

Aspects biologiques de l'angiogenèse dans le myélome multiple

Eléonore Otjacques^{1, 2}, Marilène Bindsfeld¹, Yves Beguin¹, Agnès Noel², Didier Cataldo² et Jo Caers¹

1. Laboratoire d'Hématologie, GIGA-Recherche, ULg

2. Laboratoire de la Biologie des tumeurs et du développement, GIGA-Recherche, ULg

Le myélome multiple (MM) est une maladie hématologique caractérisée par la prolifération excessive de plasmocytes cancéreux au sein de la moelle osseuse. Une des caractéristiques principales de cette maladie est l'interaction entre les cellules myélomateuses et les cellules voisines situées dans la moelle. De par l'activation des cellules endothéliales, l'angiogenèse joue un rôle essentiel dans le développement du MM. Dans cet article, les processus permettant la progression du phénomène d'angiogenèse dans le MM seront abordés. Entre autres, nous identifierons les cellules interagissant avec les plasmocytes cancéreux, les cytokines influençant l'angiogenèse ou encore les protéases responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire impliquées dans la pathologie. Finalement, l'influence du phénomène d'hypoxie (via l'expression de la protéine *hypoxia-inducible factor-1*) et le rôle de l'activation constitutive du *Nuclear Factor-κB* dans la néo-vascularisation seront mis en avant.

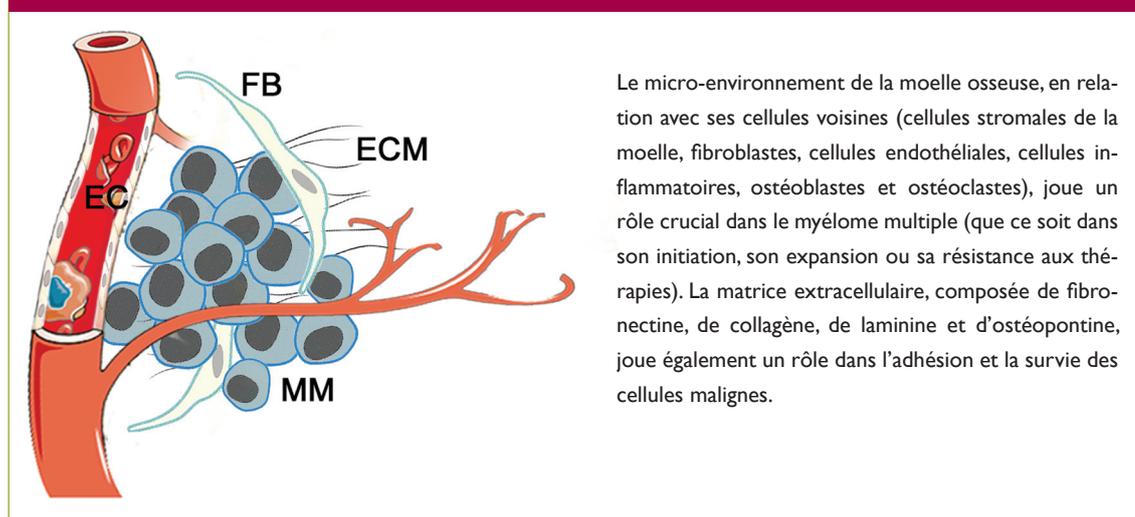
Introduction

Le myélome multiple (MM) est une maladie affectant les plasmocytes. Elle est associée à l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse, ainsi qu'à la

présence d'immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou dans l'urine. Le MM représente environ 1% de tous les cancers et est le deuxième diagnostic le plus fréquemment rencontré en hématologie, avec une incidence de 23.000 nouveaux cas chaque année en Europe (1). De plus, certaines études épidémiologiques ont montré que la majorité des cas de MM provenaient d'une maladie monoclonale préexistante, comme la «gammopathie monoclonale de signification incertaine» (GMSI). La GMSI est une maladie caractérisée par la présence d'un pic d'immunoglobulines monoclonales, mais elle ne présente pas de lésion aux organes (2).

