

## **L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse**

**Denis Gingras  
Richard Béliveau**

L'étude de l'angiogenèse au cours de la croissance des tumeurs constitue un secteur de recherche en pleine effervescence. Cet intérêt provient de résultats importants, tant au niveau fondamental que clinique, montrant que la progression tumorale est très étroitement liée au degré de néovascularisation intratumorale. L'inhibition de cette néovascularisation par des composés perturbant certaines étapes moléculaires et cellulaires associées au développement des nouveaux vaisseaux est actuellement à l'étude dans plusieurs essais cliniques, et pourrait permettre le développement de traitements contrôlant la progression de métastases. C'est ainsi qu'ont été développés des essais précliniques de substances anti-oncogéniques, artificielles ou naturelles, et agissant à plusieurs niveaux : l'inhibition de l'action des facteurs angiogéniques sur leurs récepteurs, l'inhibition du signal angiogénique intracellulaire et l'altération de l'adhérence des cellules endothéliales à la matrice extracellulaire.

**P**armi les tumeurs solides, plusieurs sont incurables par les traitements anticancéreux actuels qui ciblent principalement le parenchyme (cellules cancéreuses) de ces tumeurs. En effet, l'instabilité et l'hétérogénéité génétique qui caractérisent le phénotype tumoral permettent aux cellules tumorales de s'adapter à des conditions hostiles et de développer une résistance aux agents anticancéreux actuellement utilisés [1]. Certains des mécanismes complexes à la source du phénotype de la résistance à la chimiothérapie ont été identifiés au niveau moléculaire [2], mais cette dernière demeure la principale cause d'échec de ce type de traitements anticancéreux.

De nombreuses données cliniques et expérimentales suggèrent que la croissance tumorale et le processus métastatique dans son ensemble seraient grandement influencés par les interactions entre les cellules tumorales et le micro-environnement de l'organe hôte, en particulier les cellules endothéliales de nouveaux vaisseaux sanguins composant le stroma de la tumeur [3]. La formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, soutient la croissance tumorale en fournissant l'oxygène et les nutriments nécessaires à l'expansion des néoplasmes (effet de perfusion), en éliminant les déchets métaboliques et en produisant différentes cytokines et facteurs de croissance qui stimulent directe-

### ADRESSE

D. Gingras : *chercheur au département de pédiatrie*. Hôpital Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada. R. Béliveau : *directeur du laboratoire d'oncologie moléculaire*. Département de chimie et de biochimie. Université du Québec à Montréal (UQAM). C.P. 8888, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3P8 Canada.

ment la croissance des cellules cancéreuses (effet paracrine) [4].

## L'activation de l'angiogenèse

On définit l'angiogenèse comme l'ensemble des processus menant à la formation de nouveaux capillaires sanguins par l'excroissance ou le bourgeonnement de vaisseaux préexistants. Dans des conditions physiologiques normales, cette néovascularisation est finement contrôlée et joue un rôle fondamental dans les fonctions reproductrices (régénération de l'utérus, formation du corps jaune (*corpus luteum*) et du placenta), la réparation tissulaire lors de blessures et d'ischémies cardiaque et périphérique, ainsi que dans le développement embryonnaire [5]. L'angiogenèse peut cependant devenir pathologique lorsque la croissance des nouveaux capillaires devient incontrôlée. La néovascularisation excessive peut alors concourir à la progression de diverses maladies comme les rétinopathies, les hémangiomes infantiles, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, les ulcères duodénaux et la progression tumorale [6]. Les cellules endothéliales sont parmi les plus stables de l'organisme; leur temps de renouvellement peut excéder 1000 jours, mais cette durée peut être réduite à seulement cinq jours lors de l'angiogenèse [7]. Cette conversion des cellules endothéliales à un état actif implique plusieurs processus distincts mais interdépendants (figure 1, Tableau I): (1) leur stimulation par différents facteurs angiogéniques, les plus couramment observés étant le bFGF (*basic fibroblast growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*); ces facteurs sont sécrétés, soit directement par les cellules tumorales en réponse à des conditions d'hypoxie [8] ou à la suite d'une activation par certains oncogènes [10], soit indirectement par la stimulation de cellules inflammatoires; (2) la pénétration de la membrane basale de la matrice extracellulaire séparant les cellules endothéliales du tissu sous-jacent par la sécrétion d'enzymes protéolytiques tel l'activateur tissulaire du plasminogène, cette sécrétion étant induite par les facteurs mitogéniques; (3) la migration des cellules endothéliales vers la source du stimulus angio-

