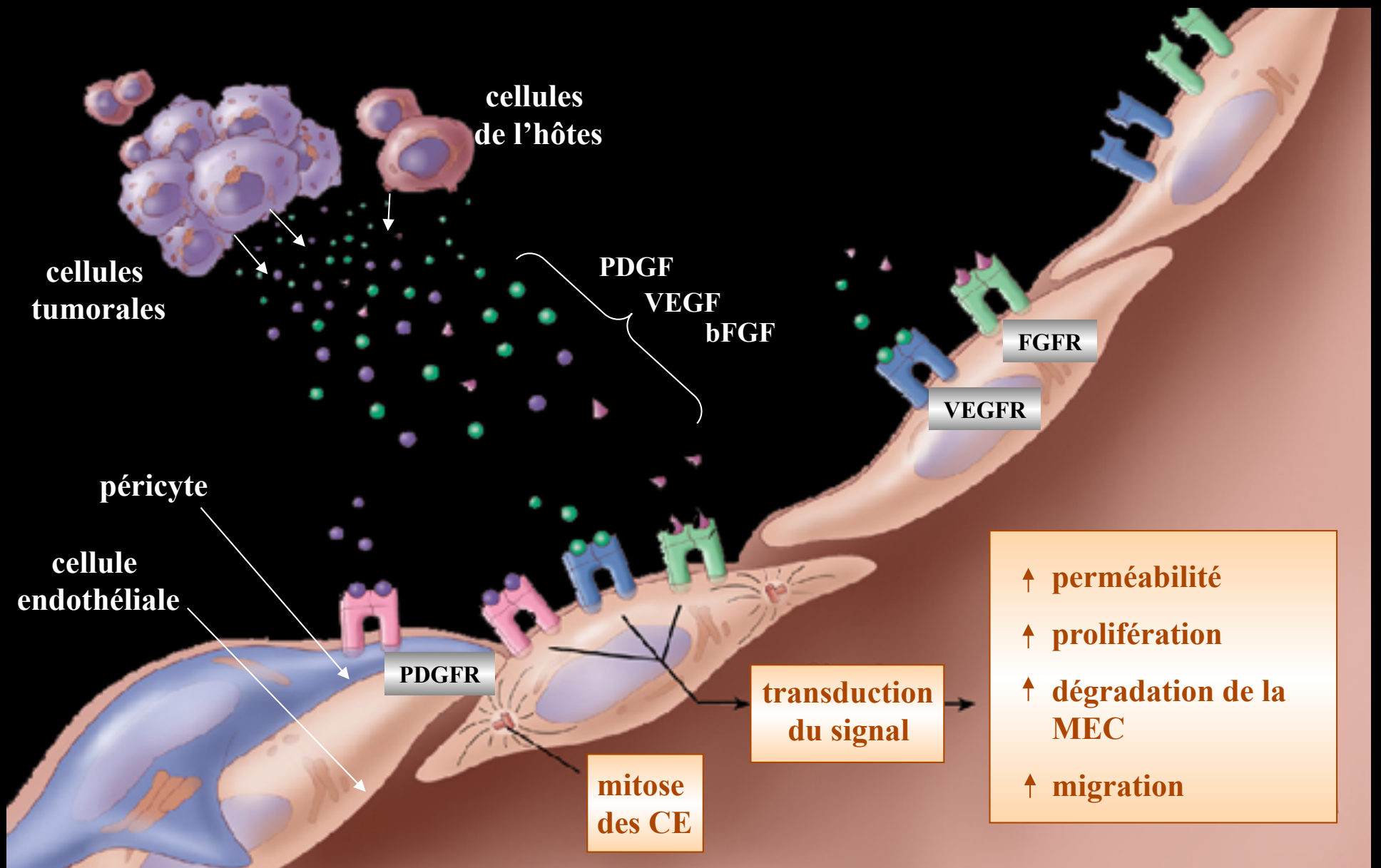


(Yancopoulos et al., 2000)

