



D'après une communication de

Nicolas GIRARD

Pneumologue, PU-PH.

Expertise :
Oncologie Thoracique.

Déclaration publique d'intérêts :
Aucun.

Correspondance :
Institut de Cancérologie des Hospices civils de Lyon
Université
Claude Bernard, Lyon 1
nicolas.girard@chu-lyon.fr

Mécanismes fondamentaux de l'angiogenèse et actualités 2014

La néo-angiogenèse est activée par la synthèse de VEGF

La néo-angiogenèse est l'un des principaux mécanismes de la carcinogenèse, et conduit à la formation de néo-vaisseaux^(1, 2).

La néo-angiogenèse résulte du *switch* angiogénique, correspondant à la synthèse de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dans le stroma par les cellules tumorales et de l'environnement en situation d'hypoxie⁽³⁾.

L'hypoxie conduit à la stabilisation (par fixation des protéines co-activatrices p300 et CBP) et à l'accumulation du *Hypoxia-Induced Factor* (HIF-1) dans le cytoplasme des cellules tumorales⁽⁴⁾.

HIF-1 est détruit par le gène VHL en situation de normoxie, mais forme alors un complexe de transcription pour le gène VEGF. VHL est ainsi un gène suppresseur de tumeurs (figure 1).

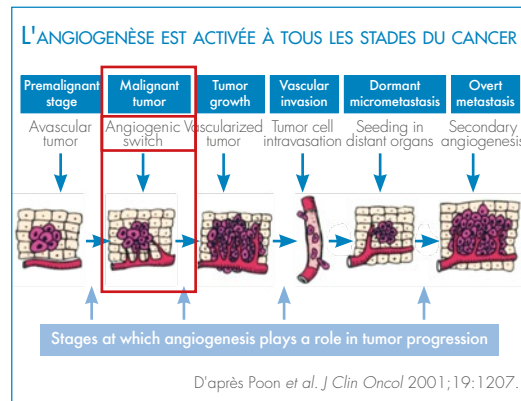


Figure 1 : L'angiogenèse est activée à tous les stades du cancer.

Le VEGF est le principal médiateur du bourgeonnement vasculaire

Le VEGF, également dénommé VEGF-A, est le principal facteur de croissance impliqué dans la néo-angiogenèse⁽⁵⁾. Il se lie avec une haute affinité sur les récepteurs VEGFR-1 (FLT-1) et VEGFR-2 (KDR) sur la cellule endothéliale.

Un bourgeon vasculaire développé à partir de cellules endothéliales quiescentes, est constitué à partir de cellules endothéliales pionnières et de cellules tiges (figure 2)⁽⁶⁾.

LE VEGF INDUIT UN BOURGEONNEMENT VASCULAIRE

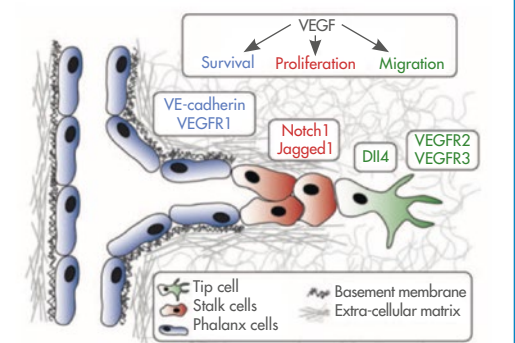


Figure 2 : Le VEGF induit un bourgeonnement vasculaire.

D'autres médiateurs, PDGF et FGF, structurent les néo-vaisseaux

Les vaisseaux capillaires sont constitués d'une paroi de cellules endothéliales, associées à des cellules musculaires lisses, et à des péricytes, issus de la moelle osseuse et qui structurent leur architecture⁽⁷⁾. Le péricyte est principalement activé par le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), synthétisé par la cellule endothéliale activée (figure 3).

D'autres mécanismes sont aussi en jeu : la synthèse de FGF (*Fibroblast Growth Factor*) stimulant les cellules fibroblastiques et endothéliales pionnières, le recrutement de précurseurs endothéliaux et péricytaires issus de la moelle⁽⁸⁾.

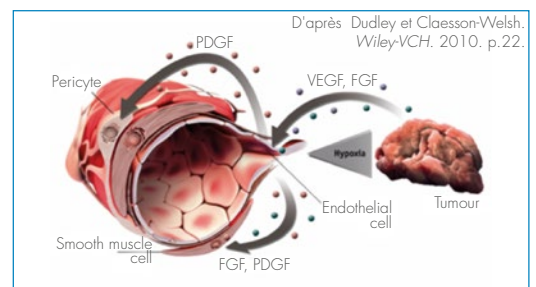


Figure 3 : Les cellules endothéliales sécrètent le PDGF et le FGF, en réponse à l'activation par le VEGF.

Cibler l'angiogenèse pour normaliser la vascularisation tumorale (figure 4)

Les néo-vaisseaux constituent un réseau vasculaire anarchique, irrégulier, sans différenciation entre artérioles, capillaires et veinules.