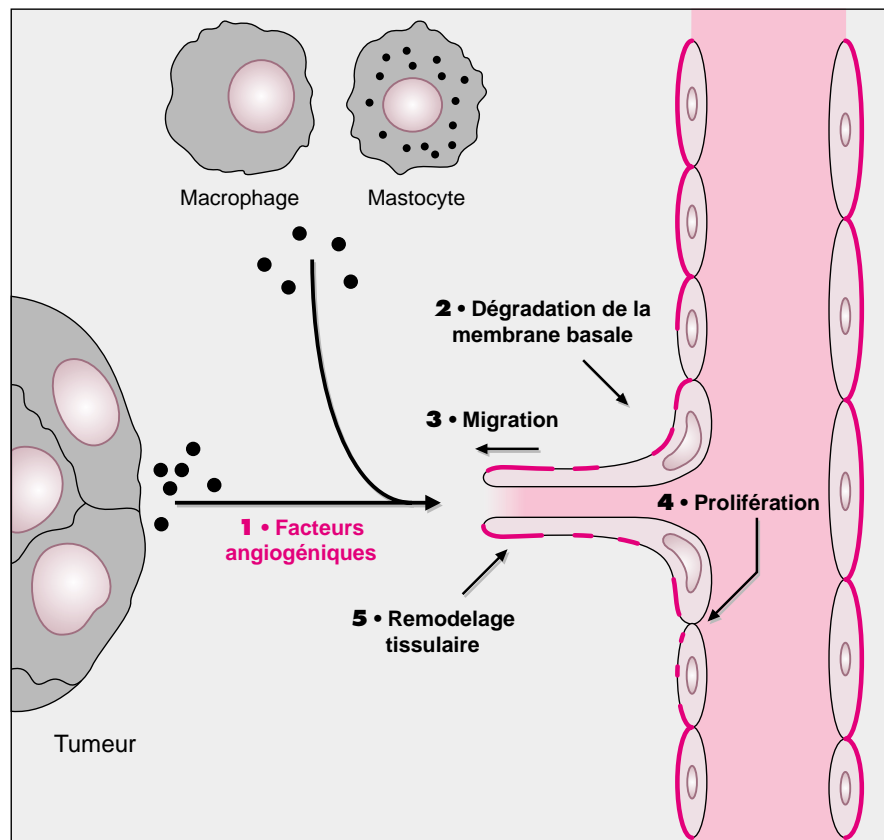


Figure 1. **Principales étapes impliquées dans l'activation des cellules endothéliales lors de l'angiogenèse.** (1) Les tumeurs sécrètent diverses molécules angiogéniques, comme le bFGF et le VEGF, qui sont exportées hors des cellules tumorales et diffusent à travers le tissu pour atteindre les vaisseaux. (2) Ces molécules angiogéniques stimulent la production de collagénases et de l'activateur du plasminogène par les cellules endothéliales, permettant la dégradation de la membrane basale entourant le vaisseau. (3) Les cellules endothéliales peuvent alors migrer vers la source du stimulus et amorcer le bourgeonnement du vaisseau parental. (4) Les cellules endothéliales prolifèrent rapidement pour permettre aux vaisseaux de prendre une expansion. (5) La synthèse de composants de la matrice extracellulaire par les cellules composant les nouveaux vaisseaux permet le remodelage du réseau capillaire.

génique; (4) la prolifération des cellules endothéliales pour former les nouveaux vaisseaux; et enfin, (5) la sécrétion de composants de la membrane basale qui contribuent au remodelage du tissu et à la formation d'un réseau de capillaires (pour une revue sur les mécanismes moléculaires du processus d'angiogenèse voir [10]).

## L'inhibition de l'angiogenèse

La quasi-absence de néovascularisation dans les conditions normales suggère l'existence de mécanismes inhibiteurs de l'angiogenèse, présents de façon constitutive dans

l'organisme (Tableau II). L'un des premiers inhibiteurs naturels de l'angiogenèse identifié fut la thrombospondine-1 (TSP-1), glycoprotéine fortement synthétisée dans les cellules normales mais dont la synthèse est réduite dans les cellules tumorales. La synthèse de TSP-1 semble contrôlée par le suppresseur tumoral p53, suggérant que l'une des facettes de l'action de ces anti-oncogènes serait liée à la synthèse d'inhibiteurs de l'angiogenèse [11]. Par la suite, plusieurs autres inhibiteurs ont été identifiés, comme les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (*tissue inhibitor of metalloproteinase* TIMP) de la matrice extracellulaire [12].