La progression du MM est le résultat de différents changements dans le fonctionnement des plasmocytes (autosuffisance dans les signaux de croissance, évasion aux signaux d'apoptose, acquisition de capacités permettant l'invasion et la migration) et des interactions entre les plasmocytes malins et les différentes cellules du micro-environnement médullaire (**Figure 1**). Les cellules myélomateuses vont activer la sécrétion par les

Figure 1: Interaction des cellules myélomateuses avec les cellules stromales environnantes.



Le micro-environnement de la moelle osseuse, en relation avec ses cellules voisines (cellules stromales de la moelle, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules inflammatoires, ostéoblastes et ostéoclastes), joue un rôle crucial dans le myélome multiple (que ce soit dans son initiation, son expansion ou sa résistance aux thérapies). La matrice extracellulaire, composée de fibronectine, de collagène, de laminine et d'ostéopontine, joue également un rôle dans l'adhésion et la survie des cellules malignes.

fibroblastes de multiples facteurs de croissance et initier le phénomène d'angiogenèse. Elles vont également activer les cellules immunitaires et inflammatoires et perturber la balance qui existe entre les ostéoblastes et les ostéoclastes menant à l'ostéolyse (3). L'étude de l'expression des gènes des cellules myélomateuses dans la GMSI et dans le MM a montré qu'elles différaient génétiquement des plasmocytes non malins, mais qu'il n'y avait que peu de différence entre les plasmocytes malins des patients atteints de GMSI ou de MM (4, 5). De ce fait, les changements induits dans le micro-environnement de la moelle osseuse ont plus d'importance que les altérations génétiques dans la différenciation entre GMSI et MM.

Dans cette revue, les relations entre l'angiogenèse et la progression du MM seront présentées. L'angiogenèse est définie comme étant le résultat de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins provenant de la vasculature déjà présente et d'un processus multiple comprenant la dégradation de la matrice extracellulaire, la migration des cellules endothéliales (CE) et la formation d'un plexus vasculaire supporté par les péricytes et les constituants de la membrane basale (6, 7). Ces processus sont cruciaux pour la croissance tumorale, ainsi que pour l'invasion et le processus métastatique jouant un rôle dans différentes maladies hématologiques (8-11).

L'angiogenèse dans le myélome multiple

L'augmentation de l'angiogenèse dans le myélome multiple a été observée pour la première fois par Vacca et al. en 1994 (9). Ils ont étudié la présence des cellules endothéliales dans la moelle osseuse obtenue par biopsie de patients atteints de GMSI et ont ensuite mesuré la densité des micro-vaisseaux comme étant un marqueur de l'angiogenèse. La densité des micro-vaisseaux était significativement augmentée dans la moelle des patients atteints de MM ou de GMSI par rapport à celle des patients sains, suggérant ainsi le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (11). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études, qui ont de plus corrélié le développement des micro-vaisseaux avec d'autres facteurs pronostiques du MM (12-16).

La formation d'un réseau vasculaire dense à partir d'une hyperplasie pré-vasculaire permettant à la tumeur de se développer est appelé «switch angiogénique». Cette formation est contrôlée par des changements dans la balance existant entre l'expression des facteurs pro- et anti-angiogéniques sécrétés par les cellules cancéreuses ou par les cellules du micro-environnement. Ces facteurs pro-angiogéniques sont entre autres induits

par les stress environnementaux, comme l'hypoxie, le manque de glucose, la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, l'acidité cellulaire, la déficience en métaux, l'activation d'oncogènes ou encore la perte des gènes suppresseurs de tumeur (17). En utilisant un modèle de souris pour le myélome multiple, Asosingh et al. ont montré que le switch angiogénique était précédé par l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les plasmocytes CD45 négatifs (que ce soit au niveau de l'ARNm ou protéique) (11). Par ailleurs, d'autres études ont montré que l'expression du VEGF et du facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2) était semblable dans différents stades de la GMSI et du MM, suggérant que l'augmentation de l'angiogenèse dans le MM était plus un reflet de l'activité tumorale qu'une simple augmentation de l'expression des facteurs angiogéniques par les plasmocytes (18).

