




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Thérapies antiangiogéniques et radiothérapie : du concept à l'essai clinique

Angiogenic inhibitors and radiotherapy: From the concept to the clinical trial

E. Cohen-Jonathan Moyal^{a,*,b}

^a Département des radiations, institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont St-Pierre, 31052 Toulouse, France

^b Inserm U563, institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont St-Pierre, 31052 Toulouse, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 19 août 2009

Mots clés :

Angiogenèse

Radiothérapie

FGF-2

VEGF

Intégrines

Hypoxie

HIF-1

Cellules souches

Essai clinique

Keywords:

Angiogenesis

Radiotherapy

FGF-2

VEGF

Integrins

Hypoxia

HIF-1

Stem cells

Clinical trial

RÉSUMÉ

Les études de plus en plus nombreuses portant sur le microenvironnement tumoral et notamment l'angiogenèse montrent que celui-ci joue un rôle primordial dans la réponse aux thérapeutiques anticancéreuses telles que la radiothérapie. Ainsi, l'association des inhibiteurs de l'angiogenèse à la radiothérapie est une stratégie d'avenir dont le concept est basé sur plusieurs mécanismes d'actions, tels que l'implication des facteurs angiogéniques dans le contrôle de la radiosensibilité tumorale, la régulation de la radiosensibilité tumorale par celle des cellules endothéliales, l'induction de l'hypoxie par l'angiogenèse tumorale, l'induction du facteur *hypoxia-induced factor* (HIF-1 α) par l'irradiation et enfin l'importance des facteurs angiogéniques dans la survie des cellules souches tumorales connues pour être radiorésistantes. Ces mécanismes seront exposés et détaillés dans cet article ainsi que plusieurs essais cliniques associant ces inhibiteurs à la radiothérapie.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Increasing studies show the central role of the tumor microenvironment, and more particularly the angiogenesis, in the response to anticancer treatment such as radiotherapy. Thus the association of angiogenesis inhibitors to radiotherapy is a strategy whose concept is based on several mechanisms of actions, such as the implication of the angiogenic factors in the control of tumor radiosensitivity, the regulation of the tumor radiosensitivity by that of the endothelial cells, the induction of hypoxia by the tumor angiogenesis, the induction of HIF-1 α by irradiation and finally the importance of the angiogenic factors in the tumor stem cells survival, known to be radioresistant. These mechanisms will be detailed in this article as well as several clinical trials associating these inhibitors with radiotherapy.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Les études de plus en plus nombreuses portant sur le microenvironnement tumoral montrent que celui-ci joue un rôle primordial non seulement dans la croissance tumorale, mais aussi dans la réponse aux thérapeutiques anticancéreuses telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. Ainsi, les facteurs régulant l'angiogenèse et le microenvironnement tumoral jouent un rôle aussi important que ceux régulant la cellule tumorale elle-même. Une des stratégies les plus récentes afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie réside en l'association à l'irradiation de théra-

peutiques ciblées, et notamment des inhibiteurs de l'angiogenèse. En effet, si les facteurs angiogéniques contrôlent l'angiogenèse tumorale, ces facteurs sont aussi capables de réguler la réponse et la sensibilité des cellules tumorales mais aussi des cellules endothéliales à la radiothérapie. Le rationnel expliquant l'effet radiosensibilisant de ces thérapies ciblées se décline en plusieurs axes qui seront détaillés dans ce chapitre.