Tableau I

## RÔLE DE L'ANGIOGÈNE DANS LA PROGRESSION TUMORALE : DONNÉES EXPÉRIMENTALES

**Preuves indirectes**

1. La croissance de tumeurs dans des organes isolés où les vaisseaux sanguins ne croissent pas est limitée à 1-2 mm<sup>3</sup> mais augmente rapidement à 1-2 cm<sup>3</sup> après vascularisation.
2. Des tumeurs avasculaires suspendues dans l'humeur aqueuse de l'œil, dans la cornée, ou dans des chambres transparentes sous-cutanées chez la souris sont limitées à 1 mm<sup>3</sup> mais augmentent de plusieurs fois ce volume à la suite d'une induction de la vascularisation.
3. Des métastases de rétinoblastomes présentes dans l'humeur aqueuse demeurent avasculaires et ne croissent pas.
4. L'intensité du marquage à la thymidine tritiée des cellules tumorales est corrélée à celle des cellules vasculaires présentes dans la tumeur.
5. L'implantation de tumeurs sur la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet a montré que la croissance tumorale est induite par la vascularisation de l'embryon. La réduction de cette vascularisation embryonnaire, observée avec l'âge, est directement corrélée à un ralentissement de la croissance tumorale.
6. Les tumeurs de taille supérieure à 1 mm<sup>3</sup> sont toujours vascularisées (tumeurs hépatiques de lapin).
7. Le carcinome ovarien produit des petites métastases avasculaires au niveau de la membrane péritonéale qui demeurent bénignes si elles ne sont pas vascularisées.
8. L'apparition de la néovascularisation dans les mélanomes humains est associée à leur croissance et à la formation de métastases.
9. Chez une souris transgénique développant des carcinomes pancréatiques, la néovascularisation est cruciale pour la transition de l'hyperplasie à la néoplasie.
10. La transplantation sous-cutanée d'une tumeur chez la souris provoque une accélération de la croissance tumorale associée à une augmentation importante des vaisseaux sanguins.
11. L'apparition du phénotype angiogénique durant la tumorigenèse des fibrosarcomes est associée à la sécrétion d'un facteur de croissance des cellules endothéliales (bFGF).

**Preuves directes**

1. Un inhibiteur spécifique de l'angiogénèse (AGM 1470) inhibe la croissance tumorale *in vivo*.
2. Des anticorps monoclonaux neutralisant des mitogènes inducteurs de l'angiogénèse, comme le bFGF, le VEGF et l'endogline induisent des rémissions de tumeurs.
3. Un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ , protéine impliquée dans la migration cellulaire, bloque l'angiogénèse et la croissance tumorale.
4. Un mutant négatif de la protéine Flk-1, un récepteur du VEGF, inhibe la croissance de glioblastomes.
5. Une protéine sécrétée par une tumeur primaire, l'angiostatine, inhibe la formation de métastases chez la souris.

Récemment, on a montré qu'un certain nombre d'inhibiteurs naturels de l'angiogénèse sont présents sous une forme latente dans l'organisme, au sein même de la structure de certaines protéines qui elles-mêmes ne possèdent pas d'activité inhibitrice. Ainsi, l'angiostatine, qui est un fragment de 34 kDa dérivé du plasminogène (*m/s n° 2, vol. 11, p. 284*), ainsi qu'un fragment de 29 kDa de la fibronectine et un fragment de 16 kDa de la prolactine, sont des inhibiteurs puissants de la prolifération des cellules endothéliales [13-15]. Les mécanismes protéolytiques impliqués dans la libération des séquences inhibitrices à partir de ces protéines demeurent cependant inconnus.

### **L'angiogénèse est essentielle à la progression tumorale**

Plusieurs études indépendantes ont suggéré, par des voies directes et indirectes, que la progression tumorale dépendrait de l'angiogénèse [16,

17] (*Tableau III*). Par exemple, la densité de la vascularisation tumorale est associée à l'agressivité tumorale mesurée par l'incidence des métastases et/ou la diminution de la survie du patient. Les résultats obtenus sur la vascularisation de carcinomes aussi divers que ceux du sein, du poumon, de la tête et du cou, du rectum, des testicules, de la vessie et des ovaires et également dans les mélanomes malins, les tumeurs de tissus « mous », les tumeurs du système nerveux central et les myélomes multiples, ont tous montré une corrélation entre le potentiel métastatique de ces tumeurs et leur niveau de vascularisation [18]. En outre, la densité de vascularisation intratumorale est un élément de pronostic de valeur comparable à celle des marqueurs traditionnels.