Différentes molécules ayant un effet anti-angiogénique ont été identifiées; certaines sont des protéines et d'autres sont le résultat d'un clivage protéolytique de protéines ayant initialement une activité anti-angiogénique (19). Dans le MM, des inhibiteurs endogènes, tels que la thrombospondine-1 (TSP-1), l'angiostatine (fragment de la plasmine) et l'endostatine (fragment du collagène de type I8), ont été étudiés. Pour et al., entre autres, ont corrélié la concentration de la TSP-1 dans la moelle osseuse de patients souffrant de MM avec leur réponse aux traitements thérapeutiques (20). D'autre part, Fujii et al. ont démontré que l'administration d'endostatine, fragment C-terminal de 20 kDa du collagène I8, inhibait l'apparition de tumeurs et de maladies osseuses associées dans un modèle murin de MM (21). De façon surprenante, il a été montré que la quantité d'endostatine est plus élevée dans le sérum des patients atteints du MM que dans les patients sains, indiquant que les cellules malignes peuvent également produire des facteurs anti-angiogéniques ou que l'activité protéolytique est plus importante chez les patients malades (22).

Le partenariat entre cellules endothéliales et cellules environnantes

La micro-vascularisation est un composant actif du stroma tumoral. Dans le MM, celle-ci est responsable de l'apport en oxygène et en nutriments pour la tumeur, et constitue une voie pour la migration et l'implantation des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse. De plus, les cellules endothéliales localisées dans la moelle sont impliquées dans les interactions paracrines avec les cellules tumorales (23). Les vaisseaux sanguins associés aux tumeurs sont composés d'une seule couche de cellules endothéliales en contact avec la membrane basale et entourées de rares péricytes. Ces cellules endothéliales pro-

viennent des vaisseaux sanguins préexistants, mais peuvent également provenir des cellules endothéliales circulantes et des cellules endothéliales progénitrices (24).

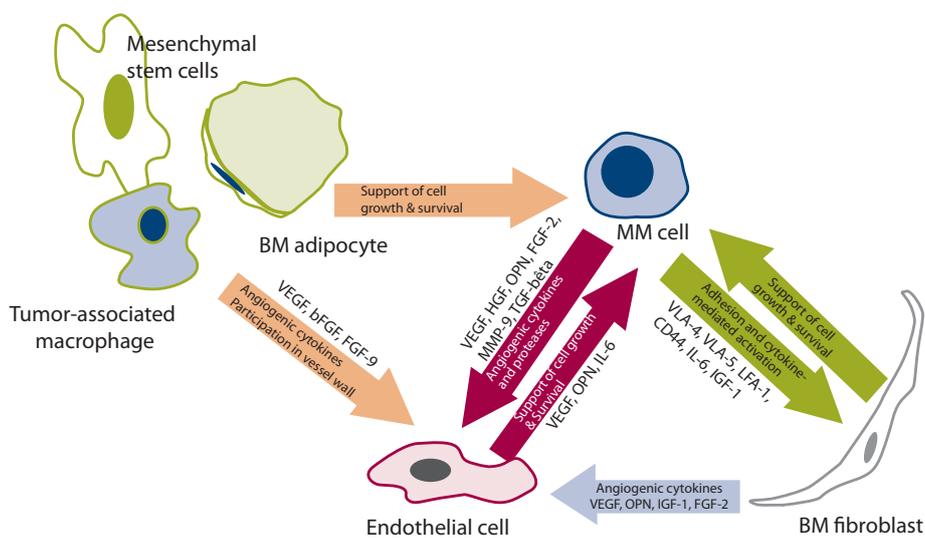
L'équipe de Vacca et al. a réalisé différentes études fonctionnelles et génomiques (puce à ADN) comparant les cellules endothéliales provenant de patients atteints de MM avec celles provenant de patient atteints de GMSI, ainsi qu'avec des cellules endothéliales provenant de cordons ombilicaux (HU-VECs) (25). Ces études indiquent que les cellules endothéliales isolées des patients souffrant de MM diffèrent des HUVECs en ce qui concerne leur croissance, leur profil génétique et la sécrétion des facteurs de croissance. Les auteurs ont ainsi déduit que les cellules endothéliales avaient un phénotype tumoral caractérisé par des taux élevés de prolifération, de survie et d'expression de plusieurs marqueurs vasculaires (tels que Tie-2, VEGFR-2, FGFR-2, CD105-endoglin ou encore la VE-cadherin).

