

Paris, le 19 avril 2005

Information presse

Angiogenèse

Une nouvelle cible pour bloquer le développement des tumeurs ou traiter l'infarctus

De nouveaux vaisseaux sanguins se forment dans notre organisme tout au long de notre vie. Ce mécanisme, qui porte le nom d'angiogenèse, est essentiel notamment en cas d'infarctus du myocarde, d'attaque cérébrale ou d'ischémie des membres.

A l'inverse, ce même mécanisme permet aux tumeurs de continuer à croître en leur assurant un apport en nutriments et en oxygène.

Des chercheurs de l'Inserm à l'Hôpital Lariboisière et à l'Institut Curie viennent de montrer le rôle clé joué par la lactadhérine dans la formation des nouveaux vaisseaux sanguins.

Cette découverte offre des perspectives thérapeutiques prometteuses pour traiter les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité en France, ou pour bloquer le développement des tumeurs.

Ces travaux sont publiés dans la revue *Nature Medicine* de mai 2005.

Notre organisme est le siège d'une intense circulation indispensable à son alimentation, en nutriments et en oxygène, ainsi qu'à l'élimination des déchets qui s'accumulent et peuvent devenir toxiques. Tous ces convois, ainsi que le transport d'une partie des messages nécessaires au bon fonctionnement de l'ensemble, passent par un "réseau routier" complexe et très étendu : la circulation sanguine.

Sous l'impulsion du cœur, le sang est transporté dans des vaisseaux¹ à travers tout le corps. Il apporte les nutriments nécessaires aux muscles, nettoie les recoins de notre organisme, élimine le dioxyde de carbone, apporte des messages d'un bout à l'autre de notre corps, véhicule des anticorps... Ainsi, pour survivre, les cellules doivent être à une distance n'excédant pas 50 µm d'un vaisseau sanguin.

De nouveaux vaisseaux apparaissent régulièrement afin d'assurer un rayonnement permanent sur l'ensemble de l'organisme. Ils prennent naissance au niveau d'un capillaire sanguin déjà existant.

En revanche, des anomalies du développement des vaisseaux à l'âge adulte sont responsables de maladies très fréquentes comme l'insuffisance cardiaque après infarctus en cas de défaut de vascularisation. Par ailleurs, le « détournement » de la formation de nouveaux vaisseaux permet, quant à lui, aux tumeurs de continuer à croître (voir encadré p. 2).

Un nouvel acteur de l'angiogenèse découvert

A l'Hôpital Lariboisière, l'équipe Inserm de Ziad Mallat et Jean-Sébastien Silvestre² du réseau *European Vascular Genomics Network* dirigé par Alain Tedgui étudie les mécanismes induisant l'angiogenèse.

A l'Institut Curie, l'équipe Inserm de Clotilde Théry et de Sebastian Amigorena³ étudie le fonctionnement de petites vésicules membranaires naturelles, les exosomes.

La collaboration de ces deux équipes a permis de découvrir un nouvel acteur de l'angiogenèse : la lactadhérine.

Le facteur de croissance VEGF (*vascular endothelial growth factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est d'ores et déjà connu comme étant l'un des principaux régulateurs de l'angiogenèse. Si on l'introduit localement dans l'organisme, il se forme de nouveaux vaisseaux sanguins.

¹ La grosse artère qui sort du ventricule gauche du cœur, l'aorte, se divise ensuite en artères qui elles-mêmes se subdivisent en artérioles, de plus en plus fines, jusqu'aux capillaires. Ces vaisseaux plus fins qu'un cheveu alimentent les cellules de notre organisme. Une fois chargé des déchets et du dioxyde carbone, le sang gagne les veinules, qui convergent vers les veines puis vers les veines caves.

² Centre de recherche cardiovasculaire, U689 Inserm, Université Paris 7, Hôpital Lariboisière.

³ Equipe "analyse des mécanismes moléculaires et cellulaires de stimulation des réponses immunitaires T par les exosomes de cellules dendritiques" U653 Inserm/Institut Curie.

La lactadhérine est une protéine de surface sécrétée par les cellules mammaires sur les globules lipidiques du lait, mais aussi présente sur les exosomes⁴. Cette protéine est en outre présente en grande quantité dans certaines tumeurs.

Lorsque la lactadhérine est inactivée chez la souris, l'introduction du facteur de croissance VEGF n'entraîne plus d'angiogenèse : il n'y a plus de formation de vaisseaux sanguins en réponse à une ischémie.

L'étude des chercheurs de l'Hôpital Lariboisière et de l'Institut Curie montre en outre que la lactadhérine, à elle seule, peut remplacer le VEGF pour induire l'angiogenèse.

La lactadhérine est une cible prometteuse pour de nouveaux traitements : en l'empêchant d'agir, on bloque l'angiogenèse et par conséquent le développement des tumeurs et, à l'inverse, sa stimulation pourrait favoriser l'apparition de nouveaux vaisseaux et donc la réparation de tissus endommagés par l'ischémie.

Quand l'angiogenèse se dérègle...

