

Anti-angiogéniques et normalisation vasculaire : conséquences sur l'efficacité des traitements anticancéreux L'exemple de l'immunothérapie antitumorale

Dr. Marie Naigeon, PharmD, PhD
Assistant hospitalo-universitaire
Laboratoire d'immunomonitoring en oncologie
Laboratoire de thérapie cellulaire
Gustave Roussy
marie.naigeon@gustaveroussy.fr

Plan

- Angiogenèse et cancer
- Les médicaments antiangiogéniques
- Normalisation vasculaire et amélioration de l'efficacité de la des anticancéreux
- Angiogenèse et immunité
 - Facteurs angiogéniques et immunosuppression
 - Bloquer certains facteurs pro-angiogénique c'est améliorer l'immunité antitumorale
 - Combinaison antiangiogénique + immunothérapies
- Conclusion

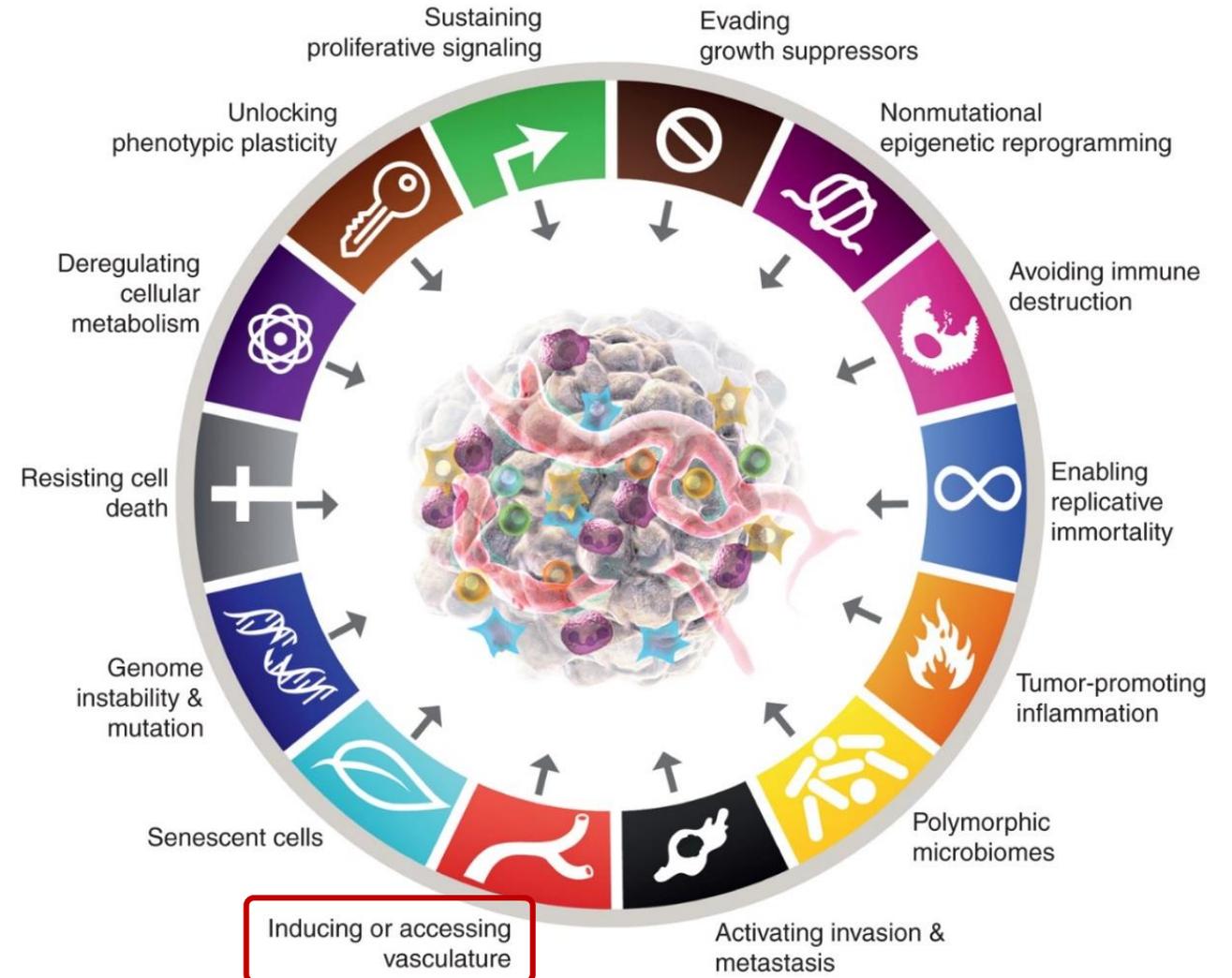
Angiogénèse tumorale

Caractéristiques du cancer

Hallmarks of Cancer: New Dimensions (Cancer Discovery)

Processus par lequel les tumeurs **stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins** à partir de ceux existants

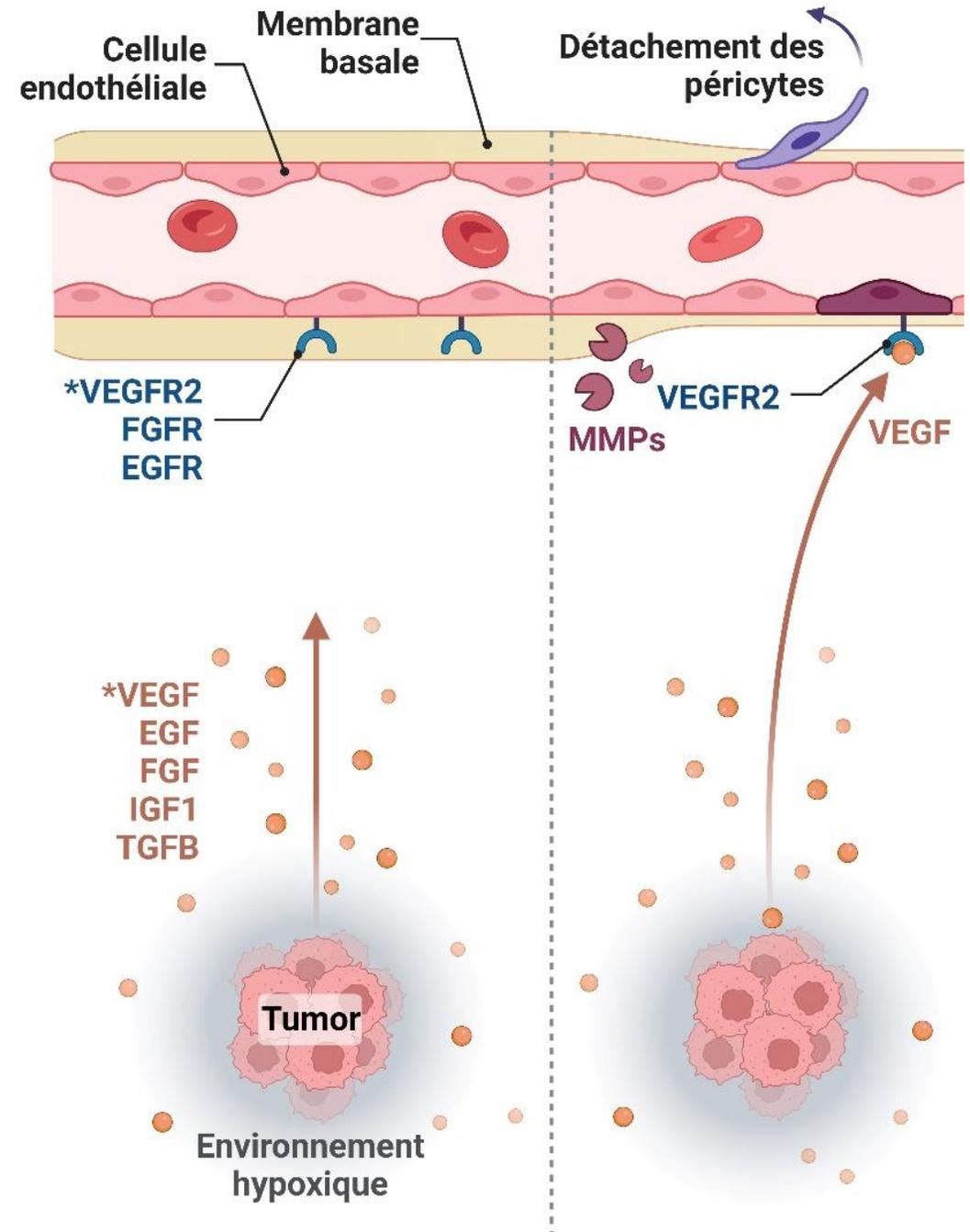
- Favorise une **croissance tumorale rapide**
- Facilite la **dissémination des cellules cancéreuses via la circulation sanguine** et la **formation de métastases** à distance
- Contribue à l'**agressivité** des cancers



Angiogénèse tumorale

Phase d'activation

- La prolifération cellulaire tumorale induit une hypoxie : activation HIF-1
- Libération par les cellules tumorales de **facteurs de croissance comme le VEGF** qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins : néoangiogénèse
- Activation des cellules endothéliales
- Libération de métalloprotéases (MMP) pour dégrader la membrane basale des vaisseaux existants

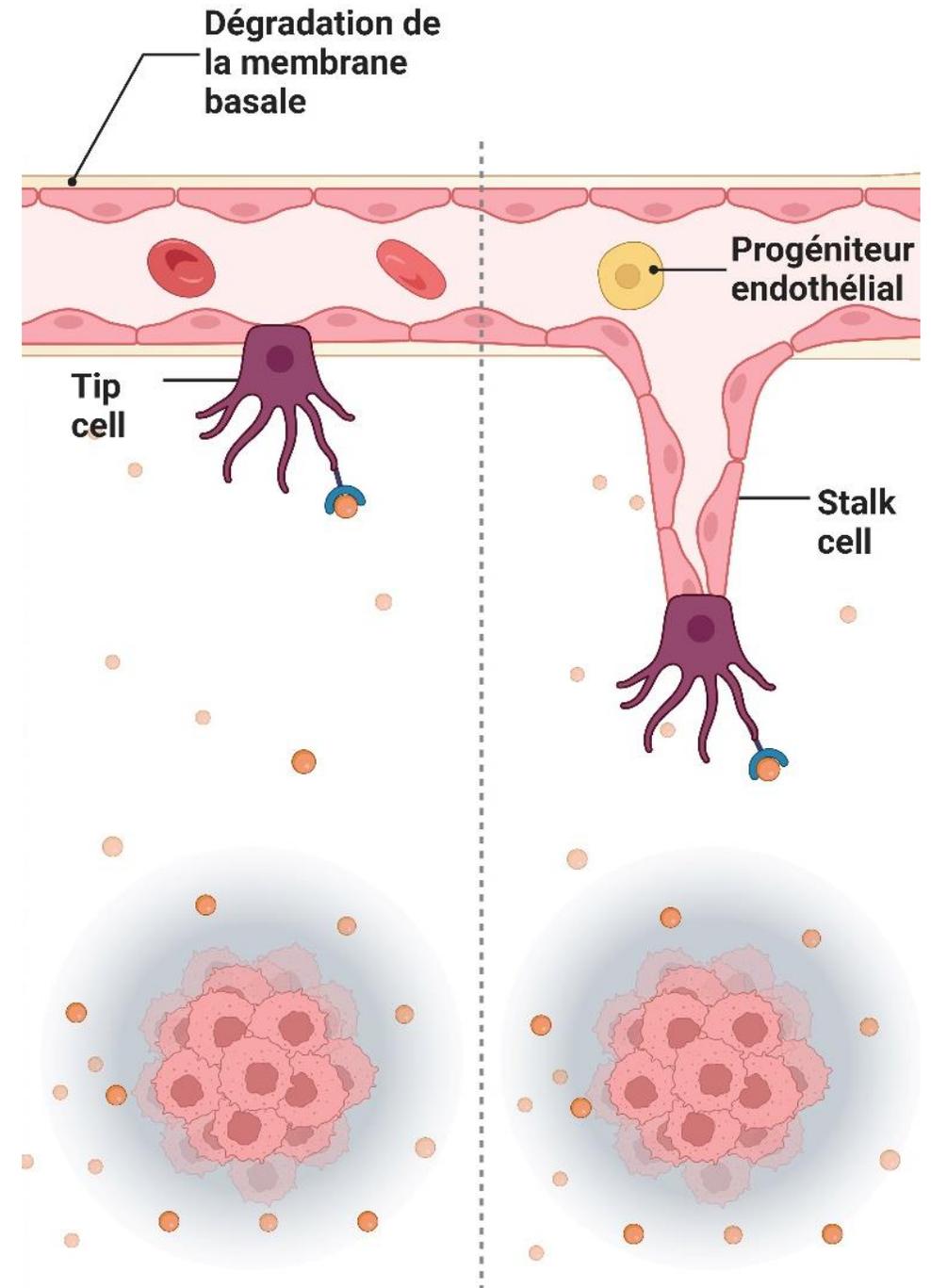


Angiogénèse tumorale

Développement du nouveau vaisseau sanguin

Des cellules spécialisées impliquées :