Des modèles de souris transgéniques développant spontanément des carcinomes pancréatiques, des fibrosarcomes dermiques et des carcinomes de l'épiderme ont été particulièrement utiles pour déterminer la contribution

de l'angiogénèse au développement des tumeurs. Dans ces trois modèles, il est possible d'examiner le niveau de vascularisation tumorale à chacun de leurs stades de développement. Ces études ont permis d'établir que l'induction de l'angiogénèse précédait toujours le développement des tumeurs à un stade avancé et que ni l'expression d'oncogènes ni l'hyperprolifération des cellules ne semblaient suffisantes pour provoquer leur apparition [19]. Dans ces modèles, les tumeurs à un stade prévasculaire demeurent dans un état stationnaire bénin, leur taux de prolifération étant contrebalancé par un taux équivalent de mortalité cellulaire par apoptose. La régulation de l'angiogénèse représente donc une étape indépendante du processus tumoral et sert d'étape limitante au développement des tumeurs [19].

On peut alors envisager un modèle de la progression tumorale où l'activation des cellules endothéliales sert de commutateur contrôlant l'expansion de la tumeur et éventuellement sa dissémination sous la forme de

métastases [20] (figure 2). La perturbation de l'équilibre existant *in vivo* entre les niveaux d'activateurs et d'inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse entraînerait la conversion au phénotype angiogénique [6, 21]. Les mécanismes responsables de ce dérèglement demeurent encore largement incompris, mais la perturbation de l'équilibre en faveur d'une stimulation doit faire intervenir, soit une production accrue de composés angiogéniques, soit une baisse marquée des niveaux d'inhibiteurs, leur demi-vie dans la circulation étant beaucoup plus longue que celle des activateurs (2-3 jours pour l'angiostatine comparés à 3 minutes pour le VEGF et 30 minutes pour le bFGF). Ainsi, dans les tumeurs, les cellules cancéreuses voient leur production de facteurs angiogéniques (VEGF, bFGF) augmentée spectaculairement, soit à la suite d'une stimulation par les conditions hypoxiques, soit encore par l'activation de certains oncogènes ; on observe alors une baisse concomitante de la production d'inhibiteurs de l'angiogenèse comme la thrombospondine, l'angiostatine et les TIMP. Il en résulte une néovascularisation intensive qui permet à la tumeur de croître dans le

tissu hôte et, éventuellement, de coloniser des sites secondaires.

### L'angiogenèse tumorale comme cible thérapeutique

Le lien direct existant entre l'angiogenèse et l'apparition de métastases a incité plusieurs groupes à tenter d'identifier des composés pouvant freiner ou empêcher la néovascularisation afin d'éviter la progression tumorale [4, 22]. Au cours des dernières années, les résultats obtenus en recherche fondamentale ont commencé à être transposés au niveau clinique. En 1989 avait lieu le premier essai clinique d'un agent angiostatique, l'interféron  $\alpha$ , pour le traitement des cas extrêmes d'hémangiomes infantiles, tumeurs non cancéreuses des vaisseaux sanguins, et en 1992, l'analogue de l'antibiotique fumagilline, le TNP-470, était soumis à des essais cliniques sur des patients cancéreux. Depuis, sept autres agents angiostatiques ont été mis à l'essai sur des patients présentant des cancers avancés et au moins une douzaine d'autres sont en cours de développement. Les composés anti-angiogéniques étudiés jusqu'à maintenant

