

Puissants antagonistes du VEGF comme agents thérapeutiques potentiels

RÉSUMÉ

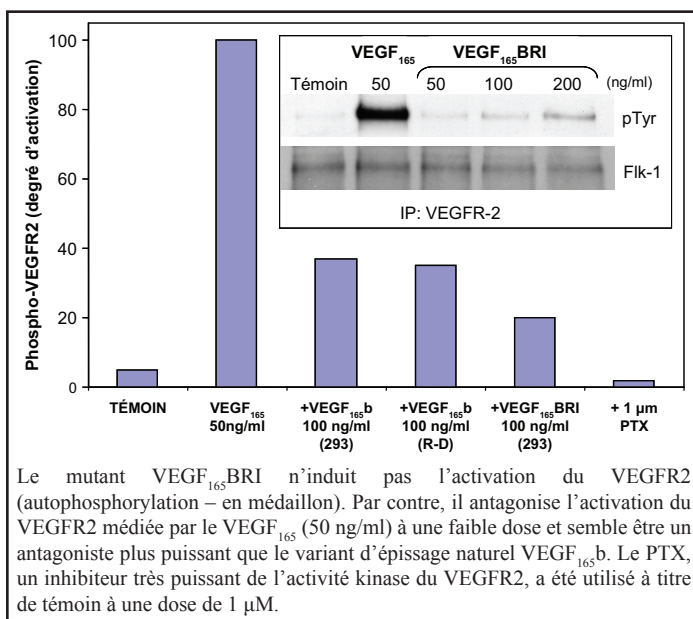
La croissance de toutes les cellules tumorales et des métastases dépend essentiellement de la néovascularisation par l'angiogenèse. De nombreux facteurs proangiogéniques induisent l'angiogenèse tumorale; cependant l'inhibition du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, ou VEGF) seule suffit à réduire de façon importante l'angiogenèse et la croissance tumorales. Cette technologie procure un agent thérapeutique qui cible le VEGF et sa signalisation par le récepteur du VEGF (VEGFR). Plus précisément, elle fournit des mutants non naturels d'un antagoniste naturel du VEGF (VEGF₁₆₅b) qui peuvent entrer en compétition avec des ligands proangiogéniques naturels et inhiber la signalisation du VEGF et l'angiogenèse pathologique qui s'ensuit.

APPLICATIONS

- Approche ciblée visant à inhiber l'activité de VEGF.
- Agent thérapeutique qui pourrait être utilisé pour divers cancers, des pathologies ophtalmiques et la polyarthrite rhumatoïde.

CONCEPT

Le VEGF et la signalisation réalisée par l'entremise de son récepteur, VEGFR, jouent un rôle majeur dans la croissance et le développement ainsi que dans de nombreuses pathologies comme le cancer, des maladies ophtalmiques et des maladies inflammatoires. En oncologie, le rôle du VEGF dans l'angiogenèse est essentiel à la formation de vaisseaux sanguins qui favorisent la croissance des tumeurs, puis



CONTACTS

Yves Quenneville

Tél. : (514) 496-8507

Agent de développement des affaires

Courriel : yves.quenneville@cnrc-nrc.gc.ca

Daniel Desmarteaux

Tél. : (514) 496-5300

Agent de développement des affaires

Courriel : daniel.desmarteaux@cnrc-nrc.gc.ca

D^r Yves Durocher

Tél. : (514) 496-6192

Groupe Technologie des cellules animales

Courriel : yves.durocher@cnrc-nrc.gc.ca

l'envahissement et les métastases ultérieurs. Le VEGF-A, principal régulateur de l'angiogenèse, existe sous au moins quatre isoformes en raison de l'épissage alternatif. L'une de ces isoformes, VEGF₁₆₅, est un facteur proangiogénique. Un variant d'épissage naturel de cette isoforme (VEGF₁₆₅b) a une action inhibitrice sur l'angiogenèse. Dans de nombreuses pathologies, cet antagoniste naturel est régulé négativement, ce qui peut accroître l'angiogenèse et favoriser la propagation de la maladie. Au cours de récents travaux, des mutants VEGF₁₆₅b non naturels qui conservent leurs propriétés anti-angiogéniques ont été identifiés. Il est probable que ces mutants auront un profil d'innocuité positif en raison des mutations minimales des acides aminés par rapport à l'antagoniste naturel et qu'ils seront plus puissants que ce dernier. Par conséquent, ces antagonistes sont des candidats possibles pour le traitement du cancer et d'autres pathologies médiées par le VEGF.

CARACTÉRISTIQUES ET AVANTAGES

Nombreuses indications potentielles

L'expression accrue du VEGF et la voie de signalisation de ce dernier ont été associées à une angiogenèse pathologique dans pratiquement tous les carcinomes étudiés et dans des maladies ophtalmiques avec néovascularisation telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les rétinopathies. Le VEGF pourrait aussi jouer un rôle dans la synovite inflammatoire, dont le prototype est la polyarthrite rhumatoïde, dans laquelle l'angiogenèse est considérée comme une étape précoce de l'évolution de la maladie.

Cible validée

Les agents thérapeutiques anti-VEGF sont bien validés en clinique et sur le marché en tant qu'inhibiteurs puissants et spécifiques de la signalisation du VEGF. Le premier agent biologique thérapeutique anti-VEGF commercialisé pour l'oncologie, l'anticorps monoclonal Avastin de Genentech, s'est révélé efficace pour trois types de carcinomes à ce jour et continue de faire l'objet d'essais pour de nombreuses autres indications.

Meilleure efficacité

Contrairement au mutant VEGF₁₆₅b naturel, qui a une activité agoniste résiduelle, plusieurs des mutants non naturels identifiés auront probablement une activité antagoniste seulement. Par conséquent, ils pourraient être plus efficaces.

Bon profil d'innocuité

Les mutants non naturels ne diffèrent de l'isoforme VEGF₁₆₅b naturelle que par deux acides aminés, ce qui se traduira probablement par une réponse immunogène minimale et un bon profil d'innocuité et de tolérabilité.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Puissants antagonistes du VEGF (n° CNRC 11885).