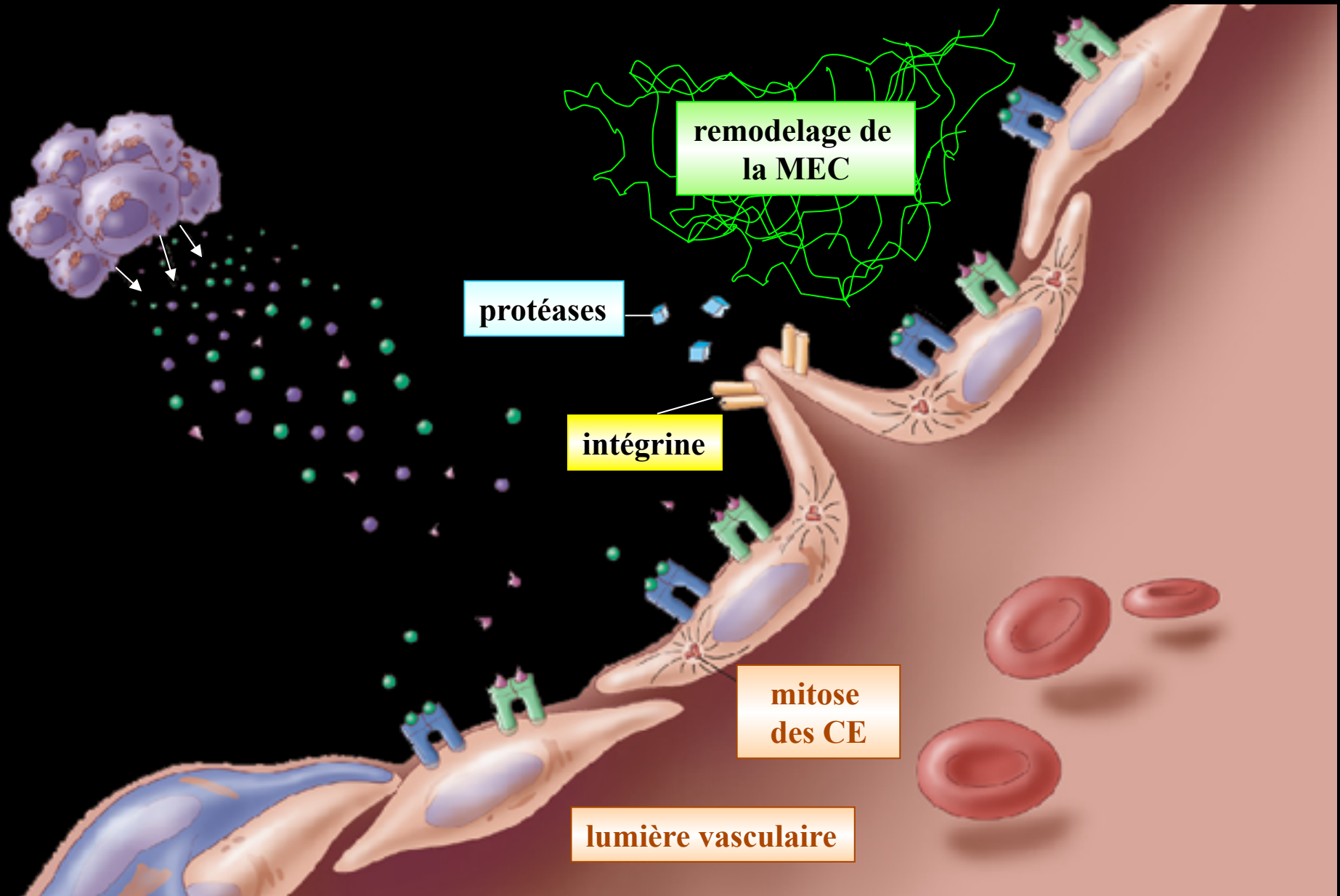


ANGIOGENESE ACTIVEE

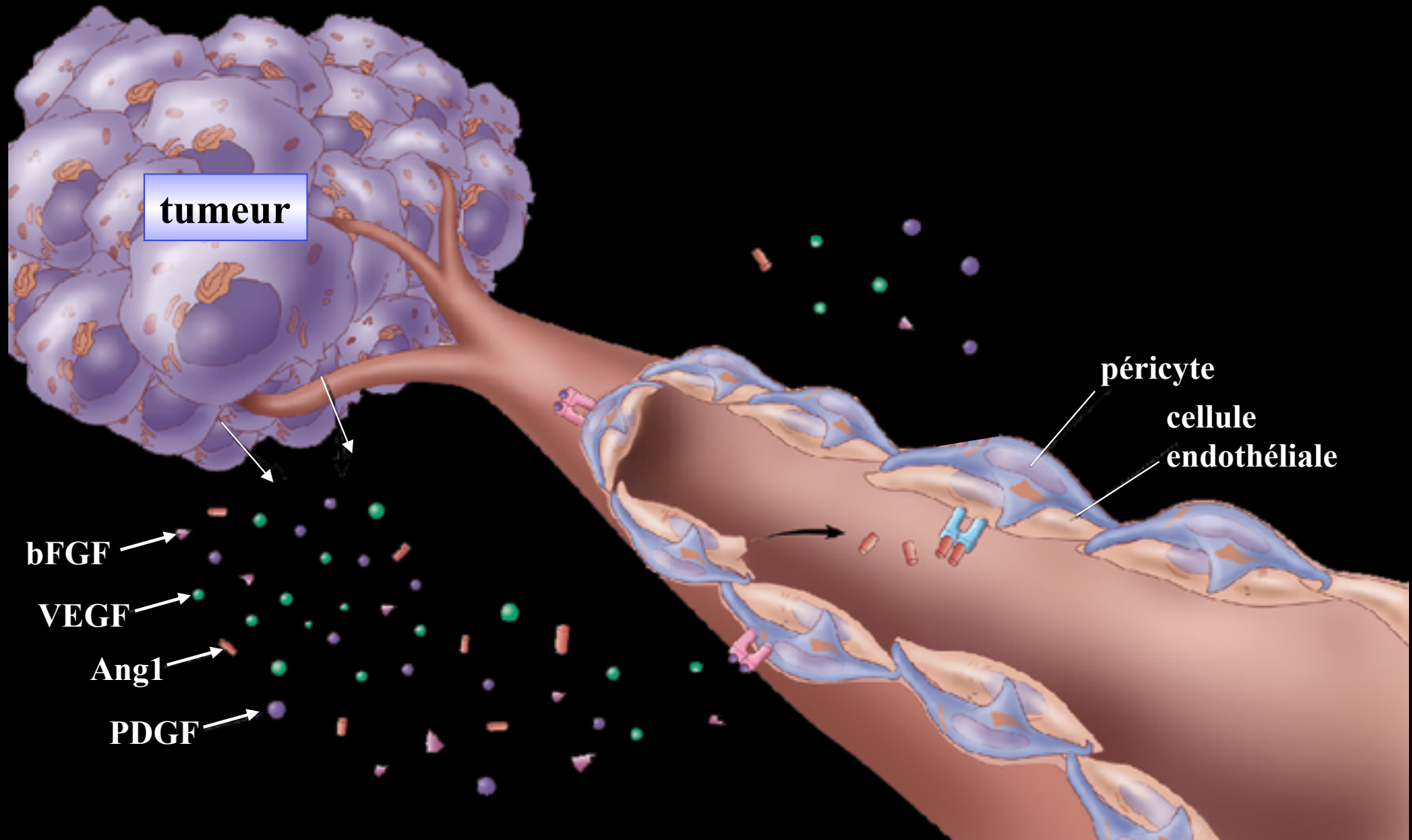
Activation des cellules endothéliales



Prolifération, migration et différenciation des cellules endothéliales



Stabilisation et maturation des néovaisseaux



Growth Factors and Growth Factor Receptors

VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF / VEGF-R1, -2, -3
PDGF / PDGFRs
FGFs/ FGFRs
Chemokines / Chemokine Receptors
Neuropilin

Signaling molecules

MAPK
Raf, Ras
PKA
Rac-1, Cdc42
PKC
PKB
COX-2

Transcription factors

HIFs PROX-1
Id 1/2 FOX
NFkB Hox
CoupTFII SCL/Tal
Lmo2

Maturation, morphogenic and guidance molecules

Angiopoietins/Tie
Eph/Ephrins
Wnt/Fzd
Notch/DLL
Netrins/UNC-DCC
Semaphorins/collapsins
Slits and Roundabouts
NogoB

Proteinases

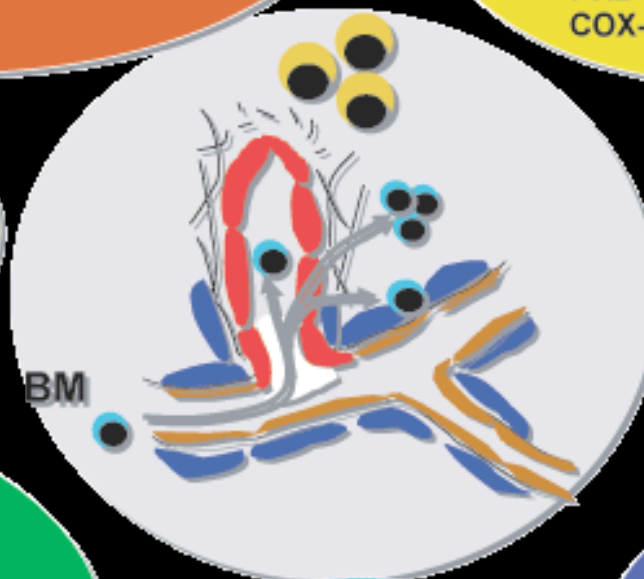
MMP-9, MMP-2
TIMPs
uPA, tPA
uPAR

Adhesion molecules

Integrins ($\alpha 5\beta 1$, $\alpha V\beta 3$)
Cadherins (VE / N)
Ig SF (JAM-C)