ciblent quatre grands événements associés à l'angiogenèse (figure 3). La première cible visée est l'inhibition de la liaison des facteurs angiogéniques aux récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales (effets pré-récepteurs). Plusieurs de ces composés sont des analogues de l'héparine comme la suramine, le técogalan et le pentosan qui interfèrent avec la liaison aux cellules des facteurs de croissance liant l'héparine (bFGF). La deuxième cible vise à inhiber la réponse des cellules endothéliales à ces facteurs angiogéniques (effets post-récepteurs). Dans cette catégorie, les modes d'action des composés demeurent inconnus mais leur présence empêche les cellules endothéliales de répondre à des stimulus externes, ce qui fait penser qu'ils agissent au niveau des systèmes de transmission intracellulaire du signal. La troisième cible, quant à elle, vise à perturber certaines des interactions entre les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire sous-jacente. Plusieurs composés de cette catégorie sont des inhibiteurs naturels (AE941, CDI [*cartilage-derived inhibitor*], TIMP-2) ou de synthèse (BB-94, BB-2516) des métalloprotéinases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, et empêchent donc les cellules endothéliales stimulées de digérer la membrane basale et de migrer vers la source du stimulus angiogénique. Une autre classe fort prometteuse de ces composés, l'anticorps anti-intégrine  $\alpha_v\beta_3$ , est actuellement en développement. Cette molécule prévient la croissance des nouveaux vaisseaux en induisant l'apoptose des cellules endothéliales [23]. Finalement, une autre cible d'action est la destruction préférentielle des nouveaux vaisseaux formés. L'un des agents en développement, le TEC-11, reconnaît l'endogline, une protéine membranaire retrouvée exclusivement sur les cellules endothéliales en prolifération et pourrait donc permettre d'atteindre une très grande spécificité d'action.

### Applications cliniques de la thérapie anti-angiogénique

La reconnaissance de l'angiogenèse en tant que composante indépendante et essentielle à la progression

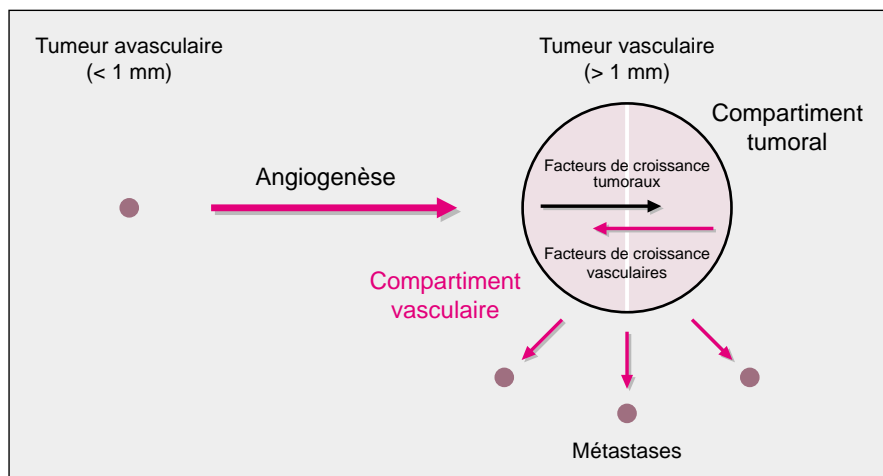


Figure 2. **L'angiogenèse représente une étape cruciale du développement des métastases.** De nombreuses études suggèrent que l'induction de l'angiogenèse serait cruciale dans le développement des métastases. En l'absence de vascularisation, les tumeurs demeurent dans un état latent et bénin et ne parviennent pas à former de métastases. L'induction de la néovascularisation par des facteurs d'origine tumorale conduit à la formation d'un réseau de vaisseaux sanguins important qui permet la croissance des cellules tumorales non seulement par l'apport de composés énergétiques, mais également par la sécrétion de divers facteurs de croissance (effet paracrine). La tumeur peut par la suite prendre de l'expansion et coloniser d'autres tissus.