Les cellules endothéliales progénitrices sont capables de se différencier en cellules endothéliales. Elles sont multipotentes et possèdent certaines caractéristiques des cellules souches telles

que la prolifération, la migration et la différenciation. Elles ont été isolées par l'équipe de Asahara et al. à partir de sang humain avec l'aide du marqueur membranaire CD34, ainsi qu'avec d'autres marqueurs endothéliaux (26). Ils ont observé que ces cellules hématopoïétiques se différenciaient *in vitro* et semblaient s'incorporer aux sites angiogéniques dans de multiples modèles d'ischémie *in vivo*. Les cellules endothéliales progénitrices partagent avec les cellules endothéliales matures et les cellules souches certains marqueurs qui rendent leur distinction difficile (27-29). Trois antigènes (AC133, CD146 et CD45) semblent cependant être utilisés pour faire la différence entre cellules hématopoïétiques et cellules endothéliales (30, 31).

Les cellules endothéliales circulantes et les cellules endothéliales progénitrices ont également été étudiées par Zhang et al. (32). Le nombre de cellules endothéliales circulantes est augmenté dans le sang des patients souffrant de MM et est corrélé avec d'autres indicateurs de la maladie, comme par exemple le niveau de protéine M et de microglobuline- β 2. La co-expression du récepteur du facteur de croissance endothé-

Figure 2: Les interactions paracrines qui existent entre les cellules myélomateuses, les fibroblastes et les cellules endothéliales supportent l'angiogénèse et le développement tumoral.



Les cellules myélomateuses agissent comme un activateur des cellules endothéliales et des fibroblastes. Elles augmentent la sécrétion de cytokines intervenant dans le processus angiogénique par les fibroblastes (VEGF, FGF-2, IGF-1, OPN). Ces cytokines peuvent dès lors stimuler la prolifération, la migration, la croissance et la survie des cellules endothéliales. Les cellules myélomateuses produisent également elles-mêmes des cytokines affectant la prolifération et la migration des cellules endothéliales (VEGF-A, HGF, IGF-1, ANG-1, OPN), ainsi que des protéinases (MMP2, MMP9, ADAM23, ADAMTS9) qui contribuent au processus angiogénique en dégradant la matrice extracellulaire et les membranes basales. En retour, les cellules endothéliales peuvent supporter la croissance et le *homing* des cellules cancéreuses en sécrétant différentes chémokines (IL-8, SDF-1, MCP-1), ainsi que des facteurs de croissance (VEGF, IGF-1, IL-6, bFGF, HGF, OPN). Les adipocytes, présents dans la moelle osseuse et dont le nombre augmente avec l'âge, produisent également des cytokines pro-angiogéniques (VEGF, FGF9), alors que les macrophages associés aux tumeurs permettent la transformation des cellules endothéliales contribuant à la néo-vascularisation au sein de la tumeur.