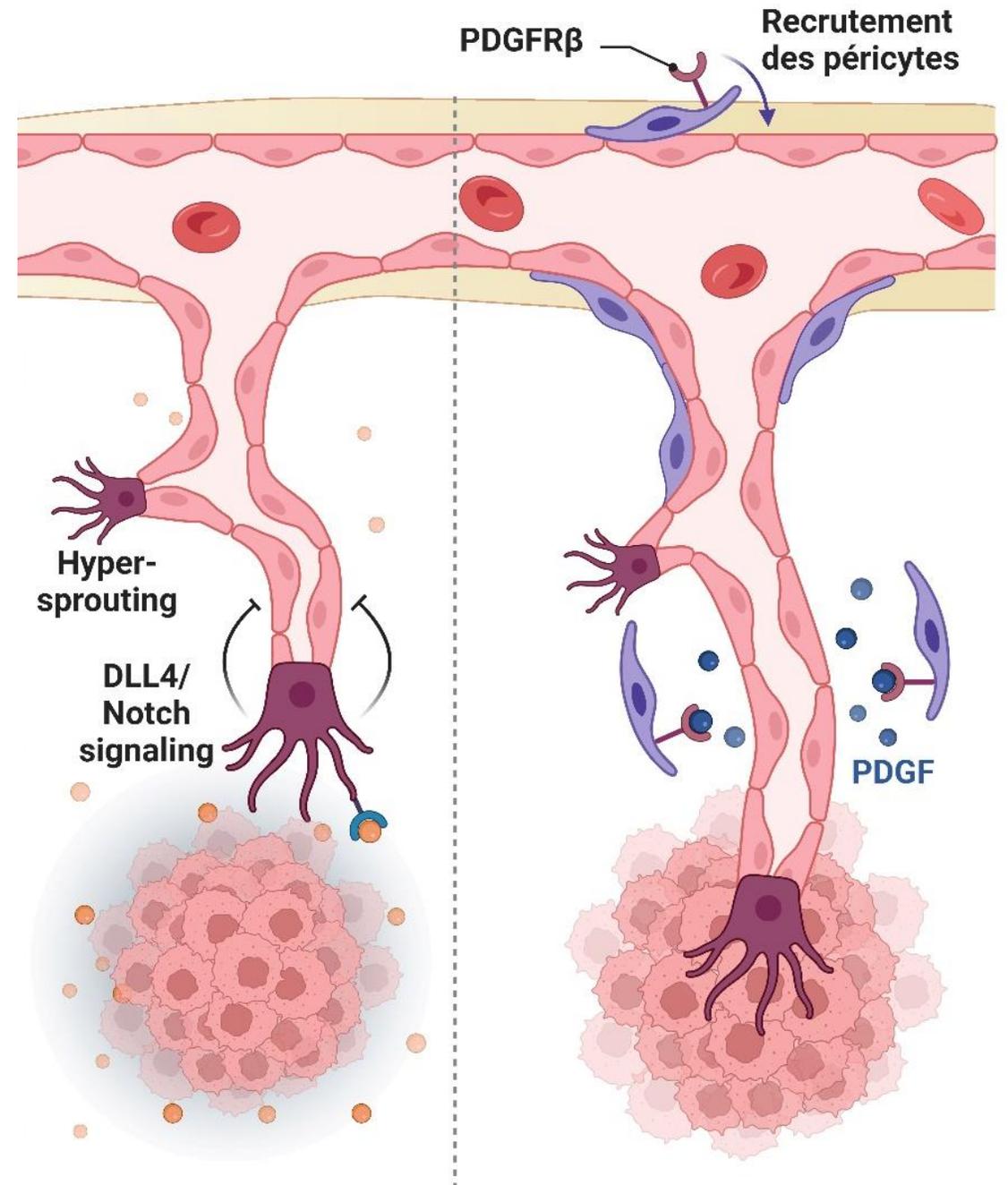
- **Tip cell** : cellules endothéliales spécialisées qui captent les signaux chimiques de la tumeur et vont guider et faire migrer les autres cellules endothéliales vers la tumeur
- **Stalk cell** : cellules endothéliales derrière la Tip cell, servent à stabiliser et former la structure des vaisseaux en développement



Angiogénèse tumorale

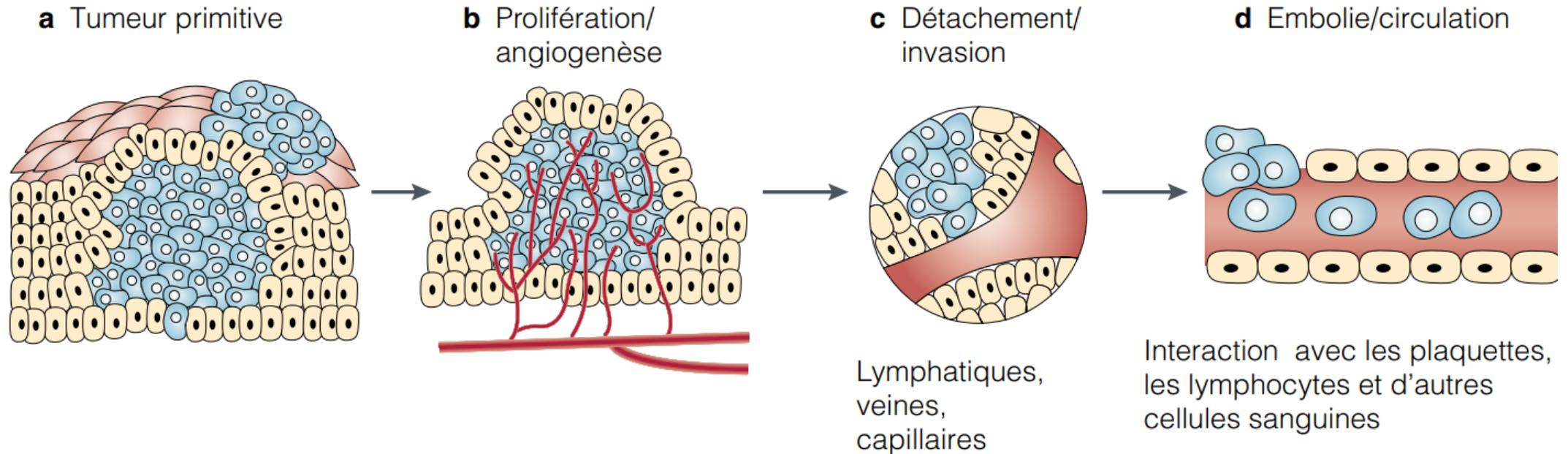
Développement de la vascularisation

- **Sprouting** : formation de nouvelles branches
- **Signaling DLL4/Notch** : arrêt de prolifération, régulation par la tumeur pour créer/stopper la prolifération des vaisseaux et favoriser la formation d'un réseau anarchique



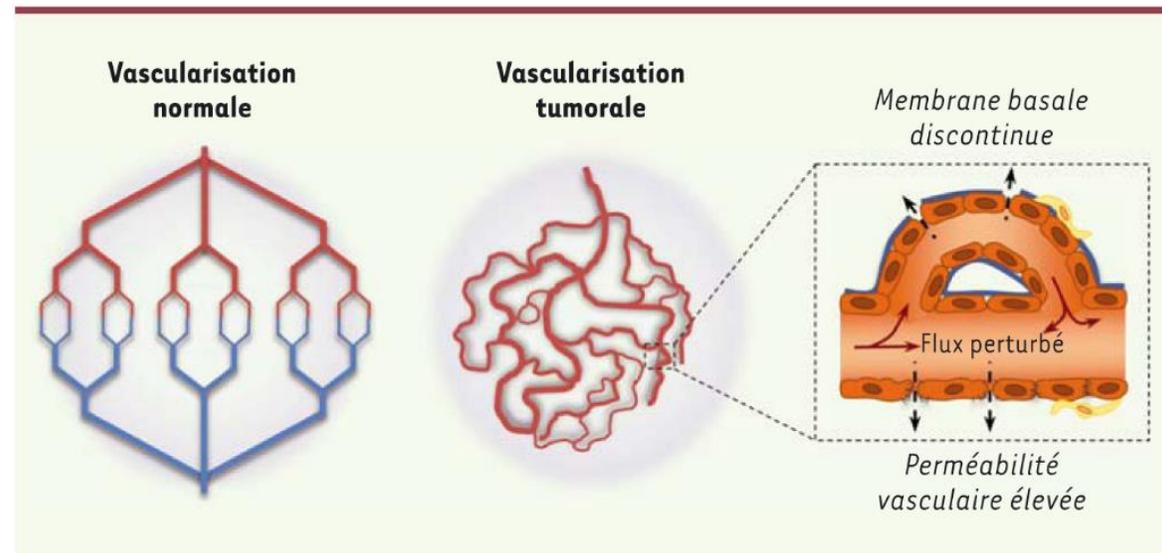
Angiogénèse tumorale

➤ Favorise la dissémination métastatique



Angiogénèse tumorale

- **Hyperperméabilité anormale** des vaisseaux tumoraux
 - Fuites de protéines plasmatiques et de fluides dans la tumeur
 - élévation de la pression intratumorale
 - Diminution du transport transcapillaire
 - Diminution de l'absorption des médicaments



Angiogénèse tumorale

- Les molécules pro-angiogéniques

VEGF, VEGFR-1,
VEGFR2, angiopoïétine
2, Tie-2

- **Initiation de l'angiogénèse**

- Perméabilité vasculaire
- Détachement des péricytes
- Dégradation de la membrane basale

FGFs, PDGF-B, PIGF,
integrines, interleukines

- **Formation de néo-vaisseaux**

- Prolifération et migration des cellules endothéliales
- Prolifération et migration des péricytes

PDGF-BB, angiopoïétine-
1, endothéline-1, iNOS,
endogline

- **Maturation**

- Attachement des péricytes
- Dépôt de membrane basale
- Perméabilité vasculaire, vasoconstriction