ECM proteins

Collagens
Fibronectins
Laminins
Thrombospondin
Fibrin



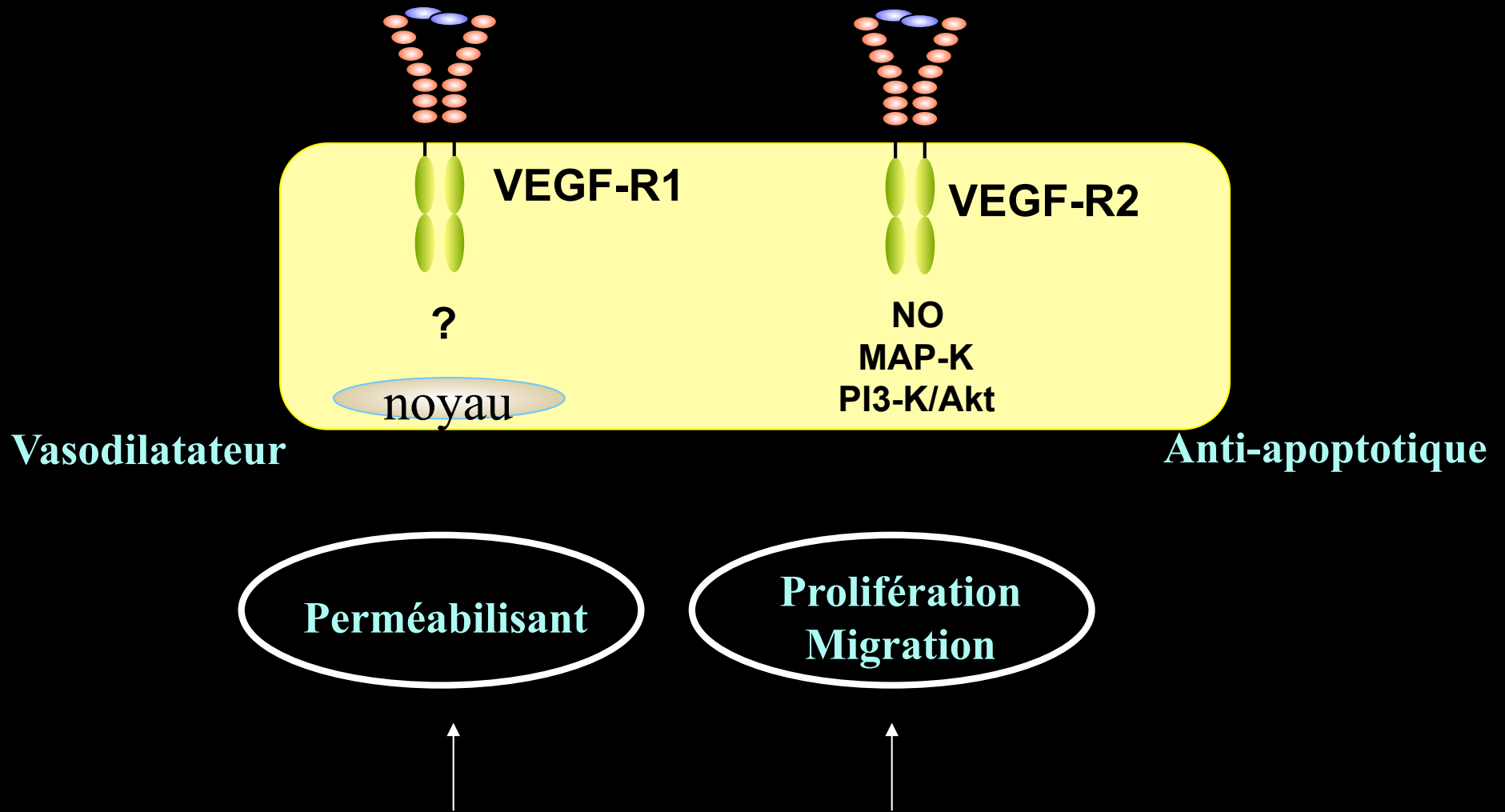
l'angiogenèse résulte d'une balance



Trombospondine
Endostatine
Angiostatine, vasostatine
Interférons α
TIMP
IL₁₀, IL₁₂
Platelet factor 4

VEGF +++
FGF
PPGF
PDEGGF
EGF
HGF

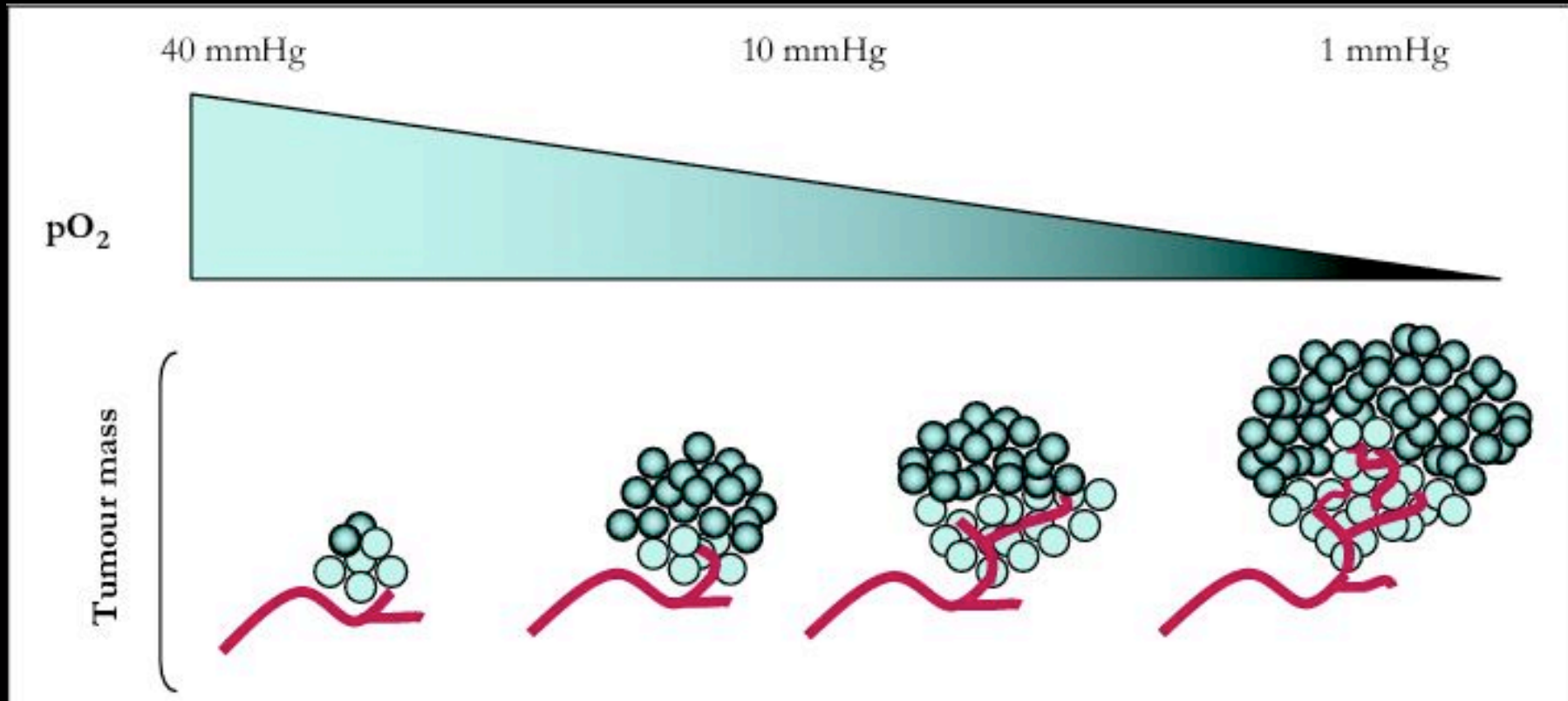
VEGF et ses Récepteurs : signaux de transduction et effets