Chez les patients présentant une obstruction des vaisseaux entraînant une ischémie ou une nécrose partielle d'un organe, la survie et la fonction du tissu dépendent en grande partie de la génération de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux pré-existants. Cependant, ce processus d'angiogenèse dit post-ischémique est souvent incomplet, compromettant la survie de l'organe endommagé et pouvant aboutir à la gangrène ou à la mort après **infarctus**.

A l'inverse, les **tumeurs** ont appris à stimuler la formation de nouveaux vaisseaux nécessaires à leur survie et à leur croissance. Une tumeur se développe en effet dans une sorte de cocon au sein du tissu normal. Au-delà de 1 mm³ de volume, elle se trouve rapidement menacée d'asphyxie. Pour survivre et continuer à croître, elle a besoin d'oxygène et d'éléments nutritifs ; elle est donc obligée de former son propre réseau de microvaisseaux sanguins. A cette fin, elle "attire" les cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux voisins pour former de nouveaux capillaires lui apportant l'oxygène et les nutriments nécessaires à son développement.

Référence

"Lactadherin promotes VEGF-dependent neovascularization"

Jean-Sébastien Silvestre^{1,7}, Clotilde Théry^{2,7}, Ghislaine Hamard³, Jacques Boddaert¹, Barbara Aguilar⁴, Alain Delcayre⁴, Christophe Houbron³, Radia Tamarat⁵, Olivier Blanc-Brude¹, Sylvia Heeneman⁶, Michel Clergue¹, Micheline Duriez¹, Régine Merval¹, Bernard Lévy¹, Alain Tedgui¹, Sebastian Amigorena², Ziad Mallat¹

¹Cardiovascular Research Center INSERM U689 Lariboisière ; Université Paris 7 ; Hôpital Lariboisière

²Inserm U653/Institut Curie

³Institut Cochin/ Inserm U567/Plateau de Recombinaison homologue, Paris

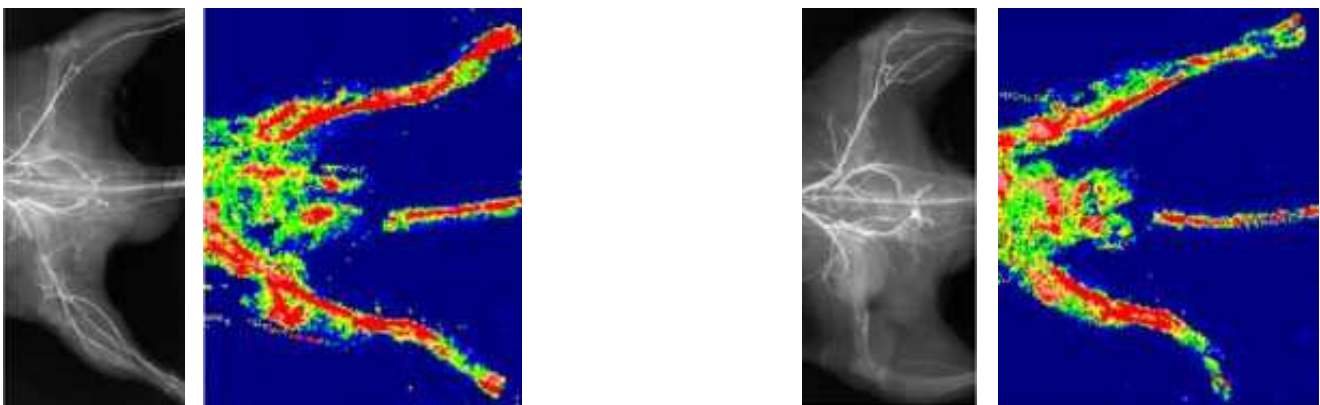
⁴Anosys, Inc., Menlo Park, Californie, USA

⁵Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay aux Roses

⁶Department of pathology, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, Pays-Bas

⁷Ces deux auteurs ont apporté la même contribution à ce travail.

Nature Medicine, published online 17 Avril 2005 (doi:10.1038/nm1233)



⁴ Les exosomes sont utilisés dans des essais cliniques comme vecteurs d'antigènes tumoraux permettant de déclencher une réaction de rejet de la tumeur par l'organisme.

La lactadhérine, un acteur clé de l'angiogenèse

La circulation sanguine est bloquée au niveau de l'artère fémorale de la cuisse d'une souris (en bas sur les images), ce qui permet d'observer la reformation des vaisseaux sanguins dans cette même cuisse. Sur les images de gauche, les vaisseaux se sont reformés dans la cuisse du bas alors que sur celle de droite, la lactadhérine est bloquée et l'angiogenèse n'a pas lieu.

© J.-S. Silvestre/Inserm U689/Hôpital Lariboisière

Contacts presse :

| | | | |
|-----------------------|---------------------|---------------------|--|
| Institut Curie | Catherine Goupillon | Tél. 01 44 32 40 63 | service.presse@curie.fr |
| | Céline Giustranti | Tél. 01 44 32 40 64 | |
| Inserm | Séverine Ciancia | Tél. 01 44 23 60 86 | presse@tolbiac.inserm.fr |