Il existe des anomalies structurelles et fonctionnelles dans les néo-vaisseaux développés dans le stroma tumoral, avec une absence de couverture des cellules endothéliales par les péricytes⁽⁹⁾. La perméabilité des néo-vaisseaux est ainsi augmentée, facilitant notamment l'intravasation des cellules tumorales à l'origine de métastases hématogènes. L'inhibition de la voie VEGF/VEGFR produit un rééquilibrage, dans le stroma tumoral, des facteurs pro- et anti-angiogéniques⁽¹⁰⁾. Cette normalisation vasculaire conduit à la destruction des néo-vaisseaux, mais surtout à une vascularisation tumorale de meilleur débit produisant une réoxygénation cellulaire et l'inhibition de la synthèse de VEGF, ainsi qu'une augmentation de l'exposition aux agents cytotoxiques.

Cette fenêtre de normalisation vasculaire n'est pas éternelle, car la poursuite de l'inhibition de l'angiogenèse peut expérimentalement conduire à une destruction complète des néo-vaisseaux, avec une balance déséquilibrée en faveur d'une surexpression des facteurs anti-angiogéniques⁽¹¹⁾. La vascularisation de la tumeur redevient inadéquate, avec hypoxie cellulaire responsable d'une resynthèse de VEGF ; l'exposition aux traitements par chimiothérapie cytotoxique est réduite.

Résistance angiogénique

Outre le dépassement de la fenêtre de normalisation vasculaire, les mécanismes de résistance aux anti-angiogéniques ciblant la voie VEGF/VEGFR sont nombreux, et peuvent impliquer la surexpression de FGF ou de PDGF, le recrutement de progéniteurs issus

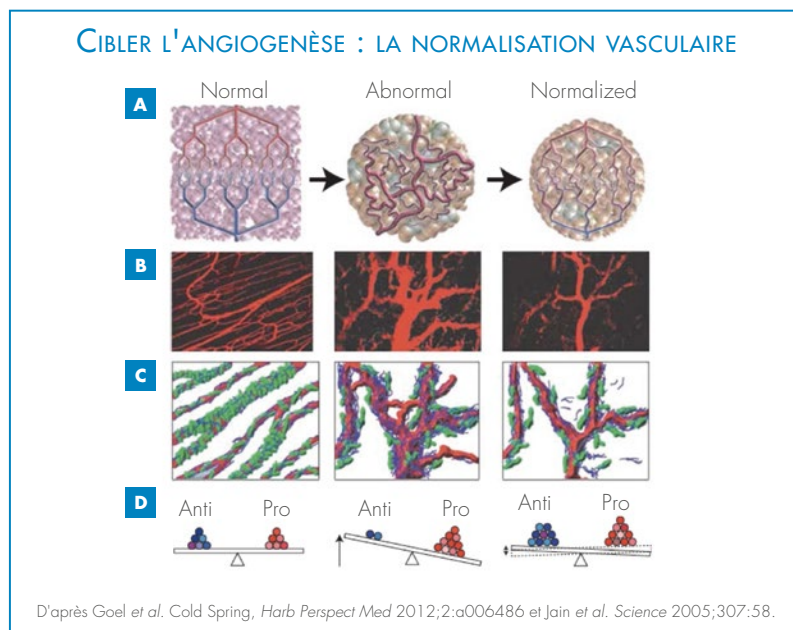


Figure 4 : Normalisation vasculaire.

de la moelle, la formation de néo-vaisseaux à partir de cellules tumorales dé-différenciées⁽¹²⁾. Un ciblage multiple des voies de signalisation impliquées dans l'angiogenèse pourrait prévenir certains de ces mécanismes.

Outre la prolifération tumorale, l'angiogenèse est un mécanisme clé de la réponse immunitaire antitumorale ; ainsi les cellules dendritiques et lymphocytaires du stroma sont susceptibles de synthétiser du VEGF, favorisant leur recrutement autour des cellules tumorales⁽¹³⁾.

1. Poon RT, Fan ST, Wong J. *Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. J Clin Oncol* 2001;19:1207-25.
2. Hanahan D, Weinberg RA. *The hallmarks of cancer. Cell* 2000;100:57-70.
3. Shin Y, Jeon JS, Han S, et al. *In vitro 3D collective sprouting angiogenesis under orchestrated ANG-1 and VEGF gradients. Lab Chip* 2011;11:2175-81.
4. Pugh CW, Ratcliffe PJ. *Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. Nat Med* 2003;9 :677-84.
5. Ferrara N, Alitalo K. *Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nat Med* 1999;5:1359-64.
6. Warren CM, Iruela-Arispe ML. *Signaling circuitry in vascular morphogenesis. Curr Opin Hematol* 2010;17:213-8.
7. Bergers G, Benjamin LE. *Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer* 2003;3:401-10.
8. Carmeliet P, Jain RK. *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature* 2011;473:298-307.
9. Carmeliet P, Jain RK. *Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. Nat Rev Drug Discov* 2011;10:417-27.
10. Goel S, Wong AH, Jain RK. *Vascular normalization as a therapeutic strategy for malignant and nonmalignant disease. Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006486.
11. Jain RK. *Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science* 2005;307:58-62.
12. Bergers G, Hanahan D. *Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nat Rev Cancer* 2008;8:592-603.
13. Motz GT, Coukos G. *The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. Nat Rev Immunol* 2011;11:702-11.