2. Cinq raisons d'associer les agents antiangiogéniques à la radiothérapie

2.1. Les facteurs angiogéniques sont des facteurs de radiorésistance intracellulaire

Depuis plusieurs années, des études, dont les nôtres, ont clairement démontré l'importance des principaux facteurs

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : moyal.elizabeth@claudiusregaud.fr.

angiogéniques dans le contrôle de la radiosensibilité tumorale intracellulaire. Ainsi le *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), l'*endothelial growth factor* (EGF) ou encore les intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ sont capables de moduler la sensibilité des cellules tumorales à la radiothérapie. Nous avons démontré que le FGF-2 sous une certaine isoforme présentait un rôle radioprotecteur vis-à-vis des cellules de carcinomes du col de l'utérus, ou de carcinome pancréatique [15] et cela par augmentation de l'activité de l'enzyme DNA-PKcs impliquée dans la réparation non homologue des cassures double-brin d'ADN radio-induites [3,4]. De plus, nous avons pu montrer que l'induction de cette radiorésistance est contrôlée par une petite protéine RhoB, connue pour être activée par différents stress tels que les UV [24], mais aussi les radiations ionisantes (Monferran, résultats non publiés) ou l'hypoxie [60] ainsi que par les facteurs de croissance tels que l'EGF [19] ou le FGF-2 (Monferran, résultats non publiés). Cette protéine RhoB, qui sous sa forme farnésylée contrôle la radiorésistance intracellulaire tumorale, via le contrôle de la catastrophe mitotique radio-induite [46] est un facteur clé de la radiorésistance de tumeurs humaines connues pour leur radiorésistance telles que les glioblastomes [2,21] ou les carcinomes pulmonaires non à petites cellules (Ader, résultats non publiés). Nos résultats ont de plus montré que l'inhibition de cette forme de RhoB par un inhibiteur de farnésyltransferase avant irradiation conduit à la radiosensibilisation significative de plusieurs lignées de glioblastomes [21] et de carcinome pulmonaire non à petites cellules (Ader, résultats non publiés). Sur le plan clinique, l'expression du FGF-2 au sein de la tumeur a été décrite comme facteur pronostique de gliomes de l'enfant [11] ou de l'adulte [25] traité par radiothérapie, confirmant le rôle de ce facteur angiogénique dans la réponse tumorale à la radiothérapie. Un autre facteur de croissance contrôlant l'induction de RhoB, l'EGF est non seulement impliqué dans la prolifération cellulaire mais aussi est connu pour contrôler l'angiogenèse. Ce facteur de croissance a été décrit depuis de nombreuses années comme modulant la réponse cellulaire tumorale à l'irradiation dans de nombreux modèles tumoraux. Ainsi, plusieurs études ont montré que l'irradiation activait le récepteur à l'EGF [56] et que son inhibition menait à la radiosensibilisation des différents modèles étudiés. Les travaux d'Harrari et Huang étudiant l'effet de l'anticorps anti-EGFR cétuximab comme radiosensibilisant des carcinomes ORL in vitro puis in vivo [33], associé à un effet antiangiogénique ont conduit à l'essai de phase III décrit par Bonner et al. permettant de démontrer un gain en survie et en contrôle local de l'association du cétuximab à la radiothérapie dans les carcinomes ORL localement évolués [10]. D'autres facteurs angiogéniques dont le principal, le VEGF a également été démontré être induit par l'irradiation dans les cellules tumorales et les cellules endothéliales, diminuant ainsi la sensibilité de ces cellules à l'irradiation [27].

Notre équipe a également récemment montré que l'irradiation activait, en particulier dans les glioblastomes, des récepteurs à la matrice extracellulaire jouant un rôle majeur dans l'angiogenèse, les intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$, qui contrôlent alors la radiorésistance de plusieurs lignées de glioblastome par la modulation de la survie après irradiation via l'*integrin link kinase* (ILK) et l'activation de RhoB [48]. Par ailleurs, nous avons montré que l'inhibition pharmacologique de ces intégrines par le traitement, avant radiothérapie, de ces lignées par le cilengitide, inhibiteur spécifique de ces intégrines conduisait à une radiosensibilisation significative de ces lignées radiorésistantes. Ces résultats démontant un *cross-talk* via RhoB entre les voies de signalisation des deux facteurs angiogéniques FGF-2 et $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$, conduisant à la diminution de la radiosensibilité tumorale. La radiosensibilisation de xénogreffes de glioblastomes par l'inhibition pharmacologique de $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ a également été démontrée par une autre équipe [1]. Ces intégrines semblent être impliquées dans le contrôle de la radiorésistance

d'autres types tumoraux tels que les carcinomes du col utérin ou les carcinomes bronchiques non à petites cellules [5,30].