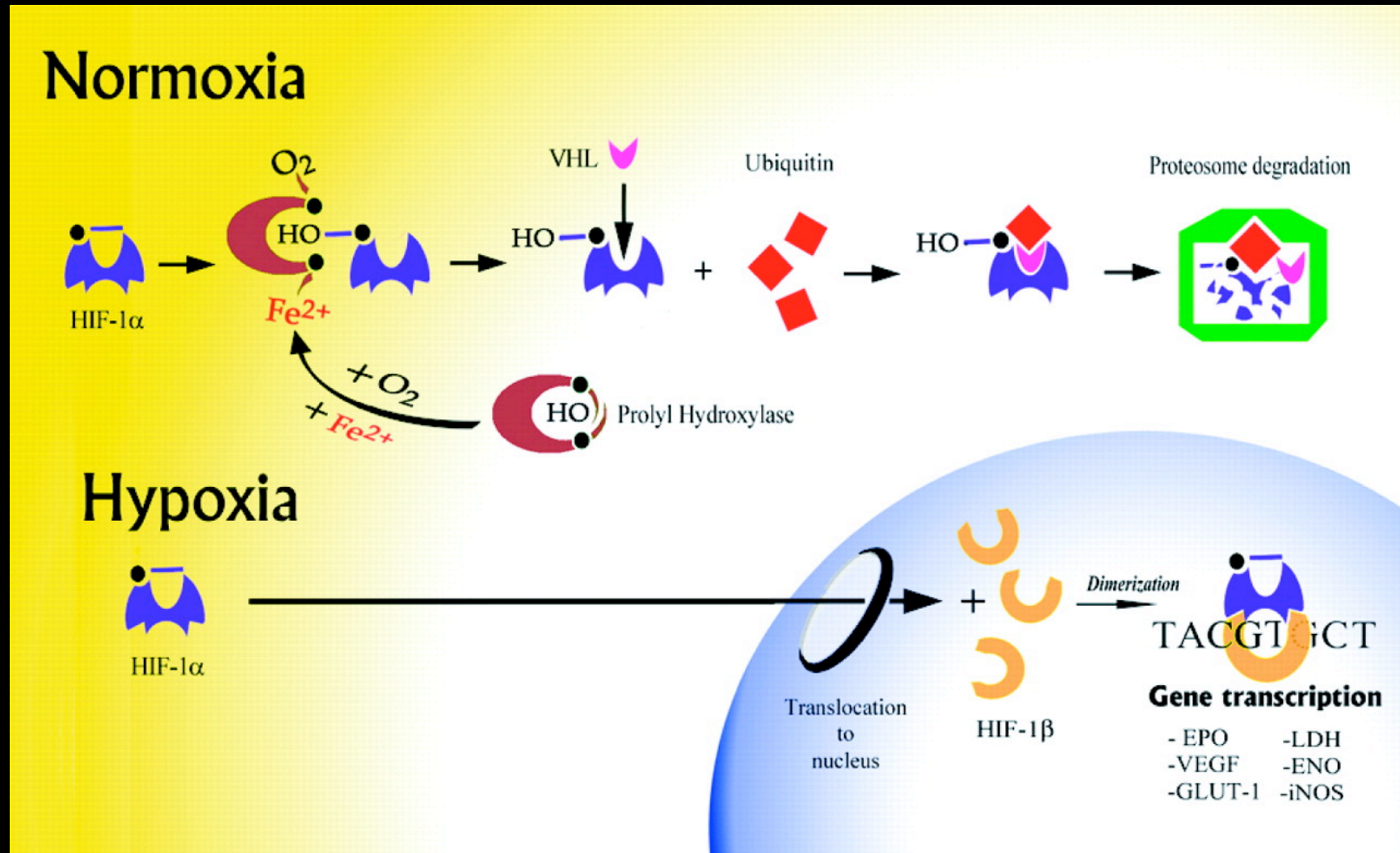
Le VEGF, un facteur angiogénique puissant

Un facteur perméabilisant puissant = VPF

Angiogenèse et tumeurs: rôle de l'hypoxie



Présence de senseurs d'oxygène : rôle de HIF-1



LaManna, J. C. et al. J Exp Biol 2004;207:3163-3169

Stratégies anti-angiogéniques → régression de la tumeur



L'anti-angiogénèse comme stratégie anti-tumorale

Inhibition des molécules d'adhérence :

- antagoniste des intégrines α_v (EMD121974)

Inhibition du remodelage de la MEC :

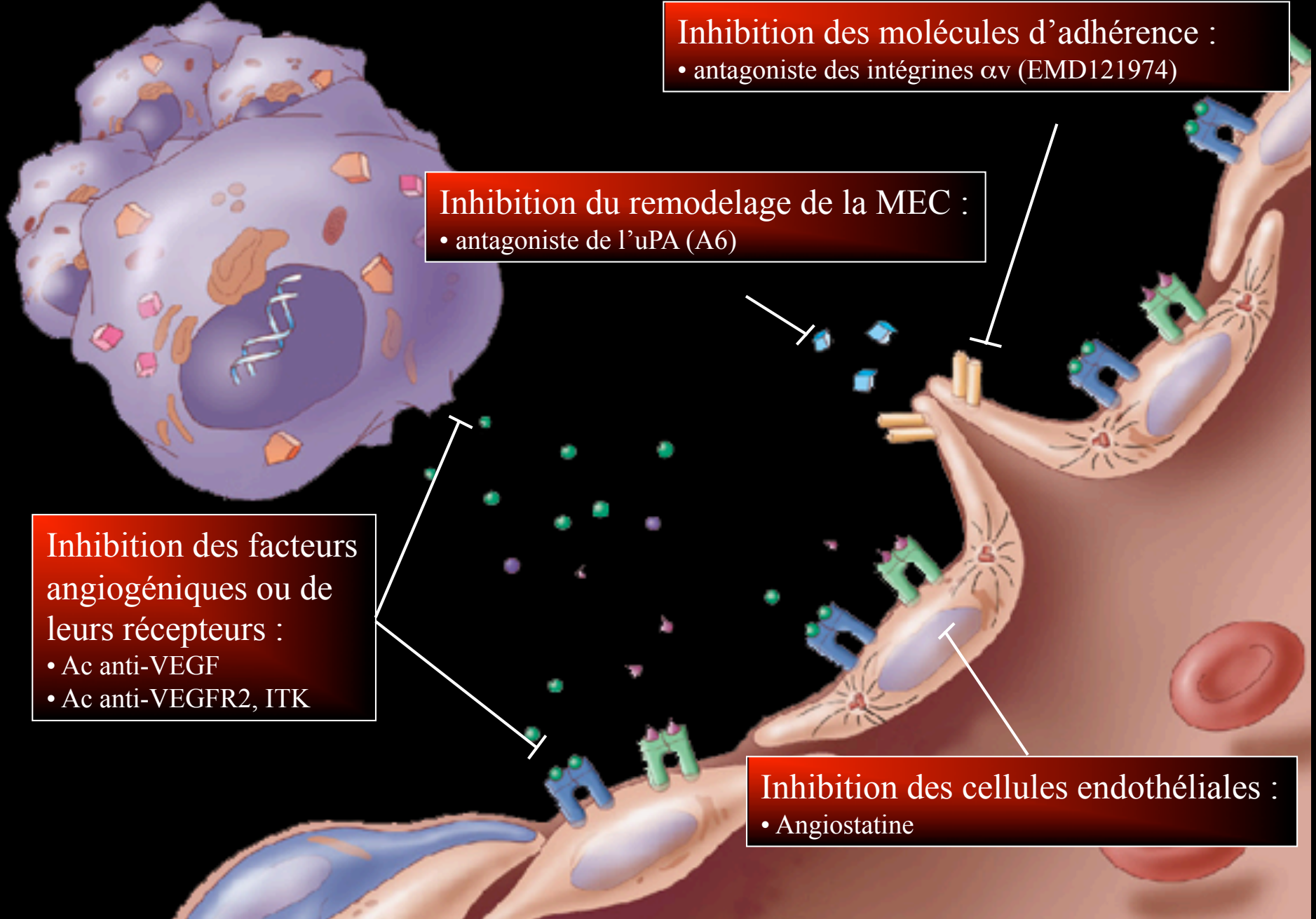
- antagoniste de l'uPA (A6)