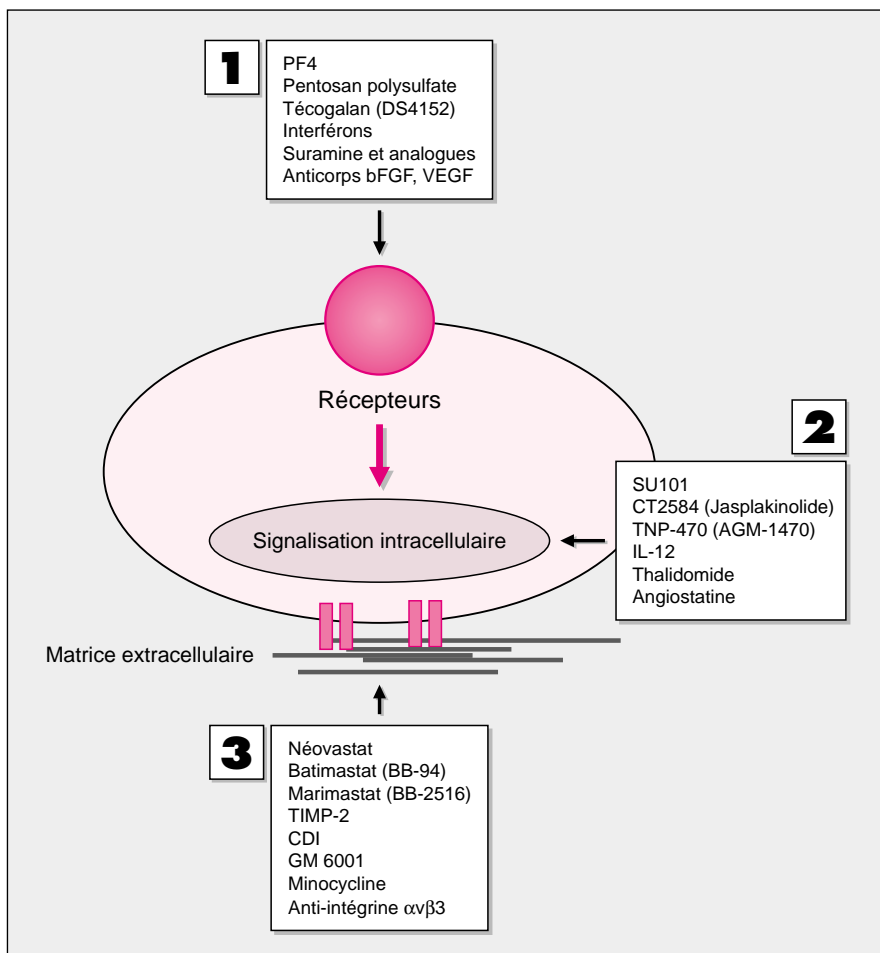


Figure 3. **Principales cibles moléculaires visées par les composés anti-angiogéniques.** Les composés anti-angiogéniques développés jusqu'à présent visent trois cibles moléculaires associées aux cellules endothéliales. (1) Inhibition de la liaison des facteurs angiogéniques aux récepteurs de ces cellules; (2) inhibition de la réponse des cellules à ces facteurs; et enfin, (3) perturbation des interactions des cellules endothéliales avec la matrice extracellulaire sous-jacente. PF-4: platelet-factor-4, bFGF: basic fibroblast growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; IL-12: interleukine-12; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinase-2; CDI: cartilage-derived inhibitor.

tumorale laisse entrevoir l'utilisation d'inhibiteurs de la néovascularisation tumorale dans les futurs traitements anticancéreux. Les agents anti-angiogéniques possèdent plusieurs avantages par rapport aux médicaments classiques. Ces composés ciblent des cellules diploïdes normales qui, contrairement aux cellules tumorales, sont stables génétiquement et très homogènes d'un patient à l'autre, réduisant ainsi les risques de développer une résistance aux agents thérapeutiques. Du fait de la similitude des cellules endothéliales d'une tumeur à une autre, les agents anti-

angiogéniques devraient être efficaces pour inhiber la croissance de la plupart des tumeurs solides. En outre, l'angiogenèse demeurant un phénomène relativement rare chez les adultes sains, son inhibition ne devrait pas entraîner d'effets secondaires majeurs.

Au niveau de ces essais cliniques, on retrouve en phase III deux composés, le marimastat (British Biotech) et le néovastat (Aeterna). Le marimastat est un inhibiteur des métalloprotéases de la matrice extracellulaire, en cours d'essai dans les tumeurs pancréatiques, pulmonaires, gastriques et

ovariennes. Les effets secondaires rapportés sont des douleurs musculo-squelettiques, spécialement au niveau des bras et des épaules.

Parmi les composés angiostatiques en phase de développement, on retrouve aussi le Néovastat® (AE-941), un extrait de la biomasse marine pourvu de multiples activités biologiques, dont une activité angiostatique. Ce composé peut empêcher la prolifération de cellules endothéliales en culture, phénomène mis en évidence par une diminution de la synthèse d'ADN et de l'activité de la phosphatase acide. Le néovastat possède également une activité anticollagénolytique et peut donc agir aussi au niveau des métalloprotéases matricielles. Du point de vue de son innocuité, des études de toxicité sous-chroniques chez des animaux n'ont révélé aucun signe de toxicité associé à l'administration de ce composé. La multiplicité d'action du néovastat vis-à-vis du phénomène d'angiogenèse en fait un candidat présentant un potentiel thérapeutique intéressant.