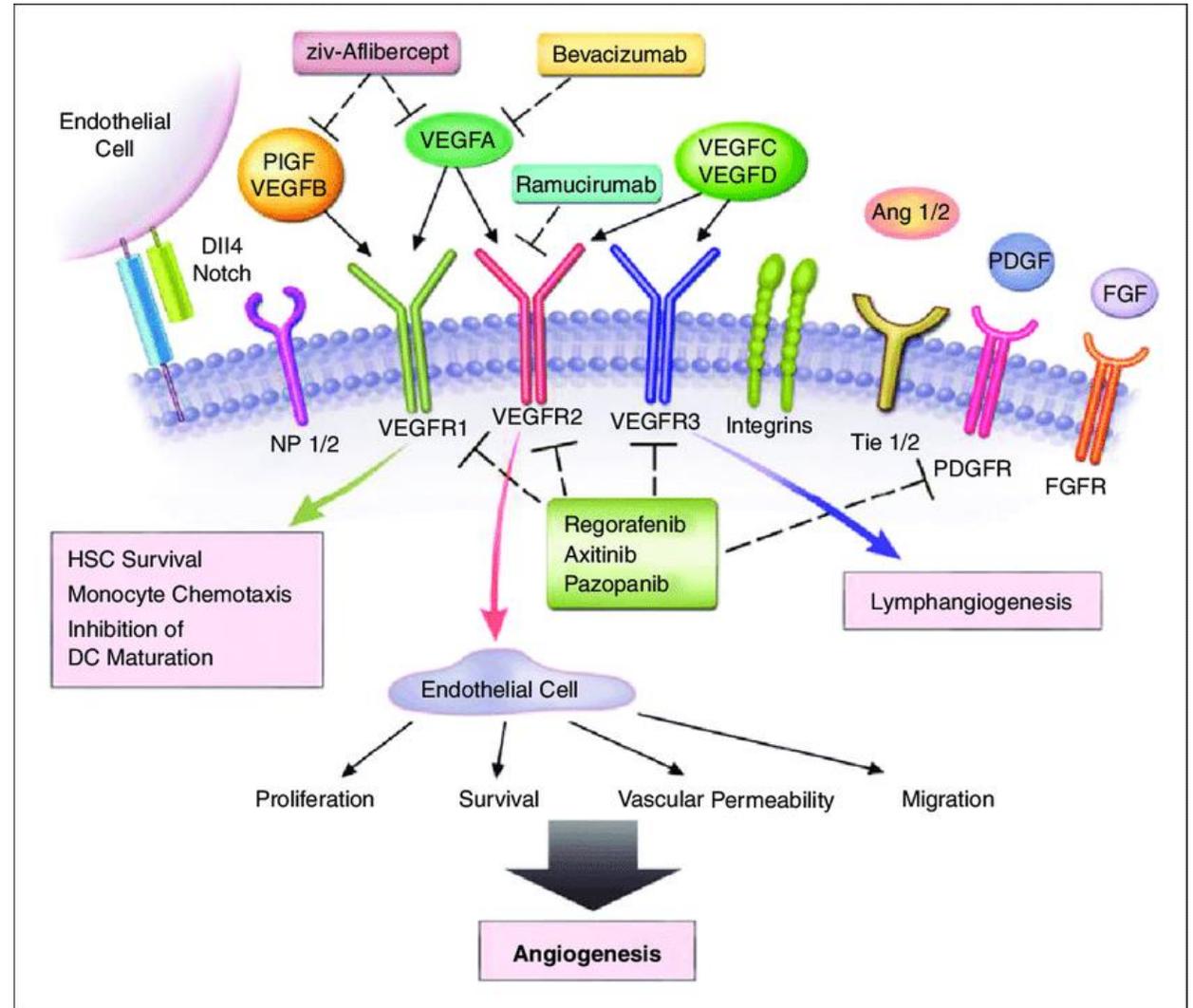
Médicaments anti-angiogéniques

Type	Cible	DCI
Anticorps	VEGF-A	Bevacizumab
	VEGF-R2	Ramucirumab
Inhibiteurs de protéines kinase	Protéines kinases du VEGF-R	Sorafenib Sunitinib Vandetanib Pazopanib Axitinib Regorafenib Nintedanib Cabozantinib
Protéine de fusion	VEGF-A, PlGF, VEGF-B, C, D	Ziv-aflibercept
Immunosuppresseurs		Thalidomide Lénalidomide Pomalidomide

Médicaments anti-angiogéniques

Les anticorps anti-VEGF et VEGFR2

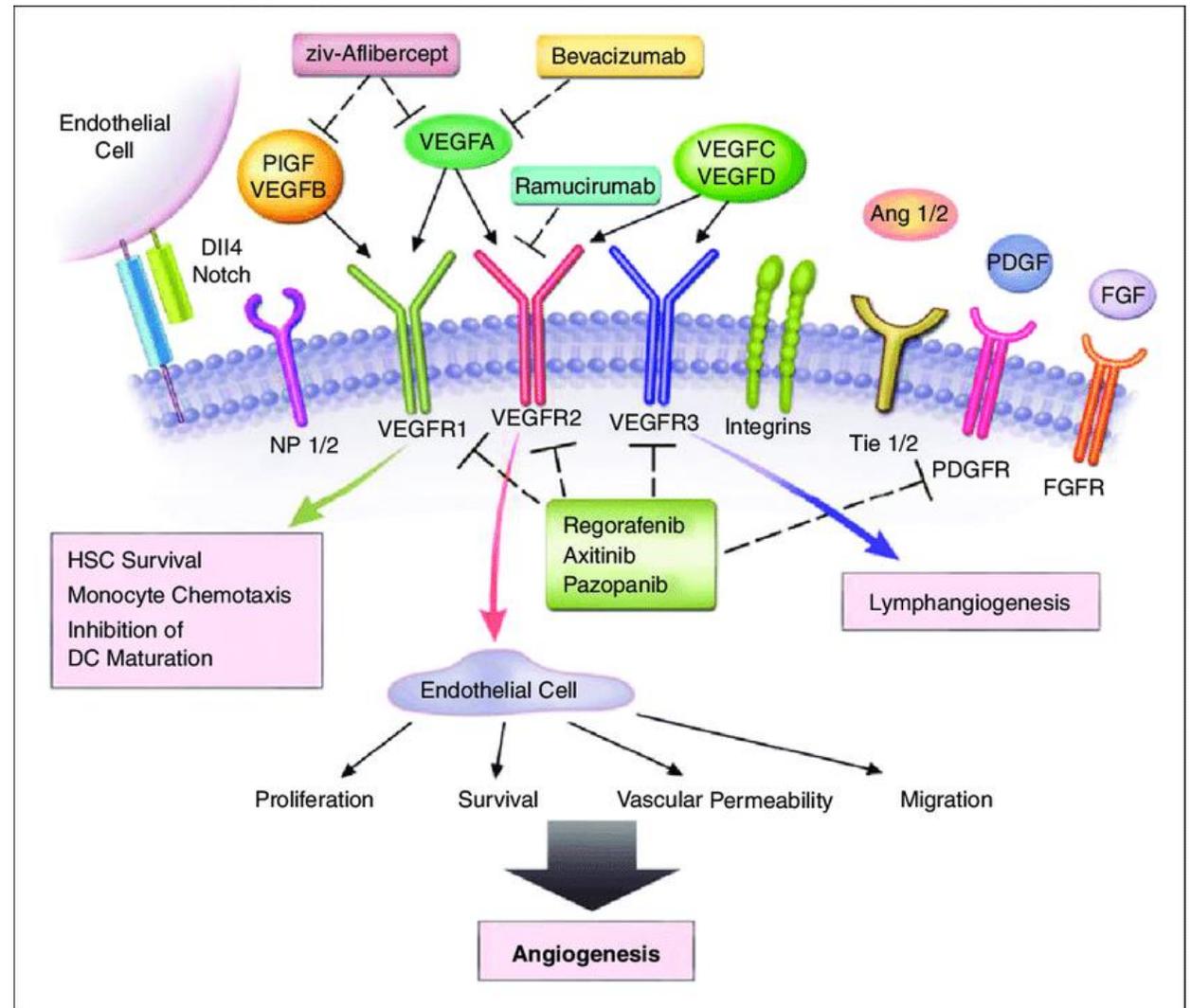
- Le **bévacizumab** se lie au VEGF-A et inhibe sa liaison à ses récepteurs VEGFR1 et VEGFR2 à la surface des cellules endothéliales.
- Le **ramucirumab** bloque le récepteur VEGFR2 et empêche sa liaison au VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D
- Cela inhibe la signalisation en aval, neutralisant la **prolifération et la migration des cellules endothéliales**



Médicaments anti-angiogéniques

Les inhibiteurs de protéines kinases

- Les **TKI anti-VEGF** inhibe de multiples protéines kinases y compris celles impliquées dans l'angiogénèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2)



Médicaments anti-angiogéniques : comment fonctionnent-ils?

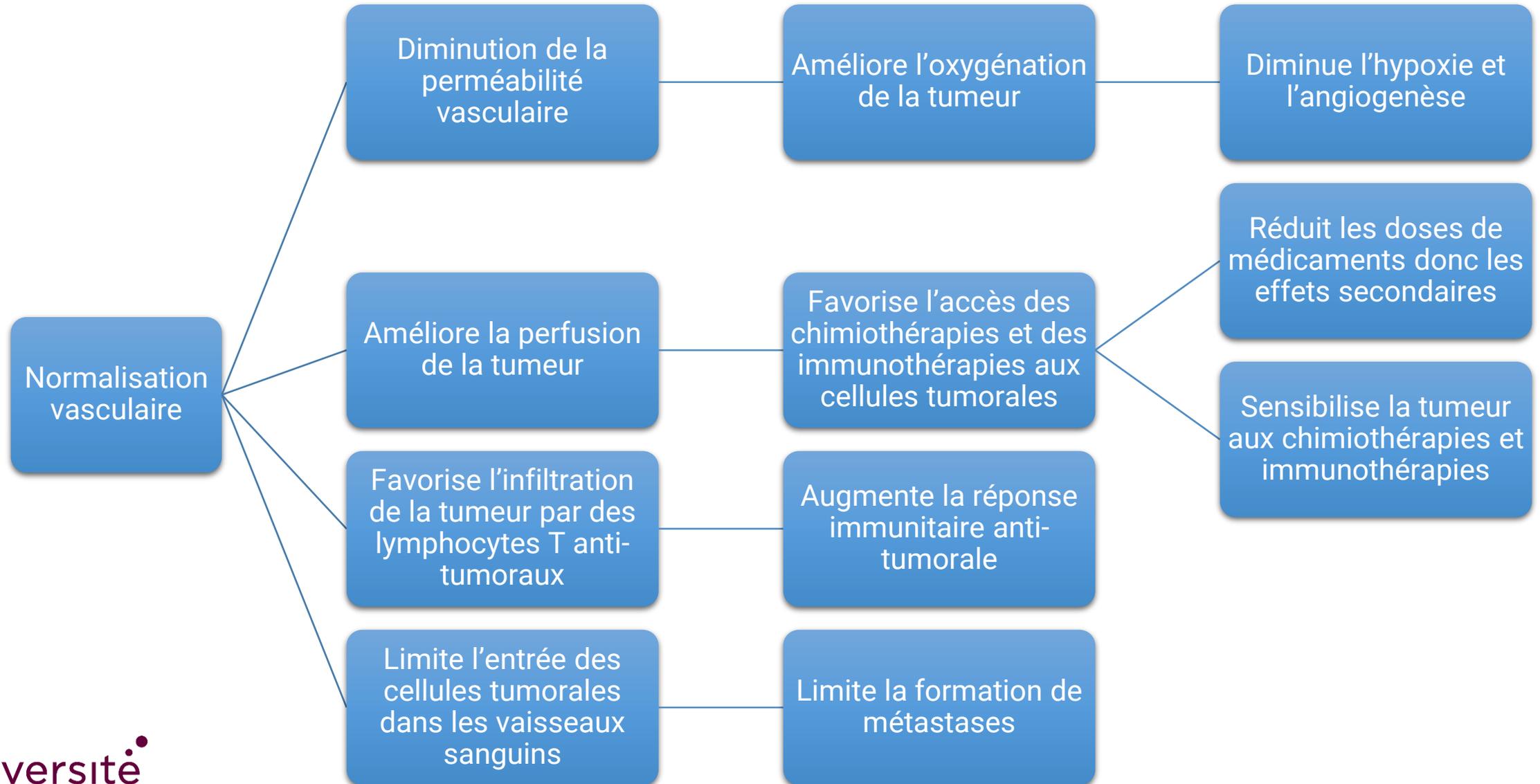
- Inhibition de l'axe VEGF/VEGFR : **neutralise la prolifération et la migration des cellules endothéliales**
- **Régression des vaisseaux tumoraux**
- **Inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux : inhibition de la croissance tumorale**