Enfin, nos résultats récents confirment l'importance de l'expression de ces facteurs comme facteurs prédictifs pour la sensibilité tumorale à la radiothérapie ; en effet, une étude récente de notre équipe vient de montrer en analyse multifactorielle, que le profil d'expression protéique FGF2/intégrine $\beta3$ au sein de la tumeur de patients dont le traitement étant une chimioradiothérapie par radiochimiothérapie exclusive pour un carcinome bronchique non à petites cellules de stade localement évolué était significativement associé à une moins bonne survie sans récurrence locale ainsi qu'à une moins bonne réponse au traitement [45]. Ces résultats nous ont permis de concevoir un essai clinique qui débutera très prochainement dans notre institut associant un inhibiteur de cette voie à la radiothérapie dans cette pathologie.

De plus, il a été montré dans des modèles de glioblastomes que l'irradiation induit la migration des cellules tumorales, associées à l'augmentation de l'expression des intégrines $\alpha\beta3$ [67]. L'inhibition de ces intégrines durant la radiothérapie serait donc une voie intéressante afin de radiosensibiliser certaines tumeurs. Un essai clinique de phase I/II associant le cilengitide, inhibiteur d'intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$, à l'association chimioradiothérapique (Témodal-radiothérapie) chez les patients atteints de glioblastomes vient de montrer des résultats encourageants ainsi qu'une bonne tolérance, en particulier, en cas de méthylation du promoteur MGMT (O⁶-méthylguanine DNA méthyltransférase) [62].

Un essai international de phase III auquel nous participons, vient de débuter, associant cet inhibiteur d'intégrines en deux injections hebdomadaires au protocole standard radiothérapie-témazolomide.

2.2. La radiosensibilité des cellules endothéliales module celle des cellules tumorales

Une des hypothèses principales expliquant l'effet radiosensibilisant in vivo des inhibiteurs de l'angiogenèse réside dans l'effet radiosensibilisant de ces inhibiteurs sur les cellules endothéliales. En effet, les études menées par l'équipe de Fuks et Haimovitz-Friedmann ont montré que la radiosensibilisation des cellules endothéliales induisait une radiosensibilisation tumorale [26]. Ainsi, toute stratégie visant à augmenter la mort des cellules endothéliales permettrait de majorer l'efficacité de la radiothérapie au sein des tumeurs. De plus, cette même équipe a montré que la forme 18 kDa du FGF-2 exerçait un rôle radioprotecteur sur les cellules endothéliales [31,32]. Ces mêmes cellules endothéliales pourraient sécréter, en réponse à l'irradiation, du VEGF [61] connu pour les protéger de l'irradiation [29,39], son inhibition menant donc à une radiosensibilisation de ces cellules [34]. Enfin, la radiosensibilité des cellules endothéliales est également régulée par les intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ puisque leur inhibition radio-sensibilise ces cellules [5]. Ainsi, la radiosensibilisation des cellules endothéliales par l'inhibition des voies du FGF-2, du VEGF ou des intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ pourrait conduire à amplifier la radiosensibilisation tumorale.

2.3. L'angiogenèse tumorale est à l'origine de l'hypoxie connue pour être un facteur clé de la radiorésistance

La vascularisation tumorale est une vascularisation morphologiquement et fonctionnellement anormale, désorganisée, perméable, immature, irrégulière, sans péricytes. Ces anomalies vasculaires conduisent à un microenvironnement tumoral caractérisé par une hyperpression interstitielle, une hypoxie et une acidose. L'hypoxie est un facteur connu depuis de nombreuses années comme facteur de radiorésistance. En effet, l'hypoxie tumorale est corrélée dans de nombreuses études avec un mauvais contrôle local et à une moins bonne survie après irradiation dans de nombreuses tumeurs telles

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118584>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118584>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)