D'autres inhibiteurs naturels de l'angiogenèse récemment identifiés pourraient également avoir des applications importantes au niveau clinique. Des études ont montré le potentiel thérapeutique de ces inhibiteurs: l'administration d'angiostatine à des souris porteuses de tumeurs humaines maintient ces tumeurs dans un état latent et bénin [24], où les cellules tumorales montrent des taux de prolifération et d'apoptose identiques [25]. Ce mécanisme semble caractéristique de la thérapie anti-angiogénique car le traitement de tumeurs pancréatiques par des inhibiteurs de l'angiogenèse ne modifie pas la prolifération des cellules tumorales mais double le degré d'apoptose [26]. L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'effet principal de l'inhibition de l'angiogenèse sur la croissance des tumeurs serait lié à une augmentation de l'incidence de l'apoptose des cellules tumorales [25, 26].

Les agents anti-angiogéniques ne possédant pas la propriété d'éradiquer complètement les tumeurs mais plutôt celle de contrôler leur croissance, il est probable que la thérapie anti-angiogénique aura son application sous forme d'adjuvant aux thérapeutiques cytotoxiques.

Tableau II	
INHIBITEURS ENDOGÈNES DE L'ANGIOGÈNESE	
Molécules	Caractéristiques
Thrombospondine	Contrôlé par le suppresseur tumoral p53
<i>Platelet factor 4</i> (PF4)	
TIMP-1, TIMP-2 ( <i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i> )	Inhibiteurs des métalloprotéinases (MMP)
Inhibiteur dérivé du cartilage (CDI)	Analogue des inhibiteurs des MMP
Interférons $\alpha$ et $\beta$	
Fragment 16 kDa de la prolactine	
Angiostatine	Fragment du plasminogène provenant de tumeurs primaires
Angiopoïétine-2	Antagoniste naturel du récepteur Tie-2
Endostatine	Fragment du collagène XVIII

Tableau III	
ACTIVATEURS ENDOGÈNES DE L'ANGIOGÈNESE	
Molécules	Principales caractéristiques
bFGF	Mitogéniques pour une grande variété de cellules. Stimulent la migration des cellules endothéliales et la production de protéases
VEGF	Hautement spécifique des cellules endothéliales. Induit la prolifération des cellules endothéliales et la production de uPA
PD-ECGF	Stimule la synthèse d'ADN, activité chimiotactique
TGF- $\beta$	Augmente la production de matrice, favorise la formation de structure 3D ?
Angiogénine	Stimule la production de diacylglycérol et la sécrétion de prostacycline. Possède une activité RNase qui est essentielle à l'angiogénèse
TNF $\alpha$	Induit la production de bFGF par les cellules endothéliales et augmente sa sécrétion.

FGF: fibroblast growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; PD-ECGF: platelet-derived endothelial cell growth factor; TGF: transforming growth factor; TNF: tumor necrosis factor.

Ainsi, Teicher *et al.* (1994) ont montré que la co-administration d'agents anti-angiogéniques augmentait considérablement le succès de traitements cytotoxiques [27]. Il faudra cependant attendre les résultats des études cliniques de phases I et II des différents agents antiangiogéniques développés jusqu'à présent et de nouvelles études cliniques où l'on testera

une combinaison de composés cytotoxiques et angiostatiques pour évaluer le succès d'une telle approche. Cependant, on peut d'ores et déjà envisager l'utilisation d'agents anti-angiogéniques à la suite d'un traitement de chimiothérapie agressive pour conserver les métastases résiduelles dans un état latent et bénin et éviter ainsi la récurrence trop sou-

vent observée dans les cancers. Dans certains cas, la thérapeutique anti-angiogénique pourrait même être appliquée à titre préventif, à des patients présentant une forte probabilité de développer un type de cancer donné.