Paradoxe

- **Détruire l'architecture vasculaire de la tumeur pourrait diminuer l'accès d'autres anticancéreux à la tumeur**
- Plutôt qu'une destruction, l'utilisation d'antiangiogéniques vise à **normaliser le réseau vasculaire anormal**, permettant un meilleur accès des médicaments à la tumeur

- Inhibition de l'axe VEGF/VEGFR : neutralise la prolifération et la migration des cellules endothéliales
- Régression des vaisseaux tumoraux
- Inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux : inhibition de la croissance tumorale
- **Normalisation des vaisseaux tumoraux restants**

C'est quoi la normalisation vasculaire?



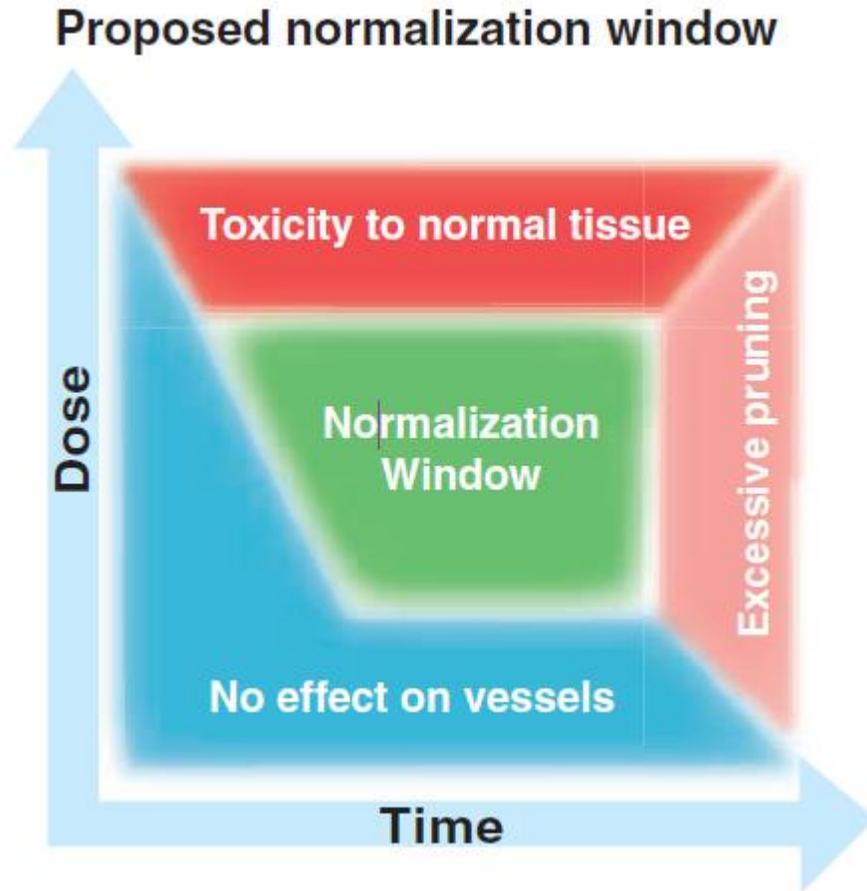
Propriétés de la vasculature

	Tissu sain	Tumeur	Tumeur traité par antiangiogénique
Organisation	Normale	Anormale	Normalisée
Péricytes	Normaux	Absents ou détachés	Plutôt normaux
Basement membrane	Normale	Absente ou trop fine	Plutôt normale
Diamètre des vaisseaux	Distribution normale	Dilatés	Plutôt normaux
Densité vasculaire	Normale, distribution homogène	Anormale, distribution hétérogène	Plutôt normale
Perméabilité aux larges molécules	Normale	Haute	Intermédiaire
Pression plasmatique (P) et interstitielle tumorale (I)	$P > I$	$P \sim I$	$P > I$
pO ₂	Normale	Hypoxie	Diminution de l'hypoxie
Drug penetration	Uniforme	Hétérogène	Plus homogène

Est-ce que la croissance tumorale est accélérée pendant la normalisation vasculaire?

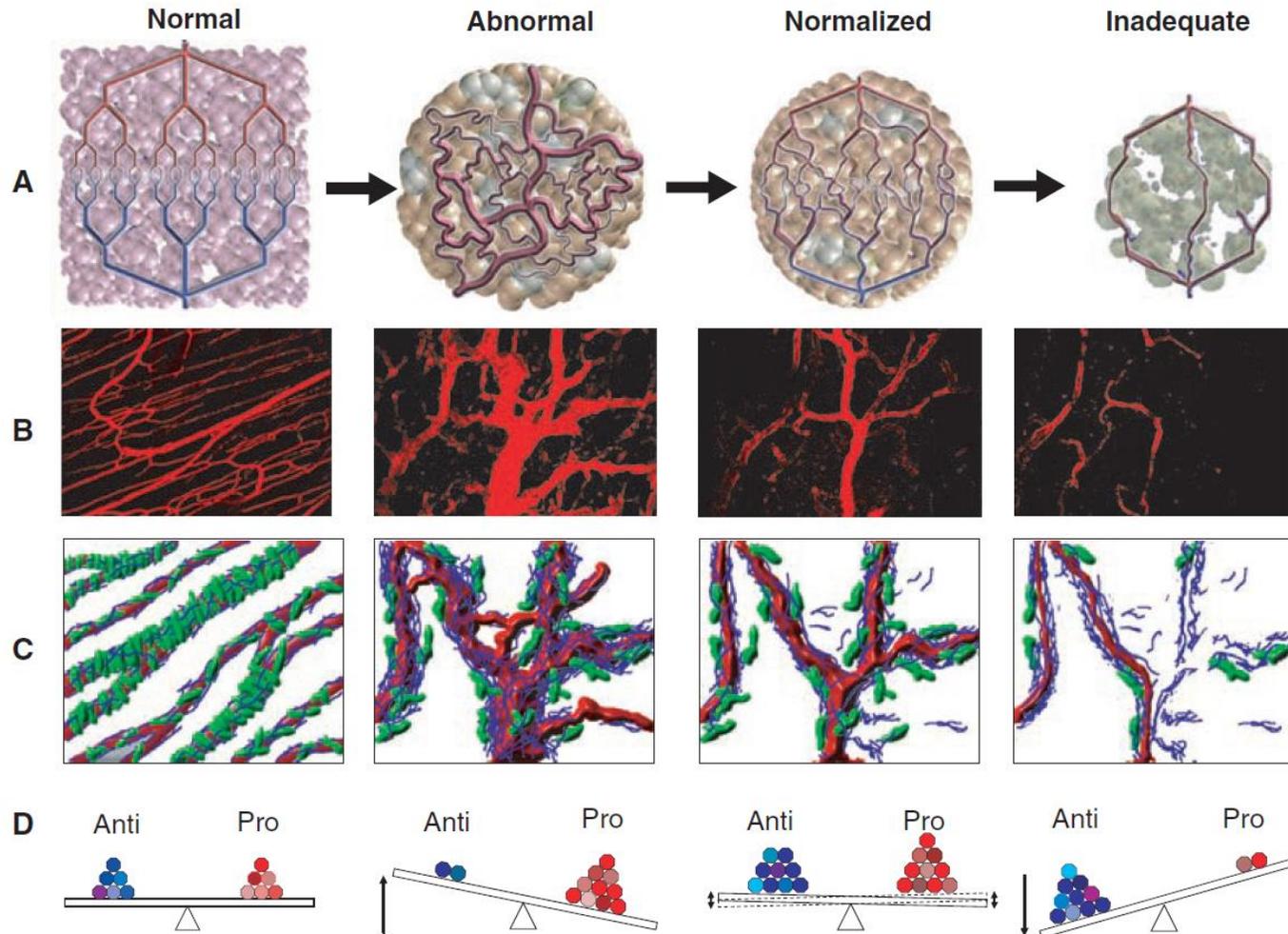
- **L'amélioration de la délivrance d'oxygène et de nutriments pourrait augmenter la croissance tumorale**
- *Etudes cliniques et précliniques* : pas d'augmentation de la taille de la tumeur pendant une monothérapie par antiangiogénique
- Ne pas oublier que l'effet principal d'un traitement antiangiogénique est la **réduction du nombre/densité de vaisseaux sanguins** -> régression tumorale
- Une discrète augmentation de la croissance tumorale serait masquée par l'effet antiangiogénique
- Incapacité à former de nouveaux vaisseaux pendant le traitement limite l'expansion tumorale

Normalisation vasculaire : influence de la dose et du temps d'exposition



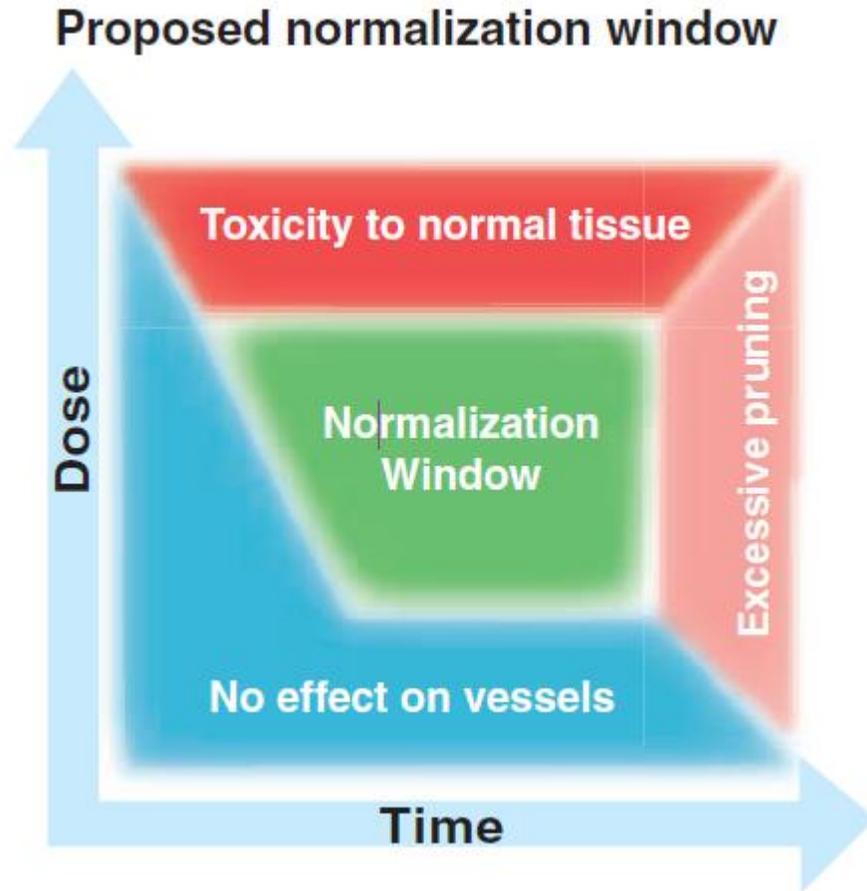
- **Fenêtre de normalisation** : régression des vaisseaux tumoraux dysfonctionnels et immatures (*pruning*) et fortification des vaisseaux restants, sans toxicités sur les vaisseaux sains.
- Dépend du **temps d'exposition** et de la **dose d'antiangiogéniques**
- Importance de trouver un équilibre dans la dose et la durée du traitement pour maximiser l'effet bénéfique de la normalisation vasculaire, tout en minimisant les effets secondaires ou la perte d'efficacité