Inhibition des facteurs angiogéniques ou de leurs récepteurs :

- Ac anti-VEGF
- Ac anti-VEGFR2, ITK

Inhibition des cellules endothéliales :

- Angiostatine

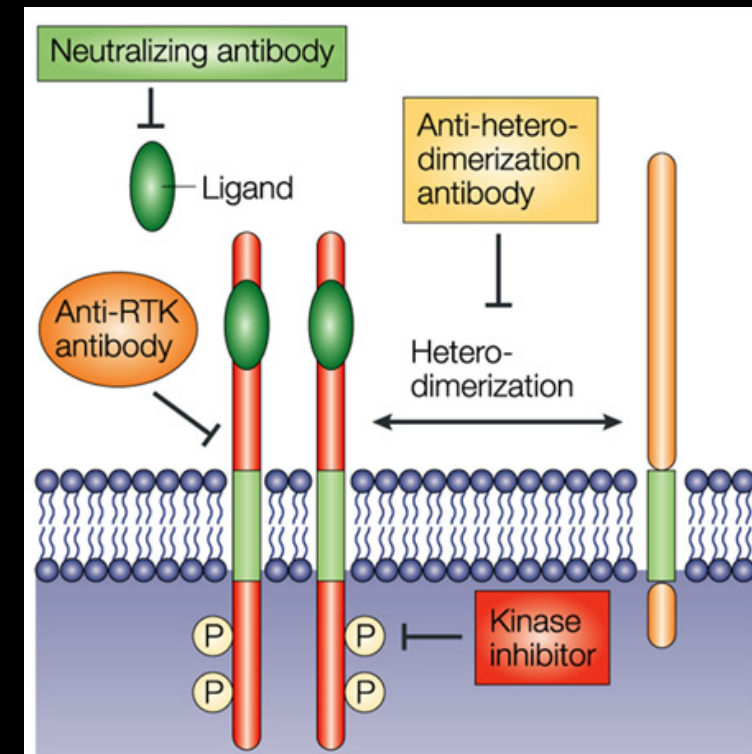


Stratégies thérapeutiques anti-angiogénique

- Inhiber la formation de nouveaux vaisseaux

- Cellules endothéliales sont génétiquement stables: peu de résistances
- Peu d'effets secondaires
- Association possible avec la chimiothérapie classique

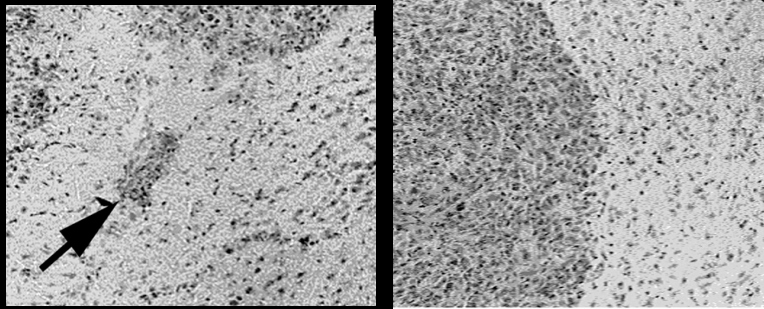
- Réduire l'expression des facteurs angiogéniques
- Empêcher la fixation des molécules aux récepteurs
- Empêcher la dimérisation des récepteurs
- Empêcher l'activité des récepteurs
- Ciblage des sites « Tyrosine Kinase » des récepteurs



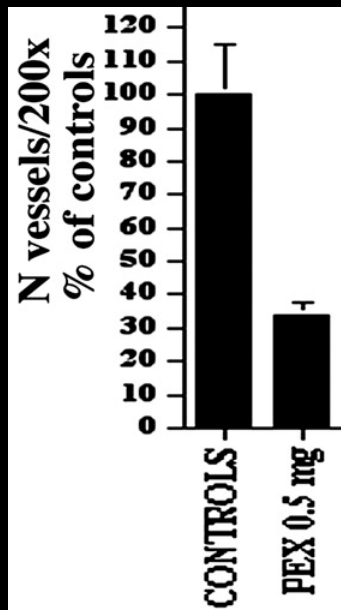
Stratégies Anti-angiogéniques

- Blocage de l'activité anti-MMP: en recherche pré-clinique

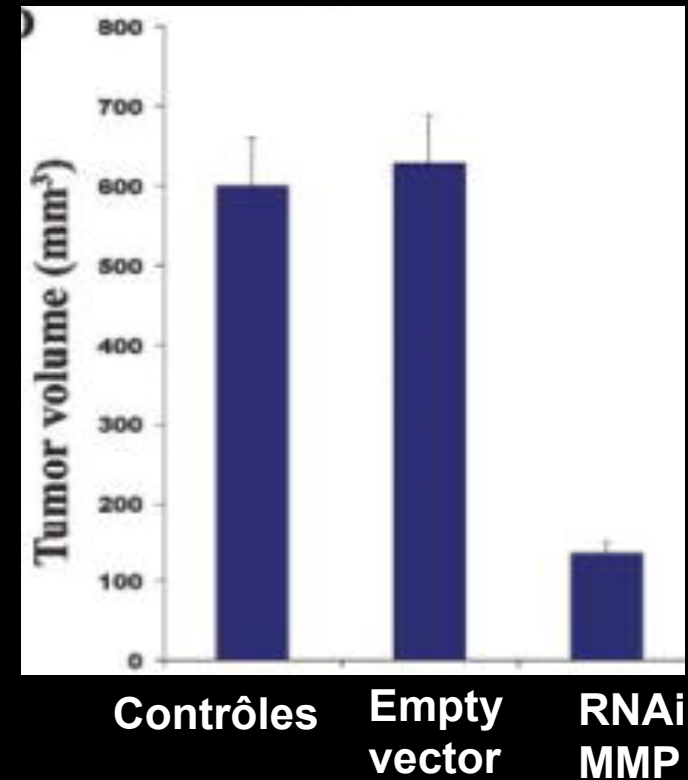
- Inhibition de l'invasion



-Inhibition de l'angiogénèse

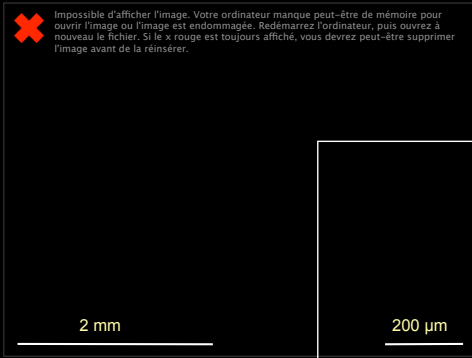


- Inhibition du volume tumoral

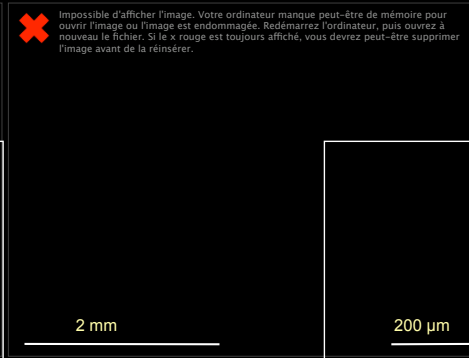


Exemple du sunitinib (anti VEGFR et PDGFR)