## Conclusions

L'ensemble des données cliniques, biochimiques et génétiques concernant l'angiogénèse tumorale montrent le caractère primordial de ce processus dans la progression métastatique [22]. Cette stricte dépendance des tumeurs vis-à-vis de la vascularisation ouvre la voie à des approches thérapeutiques spécifiques, contournant ainsi la résistance chronique des cellules tumorales à des composés cytotoxiques actuellement utilisés. L'absence d'angiogénèse endogène dans les tissus normaux rend extrêmement improbable l'apparition d'effets secondaires majeurs d'un traitement anti-angiogénique, comme le confirment les premiers résultats cliniques. Les traitements anti-angiogéniques devront vraisemblablement être administrés sur de longues périodes, et il apparaît donc essentiel de déterminer précisément les mécanismes cellulaires et moléculaires à la base du processus d'angiogénèse pour développer des stratégies aptes à agir sur les points de contrôle cellulaires responsables de la néovascularisation. Finalement, il faut envisager la thérapie anti-angiogénique comme faisant partie d'un ensemble de traitements combinant chimiothérapie conventionnelle, chimiosensibilisateurs de résistance, radiothérapie et chirurgie ■

## RÉFÉRENCES

1. Kerbel RS. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays* 1991; 13: 31-6.
2. Lepage P, Gros P. La glycoprotéine P: de la résistance croisée aux médicaments au transport des lipides biliaires. *Med Sci* 1995; 11: 357-66.
3. Blood CH, Zetter BR. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 89-118.

## RÉFÉRENCES

4. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-63.
5. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-4.
6. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med* 1995; 1: 27-31.
7. Denekamp J. Review article: angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. *Br J Radiol* 1993; 66: 181-96.
8. Frelin C, Ladoux A, Bateurs C. VEGF: médiateur de l'angiogenèse hypoxique. *Med Sci* 1997; 13: 886-91.
9. Rak J, Filmus J, Finkenzeller G, Grugel S, Marmé D, Kerbel RS. Oncogenes as inducers of tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 1995; 14: 263-77.
10. Vandembunder B, Fafeur V, Wernert N, Stéhelin D. Analyse moléculaire de l'angiogenèse tumorale. *Med Sci* 1994; 10: 516-27.
11. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 1994; 265: 1582-4.
12. Wolf C, Lefebvre O, Rouyer N, Chenard M, Bellocq J, Rio M, Chambon P, Basset P. Protéases d'origine stromale et progression tumorale. *Med Sci* 1994; 10: 507-15.
13. Homandberg GA, Williams JE, Grant D, Schumacher B, Eisenstein R. Heparin-binding fragments of fibronectin are potent inhibitors of endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1985; 120: 327-32.
14. Clapp C, Martial JA, Guzman RC, Rentier-Delrue F, Weiner RI. The 16 kDa N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 1993; 133: 1292-9.
15. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-28.
16. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
17. Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 1995; 13: 765-82.
18. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147: 9-19.
19. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
20. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
21. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-36.
22. Rak JW, St Croix BD, Kerbel RS. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer therapy. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6: 3-18.
23. Brooks PC, Montgomery AMP, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, Cheresch DA. Integrin  $\alpha_3\beta_3$  antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994; 79: 1157-64.
24. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature Med* 1996; 2: 689-92.
25. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995; 1: 149-53.
26. Parangi S, O'Reilly MS, Christofori G, Holmgren L, Grosfeld J, Folkman J, Hanahan D. Antiangiogenic therapy of transgenic mice impairs de novo tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2002-7.
27. Teicher BA, Sotomayor EA, Huang ZD. Antiangiogenic agents potentiate cytotoxic cancer therapies against primary and metastatic disease. *Cancer Res* 1992; 52: 6702-4.

## Summary

### Tumor angiogenesis, a new target for cancer therapy

Angiogenesis is a complex pathophysiological process in which new vessels are formed from preexisting vessels. This neovascularization sustains the progression of a number of pathological processes such as retinopathies, rheumatoid arthritis, psoriasis and tumor metastasis. Numerous studies have demonstrated that tumor progression to a metastatic state depends on the extent of neovascularization, leading to the suggestion that inhibition of angiogenesis may result in a suppression of metastases. A number of molecules that inhibit various aspects of the endothelial cell response to angiogenic stimuli have been developed and are currently tested in clinical trials as novel anticancer drugs. The results obtained so far showed that the antiangiogenic therapy may represent a highly effective approach to treat tumors that are refractory to conventional cytotoxic therapy. Further studies directed at the molecular characterization of the mechanisms involved in the activation of the endothelial cells by angiogenic stimuli and in its inhibition by antiangiogenic molecules thus represent a new approach to the study of cancer biology.

## TIRÉS À PART

R. Béliveau.