Fenêtre de normalisation



- **Rétablissement d'une balance** entre les signaux pro- et anti-angiogéniques

Normalisation vasculaire : influence de la dose et du temps d'exposition



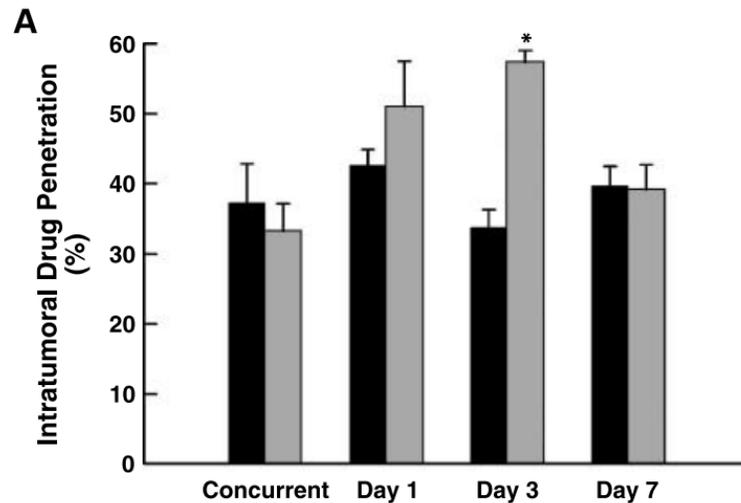
- Maintien de la fenêtre quelques jours mais risque de :
 - **Régression excessive de la vasculature** (exposition prolongée : excès de signaux antiangiogéniques)
 - **Activation d'autres voies antiangiogéniques**
 - **Toxicité sur les tissus sains** (dose élevée)

Normalisation vasculaire : influence de la dose et du temps d'exposition

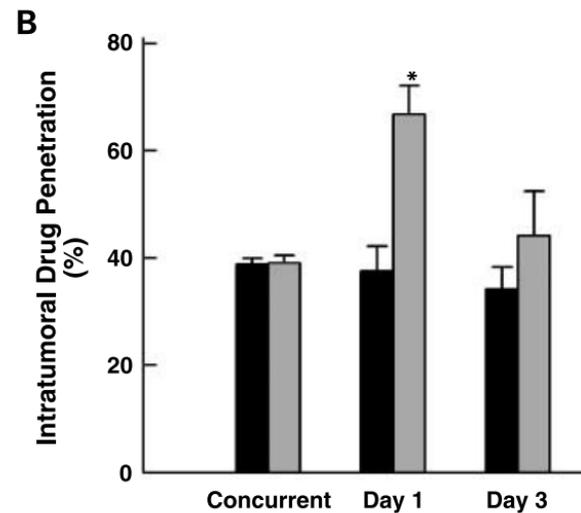
- Importance de la dose et du temps d'exposition pour identifier cette fenêtre de normalisation
 - Bon timing pour administrer les autres traitements anticancéreux à la tumeur devenue « sensible » *via* la normalisation vasculaire
 - Etudes de cinétiques précliniques et cliniques en cours
- Dose et schéma optimaux d'antiangiogéniques pour normaliser le réseau vasculaire tumorale sans toxicité sur les tissus sains

Les antiangiogéniques améliorent la pénétration des chimiothérapies à la tumeur

- Plusieurs modèles murins de xénogreffes à des souris (greffes de tumeurs humaines)



Topotécane / neuroblastome



Etoposide / neuroblastome

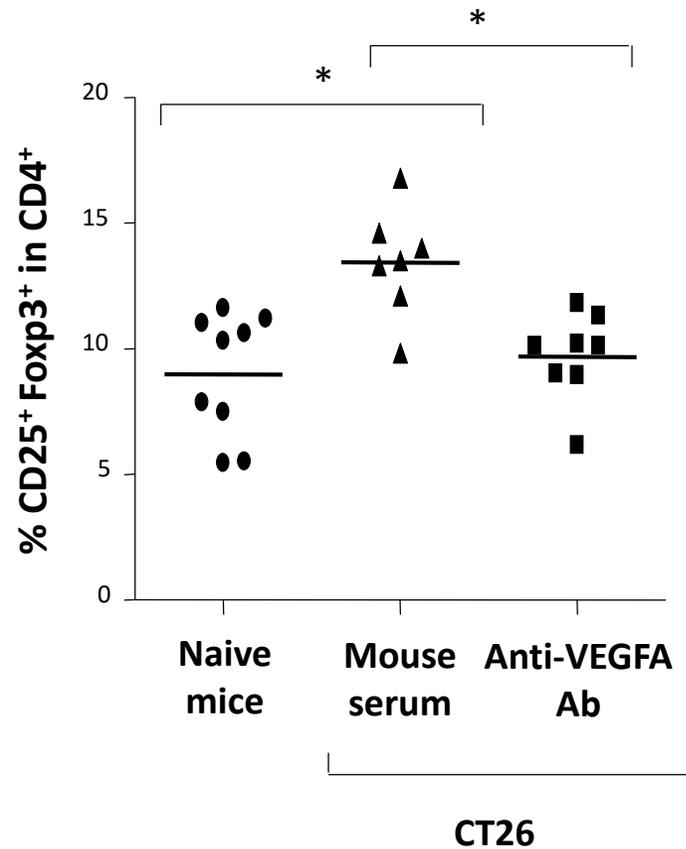
■ : tumeurs contrôle
■ : tumeurs traitées par
bévacicumab
(antiangiogénique)

Antiangiogéniques et chimiothérapies

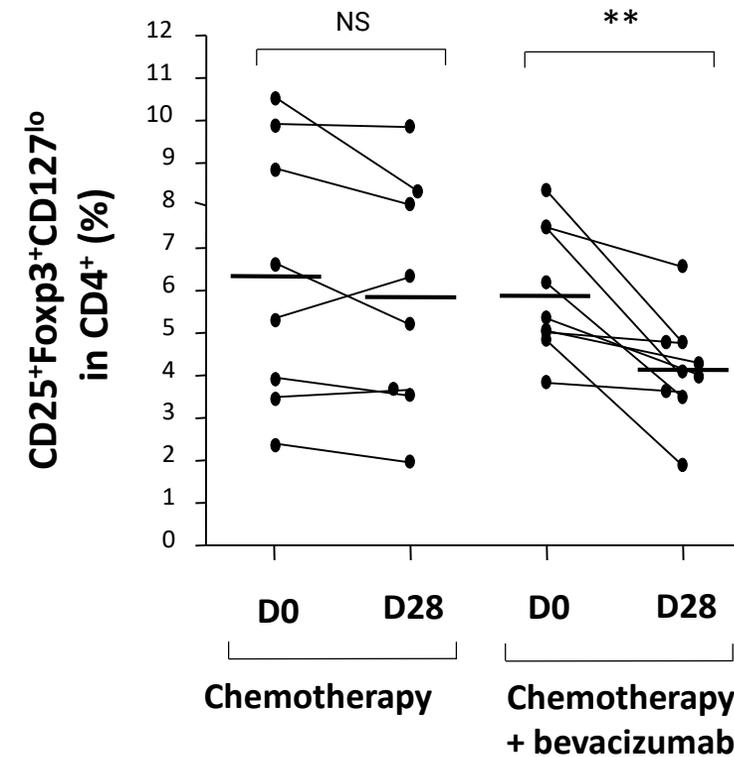
- Destruction des 2 compartiments tumoraux différents : cellules tumorales (chimiothérapie & radiothérapie) et cellules endothéliales (anti-angiogéniques)
- Vision challengée : destruction des cellules endothéliales par certaines chimiothérapies, destruction des cellules tumorales VEGFR1/2+ par les anti-angiogéniques ciblant VEGFR

Le blocage de la voie VEGF-A/VEGFR inhibe l'accumulation de Treg dans le cancer colorectal

Modèle murin de cancer colorectal

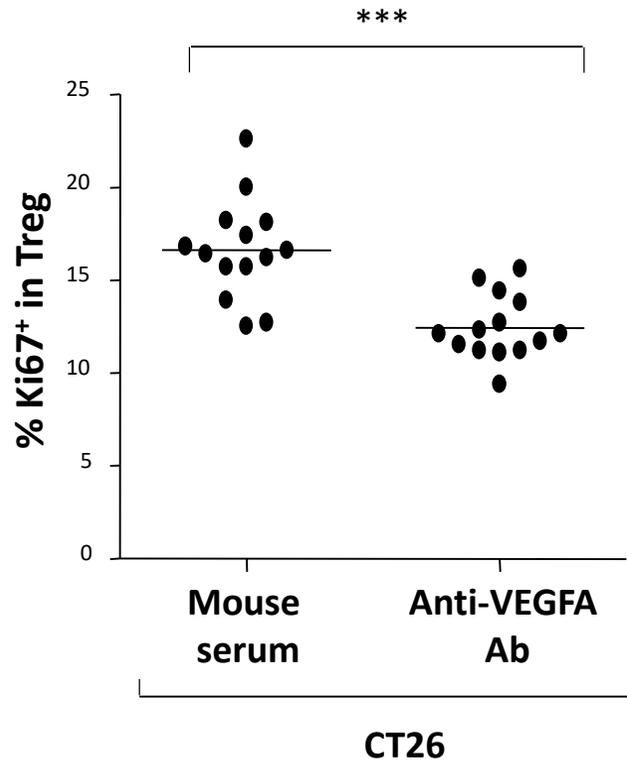


Patients atteints de cancer colorectal métastatique

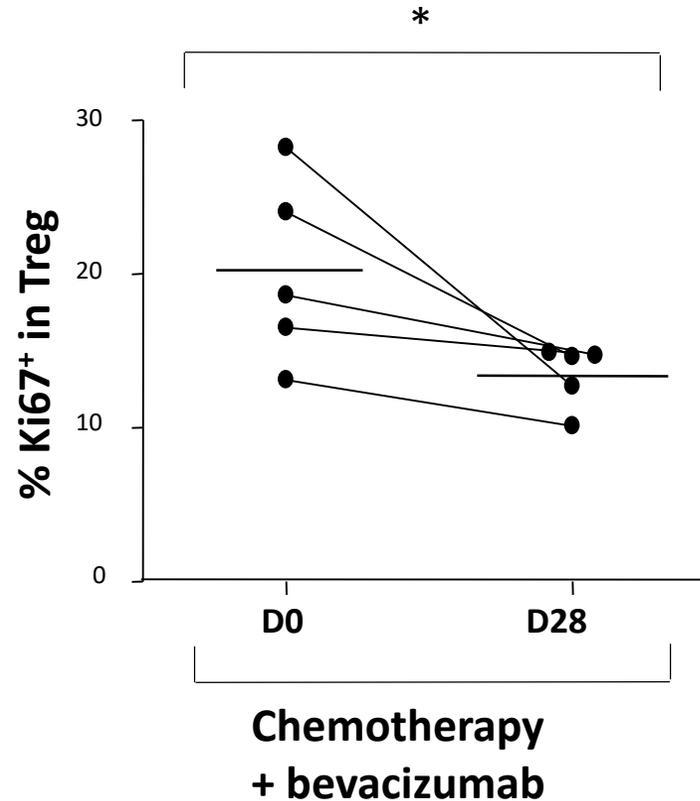


Le blocage de la voie VEGFA/VEGFR inhibe la prolifération des Treg dans le cancer colorectal