Control



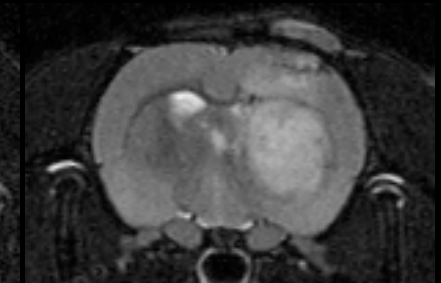
Sunitinib (80mg/kg; 5/2 schedule)



Control



Treated



Histologie des vaisseaux (9L)



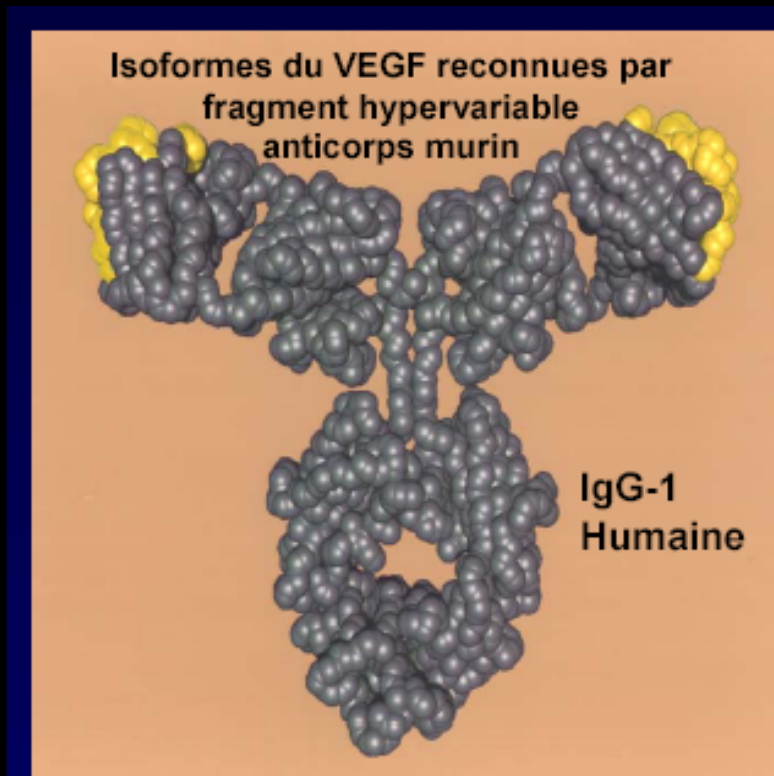
Survie des animaux (9L)

Stratégies thérapeutiques

- Inhibition du VEGF : en clinique

Bevacizumab= anti monoclonal anti-VEGF

Avastin®

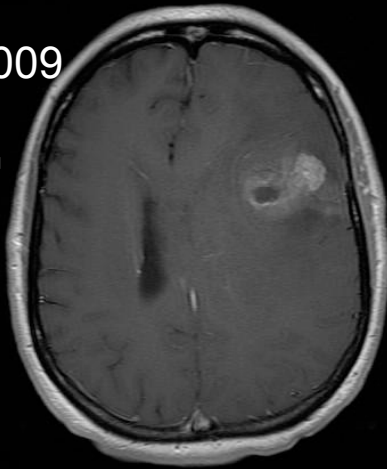


- 93% humain, 7% murin
- Reconnaît tous les isoformes du VEGF
- $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{ M}$
- Demi-vie 17-21 days