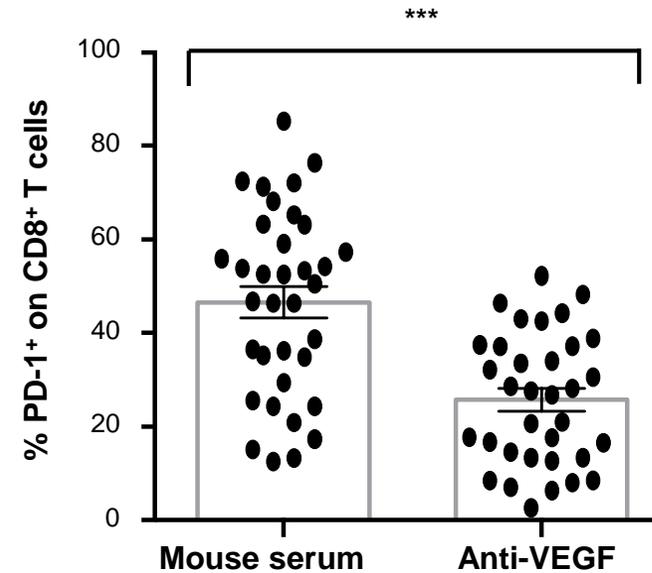
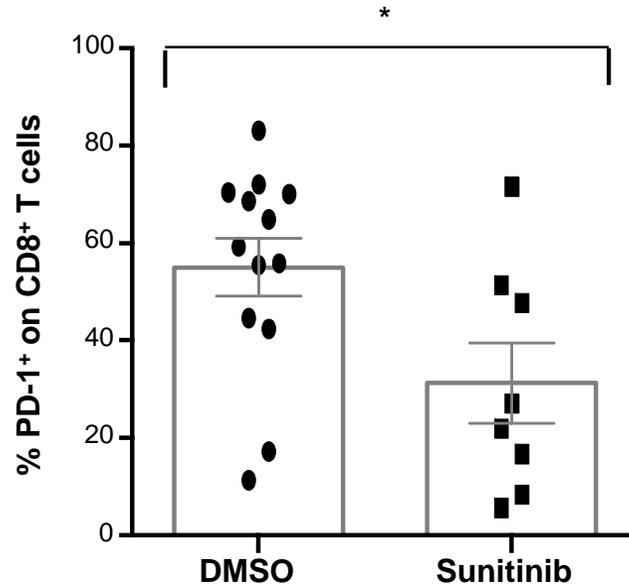
Modèle murin de cancer colorectal



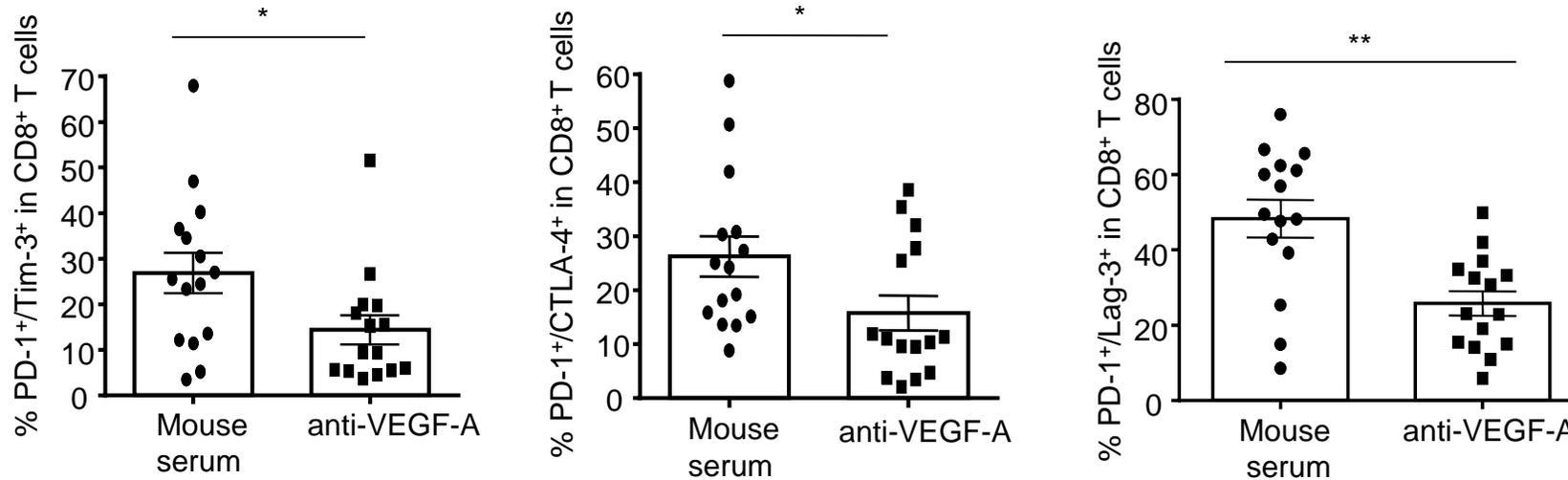
Patients atteints de cancer colorectal métastatique



Le blocage de la voie VEGF-A/VEGFR module également les récepteurs inhibiteurs (PD-1, CTLA-4...) sur les LT CD8⁺ intratumoraux



Le blocage de la voie VEGF-A/VEGFR module également les récepteurs inhibiteurs (PD-1, CTLA-4...) sur les LT CD8⁺ intratumoraux