Résultats obtenus avec l'Avastin (Ac Anti-VEGF) dans les gliomes malins

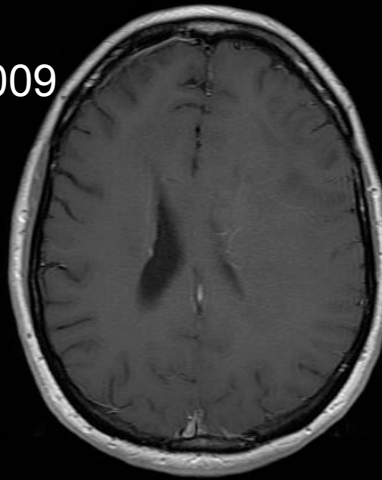
01/2009

T1G

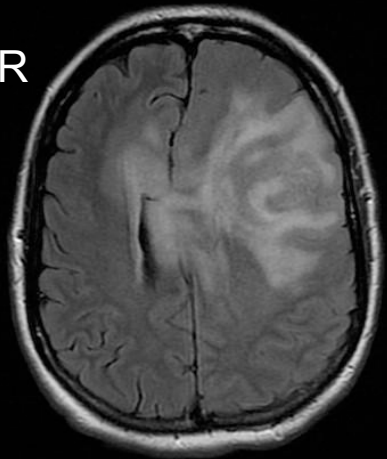


07/2009

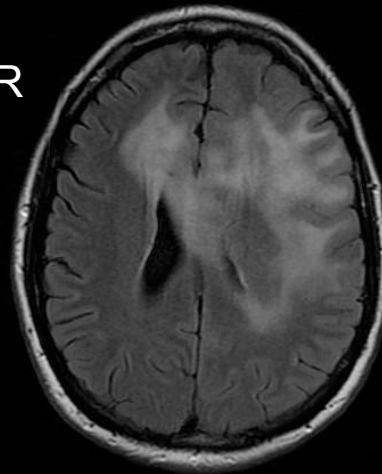
T1G



FLAIR



FLAIR



Association Campto / Avastin

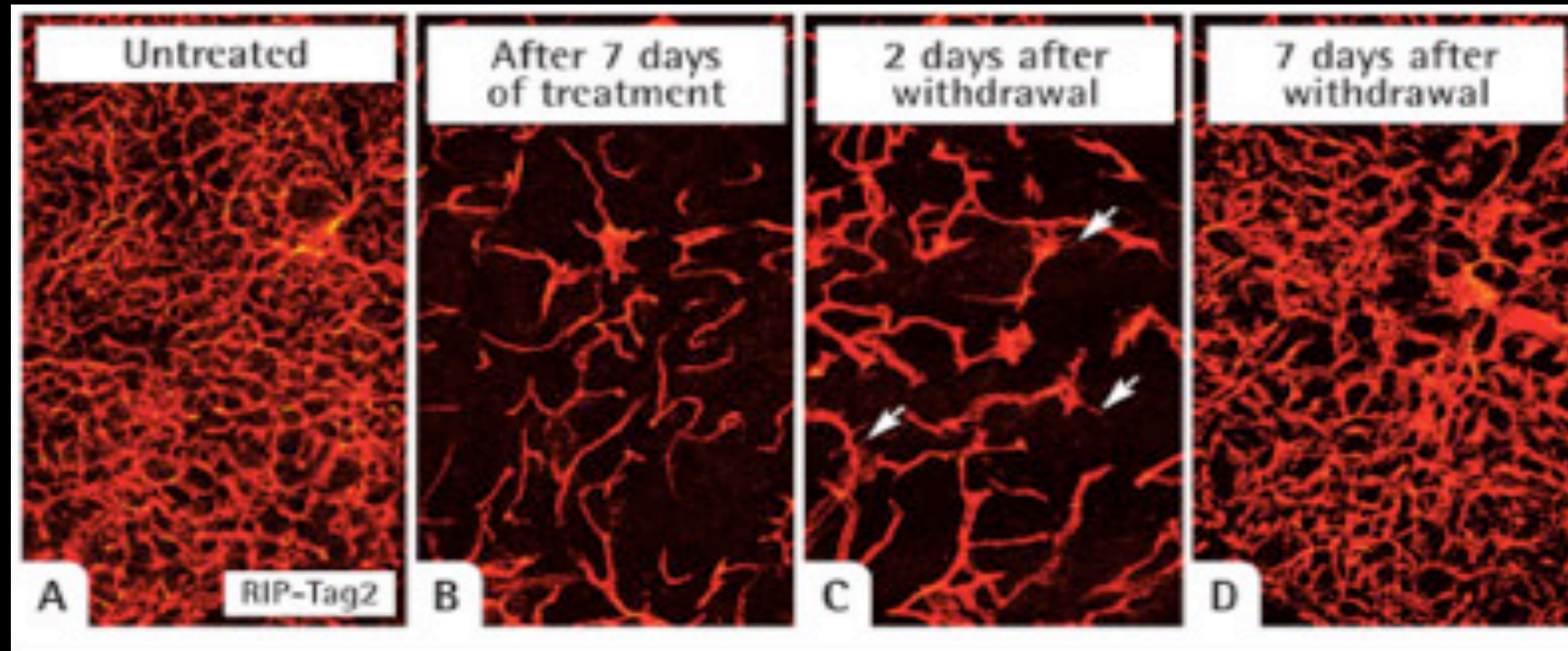
Amélioration clinique

Taux de réponse IRM à 2 mois:
60 à 80% (prise de contraste)

Critères de réponse?

Poursuite de l'invasion?

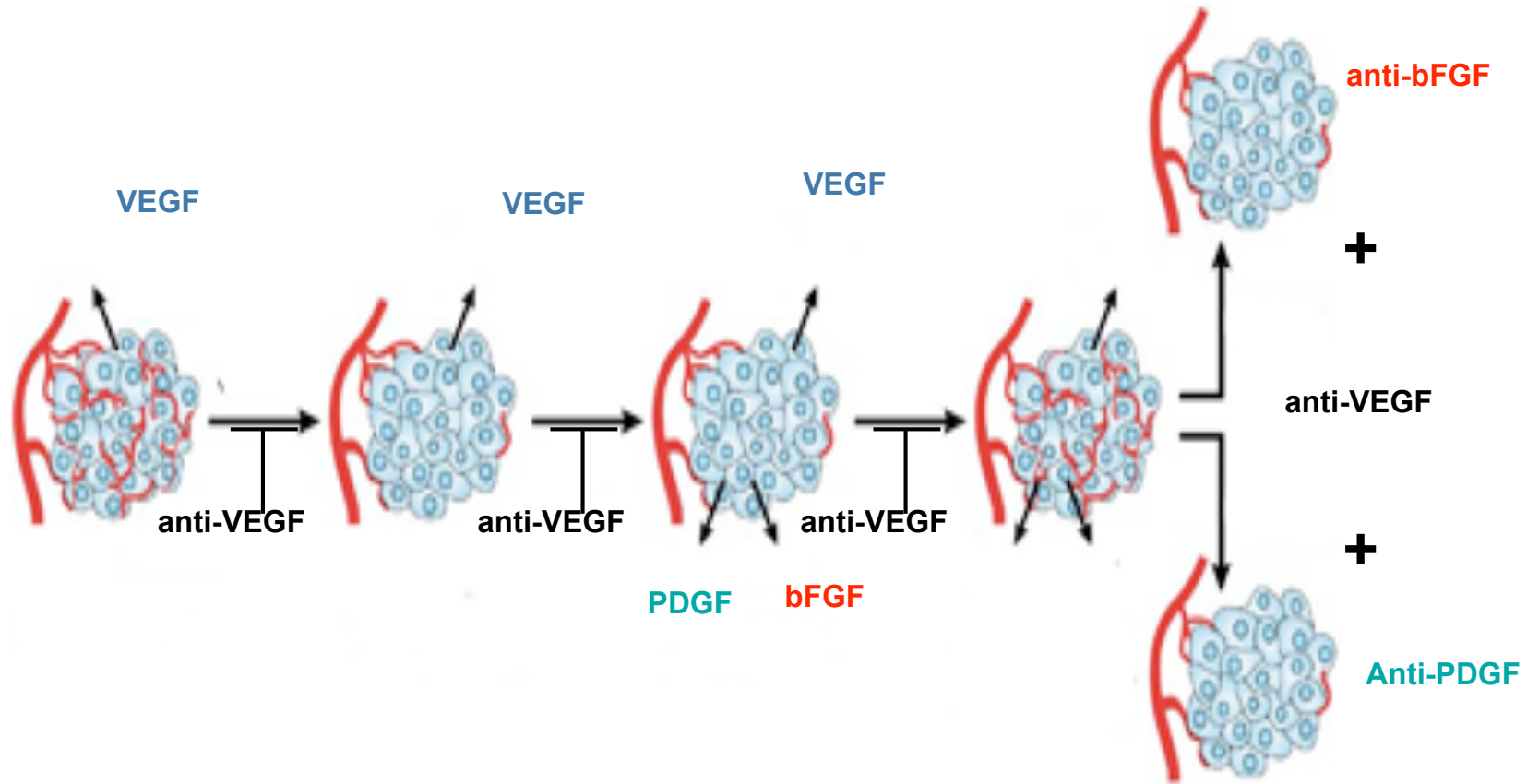
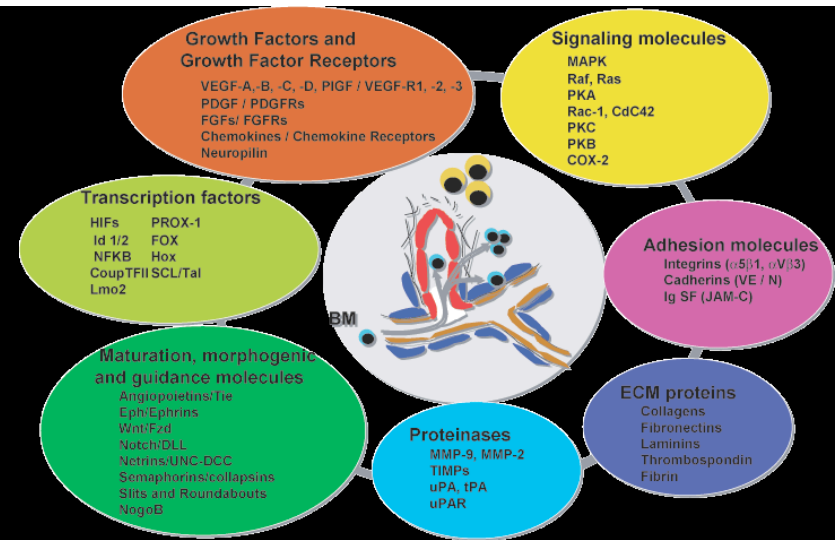
Stratégie anti-angiogénique → Cytostatique mais pas cytotoxique