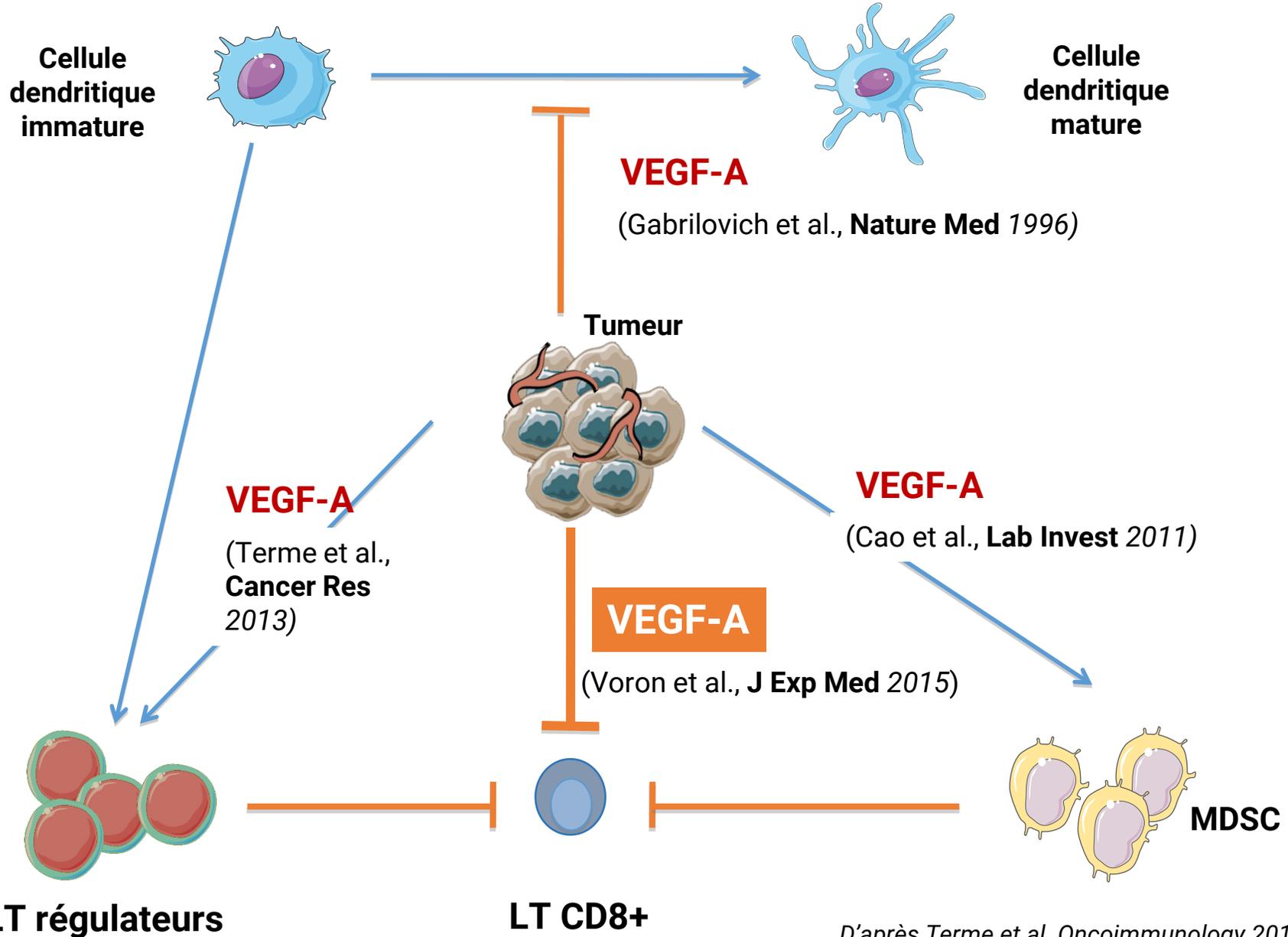


Voron et al. *J Exp Med* 2015

Angiogénèse et immunosuppression

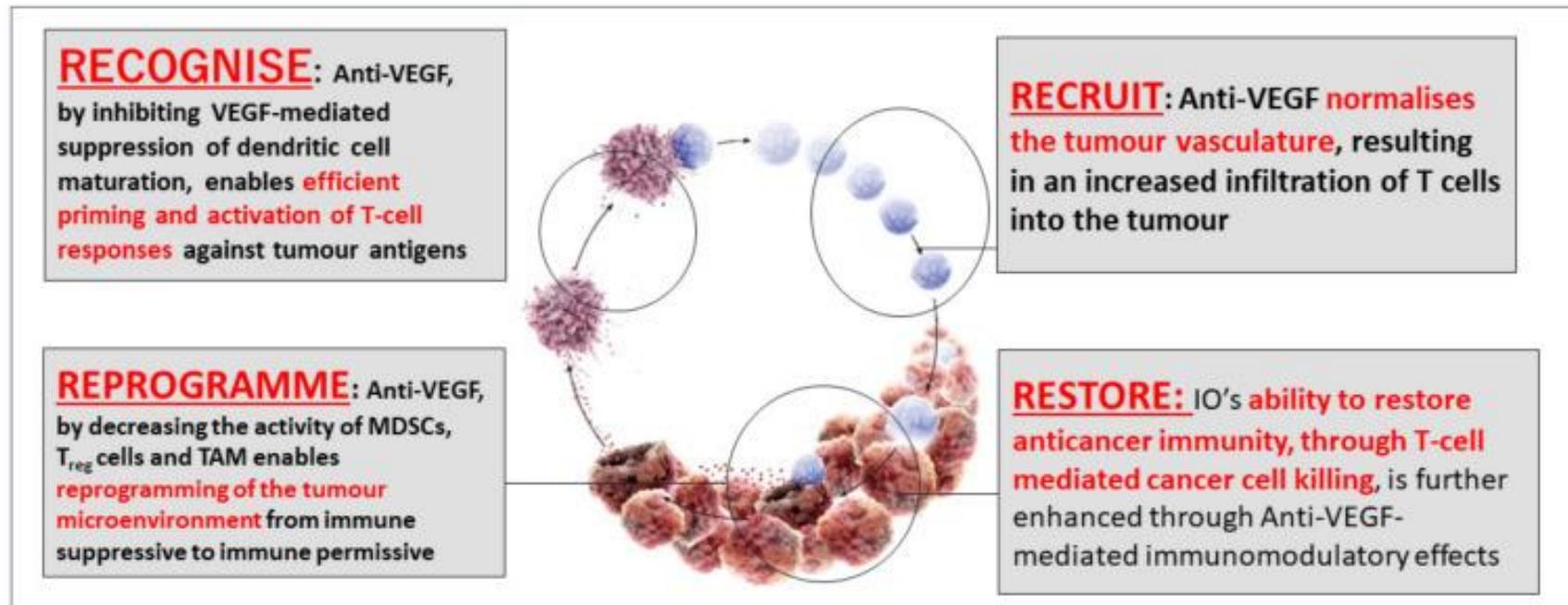
Comment les anti-angiogéniques
peuvent potentialiser les traitements
par immunotherapies ?

VEGF et immunosuppression



Facteurs angiogéniques et **Immunosuppression**

→ Les inhibiteurs de VEGF pourraient ont un rôle direct sur la stimulation de l'immunité antitumorale



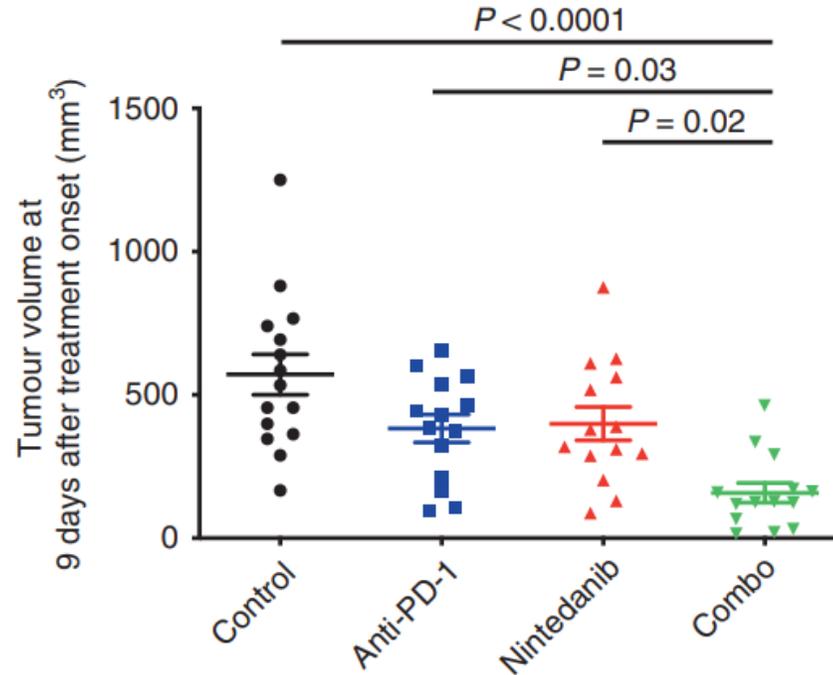
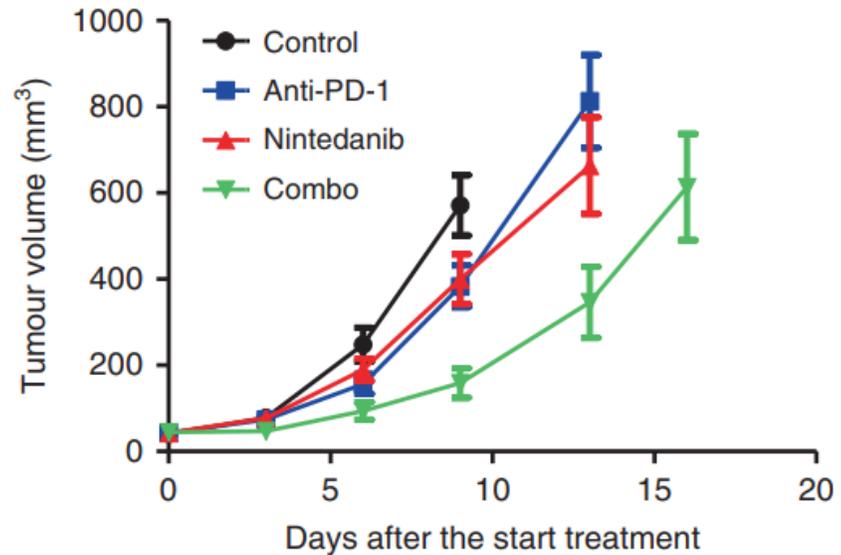
* MDSC, myeloid-derived suppressor cell; T_{reg}, regulatory T cell; VEGF, vascular endothelial growth factor

Facteurs angiogéniques et **immunosuppression**

- Les inhibiteurs de VEGF pourraient ont un rôle direct sur la stimulation de l'immunité antitumorale
- Cela représente un rationnel pour combiner avec les immunothérapies

Etudes précliniques : association antiangiogéniques + immunothérapies

a



Modèle murin de mélanome

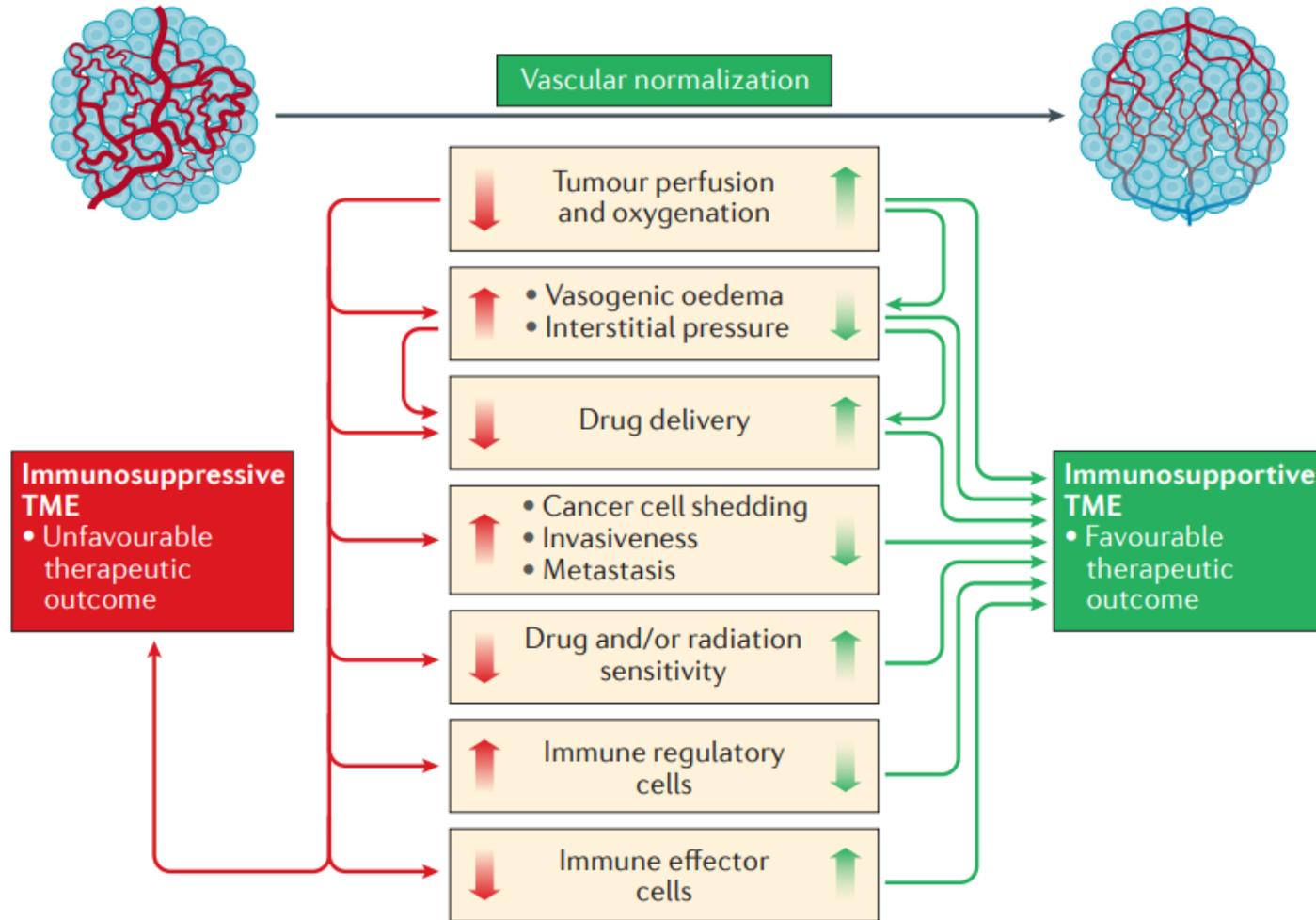
Traitements :

- **Control**
- **Anti-PD-1** : immunothérapie
- **Nintedanib** : TKI anti-angiogéniques
- **Combo** : anti-PD-1 + nintedanib

- L'association anti-PD-1+nintedanib permettait un ralentissement de la croissance tumorale par rapport aux traitement par anti-angiogénique seul ou anti-PD-1 seul
- Hypothèse : **le nintedanib augmenterait la sensibilité des tumeurs à l'anti-PD-1**

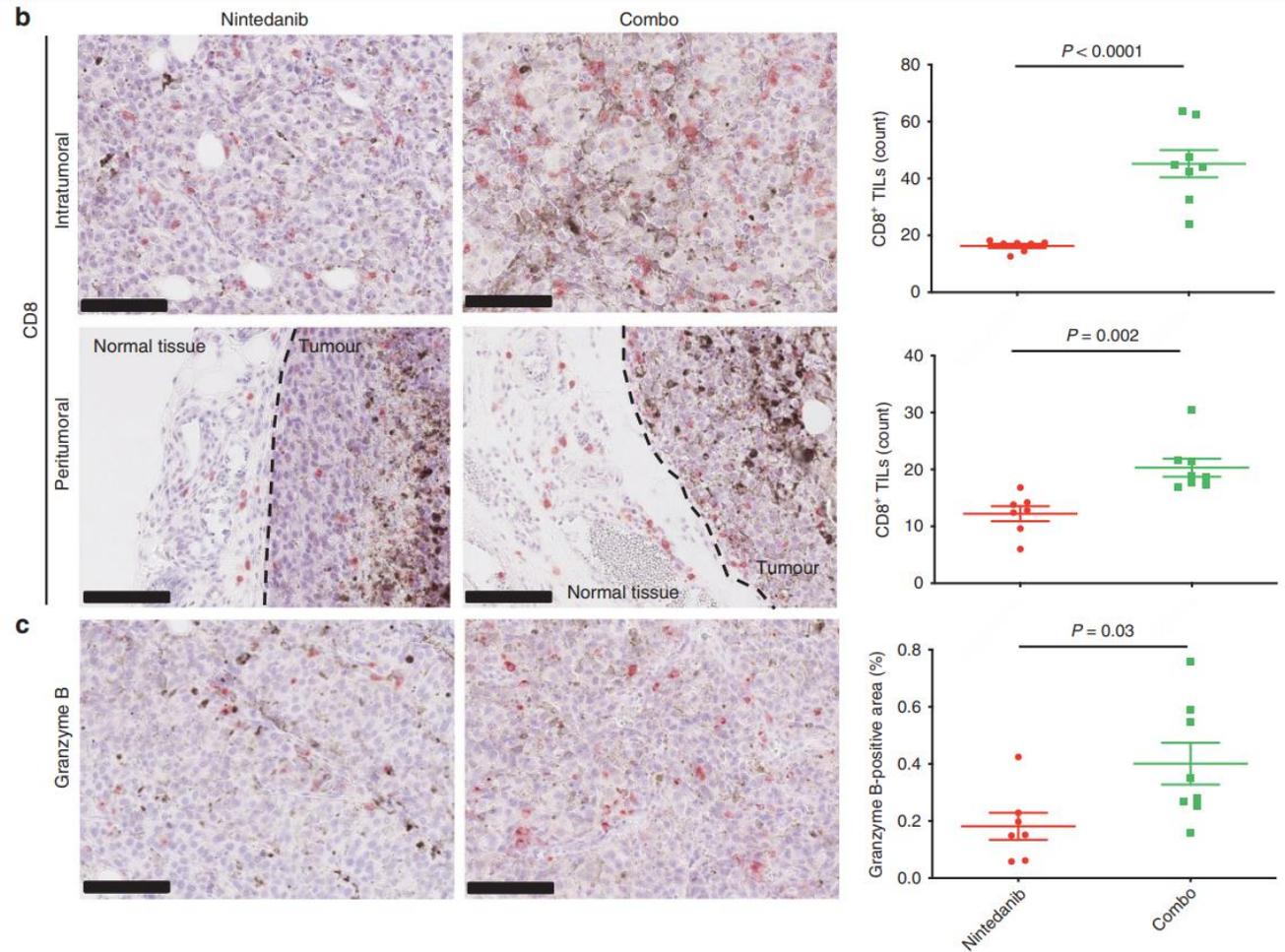
Comment ?

Anti-angiogéniques et immunothérapies



- Les antiangiogéniques pourraient :
 - Favoriser l'**infiltration immunitaire**
 - Favoriser l'**activation immunitaire**
 - *Via* la normalisation vasculaire

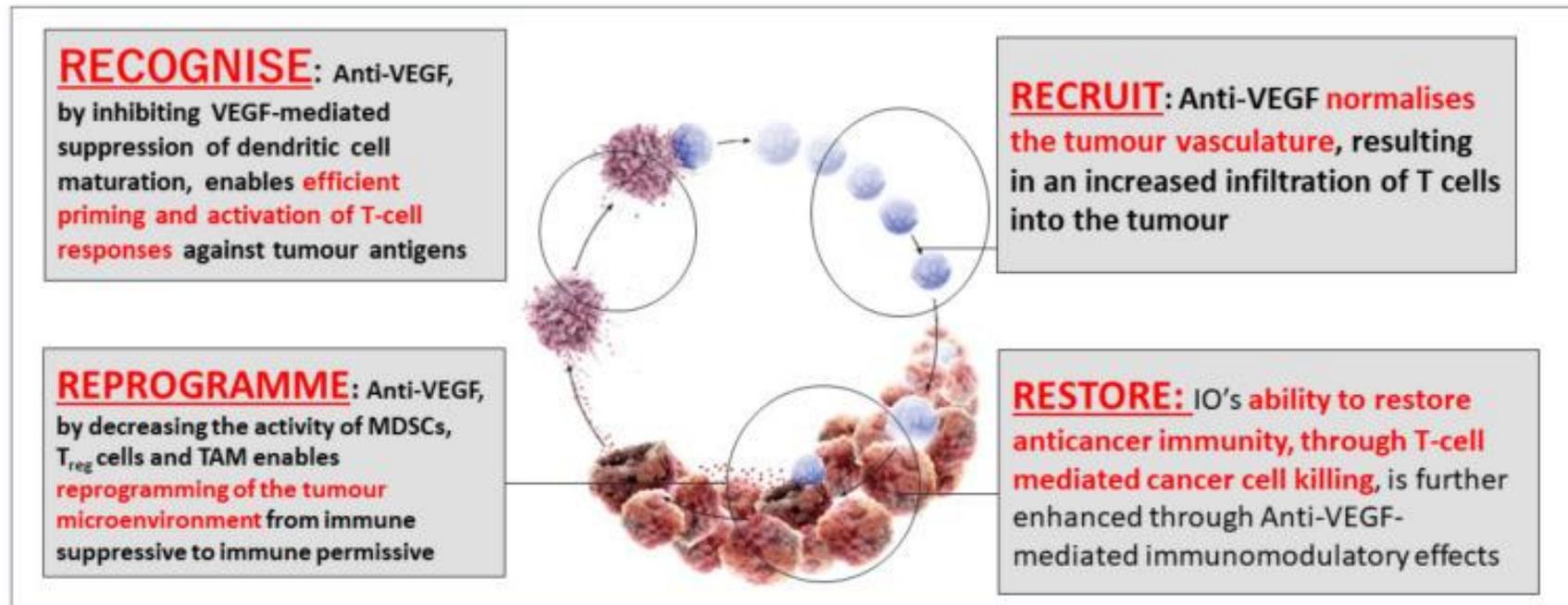
Les antiangiogéniques favorisent l'infiltration lymphocytaire dans la tumeur



- Augmentation du nombre de TILs CD8⁺ intratumoraux et péritumoraux

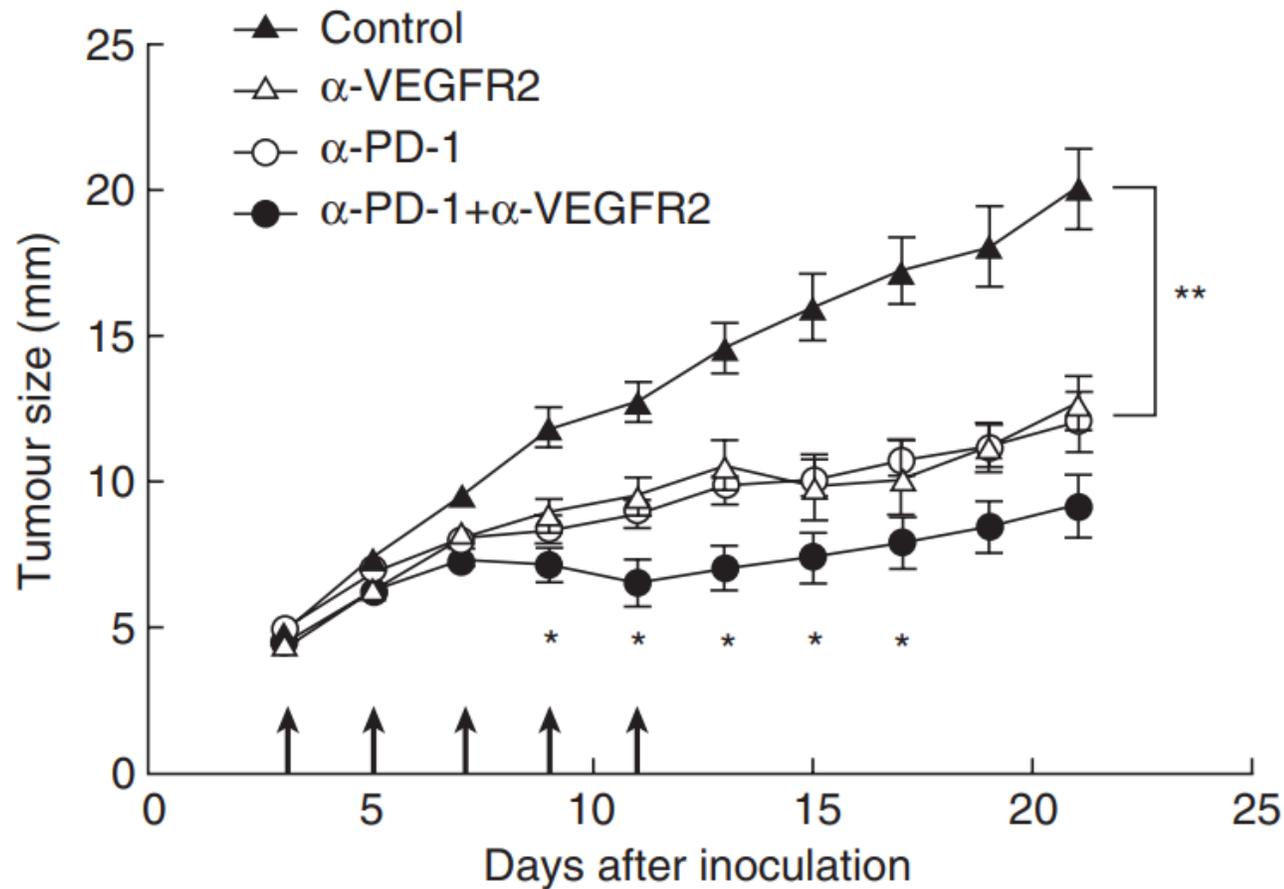
Anti-angiogéniques et immunothérapies

- Les inhibiteurs de VEGF pourraient aussi avoir un rôle plus direct sur la stimulation de l'immunité antitumorale



* MDSC, myeloid-derived suppressor cell; T_{reg}, regulatory T cell; VEGF, vascular endothelial growth factor

Antiangiogéniques et immunothérapies



- Modèle murin de cancer du colon
- L'anti-VEGFR2 potentialise l'action de l'anti-PD-1 en comparaison à l'anti-PD-1 seul

Anti-angiogéniques en combinaison

- Augmente la pénétration intratumorale des drogues grâce à la normalisation vasculaire : rationnel pour combinaison chimiothérapie, immunothérapies
- Stimulent directement l'immunité anti-tumorale : rationnel pour combinaison immunothérapies

Perspectives

- **Identifier des marqueurs de la structure et fonctionnalité de la vasculature tumorale**
 - Mesure de la densité vasculaire limitée par la biopsie et le manque d'information sur les propriétés fonctionnelles
- **Monitorer la fenêtre de normalisation vasculaire**
 - Développement de technologies d'imagerie : perméabilité vasculaire, volume vasculaire, perfusion sanguine, uptake de médicaments. Coûteux.
 - Marqueurs d'oxygénation tumorale : PET with 18-fluoromisonidzole et IRM
 - Mesure de la pression interstitielle tumorale : minimum invasive, peu coûteux
- **Marqueurs de réponse tumorale au traitement antiangiogénique**
 - Génomique, protéomique

Merci pour votre attention