→ Reprise de la croissance tumorale dès l'arrêt du traitement

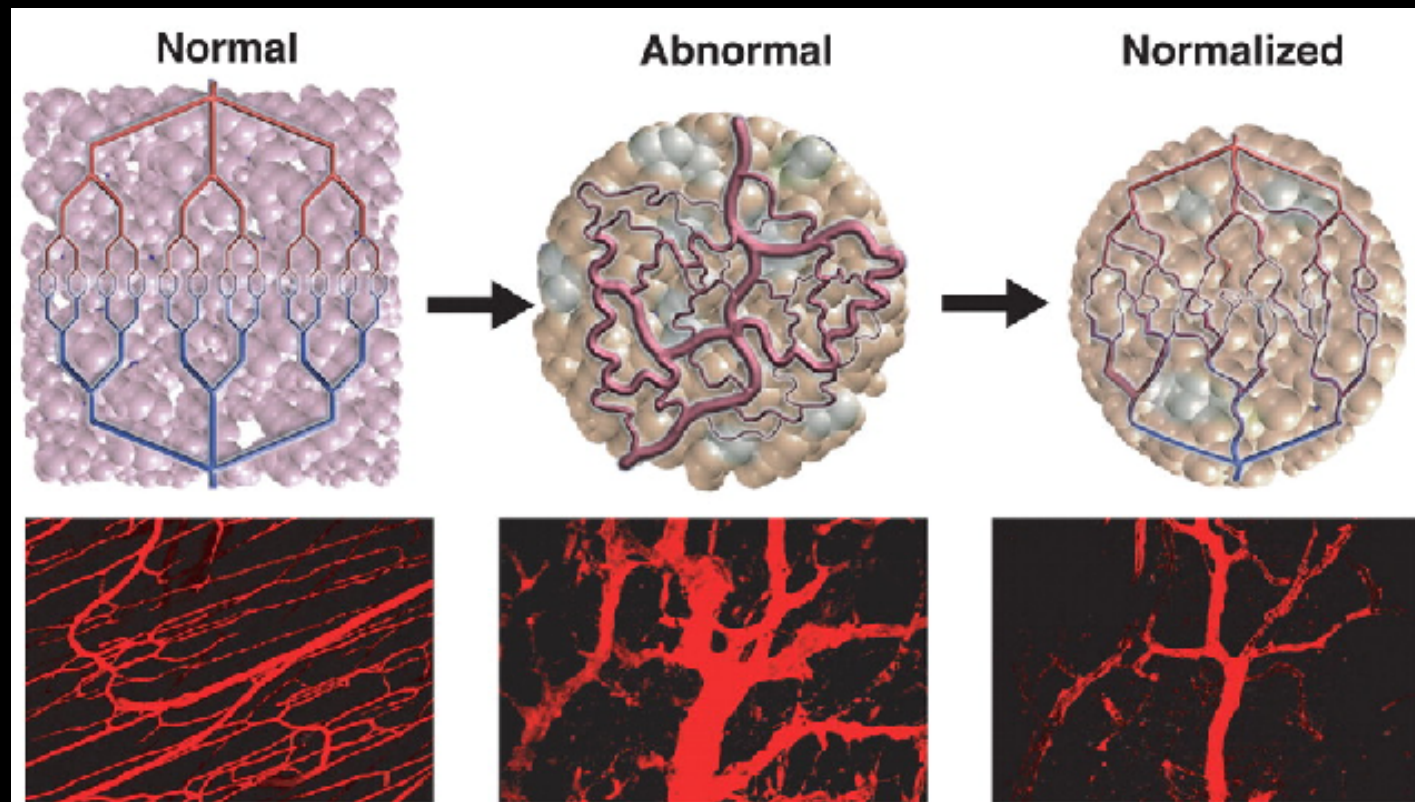
Nécessité de maintenir le traitement

Échappement thérapeutique: autres molécules impliquées?



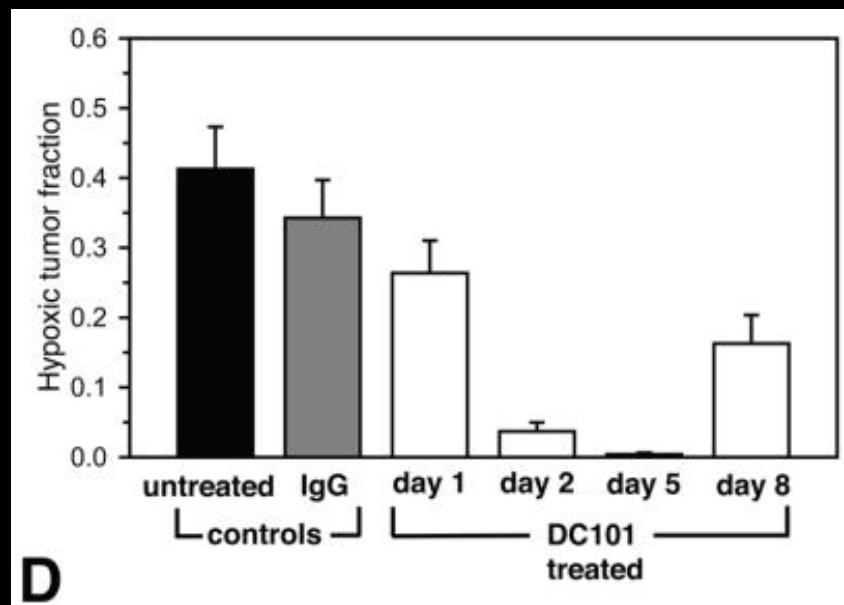
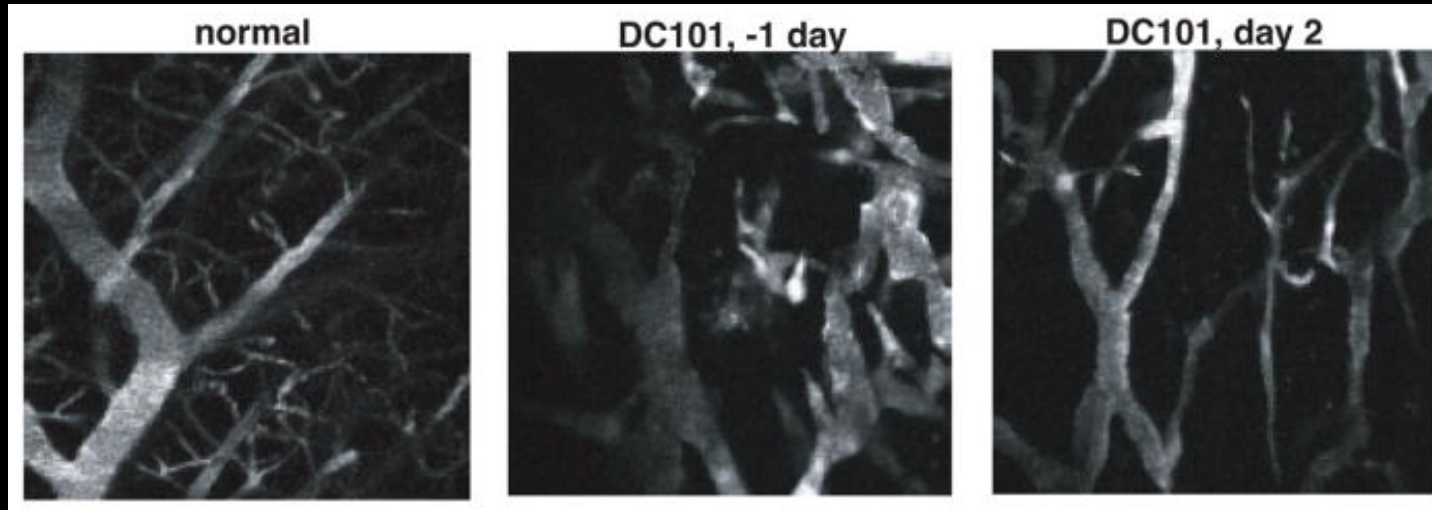
Nouveau concept : normalisation des vaisseaux

- Angiogenèse anarchique
- Vaisseaux « malformés »
- Traitement anti-angiogénique: maturation « normalisation »



Normalisation des vaisseaux

Modèle de tumeurs cérébrales U87



Hypoxie: radio et chimiorésistance
Fenêtre thérapeutique ?

Stratégies d'avenir: combinaisons