lial vasculaire 2 (KDR) et de CD133 et l'augmentation du niveau de l'ARNm de KDR en corrélation avec le niveau d'expression de la protéine M sont caractéristiques des cellules endothéliales progénitrices dans le MM. De plus, ils ont montré cliniquement que la réponse au thalidomide est associée à une diminution du nombre des cellules endothéliales circulantes et des cellules endothéliales progénitrices. Lors de la transition du stade de GMSI vers le MM, les cellules endothéliales progénitrices sont souvent plus fréquemment détectées dans la moelle osseuse des patients avec un MM que chez les patients non malades ou atteints de GMSI (33). De façon intrigante, ces cellules endothéliales circulantes semblent partager les mêmes aberrations chromosomiques que les cellules myélomateuses, suggérant qu'elles dérivent du même type de cellules précurseurs de tumeur ou que les cellules endothéliales circulantes sont des hybrides des plasmocytes avec les cellules endothéliales préexistantes.

En plus des cellules endothéliales et des cellules stromales, d'autres cellules de la moelle osseuse participent également au processus angiogénique (**Figure 2**). Ces cellules myélomateuses s'infiltrent dans la moelle osseuse et interagissent avec les cellules environnantes pour permettre leur propre croissance et leur prolifération. D'autres cellules vont également sécréter différents facteurs impliqués dans le switch angiogénique. Wang et al. ont démontré que les cellules souches mésenchymateuses des patients atteints de MM exprimaient plus de facteurs angiogéniques (FGF, HGF, VEGF) que les donneurs sains (34). Ils ont également démontré que les milieux conditionnés de ces cellules souches dérivées du MM contribuaient davantage à la prolifération, à la chimiotaxie et à la formation des tubules des HUVECs que ceux dérivés de patients sains.

D'autre part, les cellules inflammatoires sont capables de réguler les fonctions des cellules endothéliales liées à l'angiogenèse, qu'elles soient physiologiques ou associées au développement tumoral. Les composantes inflammatoires d'un développement tumoral peuvent inclure diverses populations de leucocytes (comme par exemple des neutrophiles, des cellules dendritiques, des macrophages, des éosinophiles ou encore des lymphocytes) capables de produire des cytokines et des chémokines. Les macrophages associés aux tumeurs sont un composant important pour l'infiltration inflammatoire dans les tissus malins et dérivent de monocytes recrutés par la chémokine MCP (*monocyte chemoattractant protein*). Ces macrophages associés aux tumeurs ont deux rôles contradictoires dans le développement de celles-ci. Ils peuvent tuer les cellules cancéreuses, mais peuvent également produire de nombreux

facteurs de croissance favorisant l'angiogenèse (VEGF, FGF-2, TNF- α , IL-8), ainsi que des cytokines et des métalloprotéinases (MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12) favorisant la progression tumorale. Récemment, il a été démontré que les macrophages participaient également à la réponse angiogénique dans le MM. Ces macrophages peuvent ainsi être transformés en cellules fonctionnelles phénotypiquement similaires aux cellules endothéliales exposées au VEGF et générer des réseaux ressemblant aux capillaires sanguins. Ces macrophages ressemblant aux cellules endothéliales contribuent à la formation des nouveaux vaisseaux chez les patients atteints de MM (35).

Les adipocytes sont une autre source de cytokines pro-angiogéniques. Les adipocytes de la moelle osseuse sont absents chez les nouveau-nés, mais leur nombre augmente avec l'âge, résultant en un dépôt d'adipocytes occupant jusqu'à 90% de la cavité de la moelle osseuse chez les personnes plus âgées. Etant donné que le MM est une maladie touchant principalement les personnes âgées et que les cellules myélomateuses interagissent avec les cellules environnantes, les interactions entre les adipocytes et les cellules malignes ont été étudiées. Celles-ci ont montré que les adipocytes aidaient au développement des cellules cancéreuses en affectant la prolifération, l'apoptose, la migration et l'adhésion. Il a été décrit que les adipocytes de la moelle osseuse sécrètent des cytokines, des chémokines et des facteurs angiogéniques impliqués dans la progression du MM, comme par exemple le VEGF et le FGF-9 (36).

Les suspects: les facteurs angiogéniques

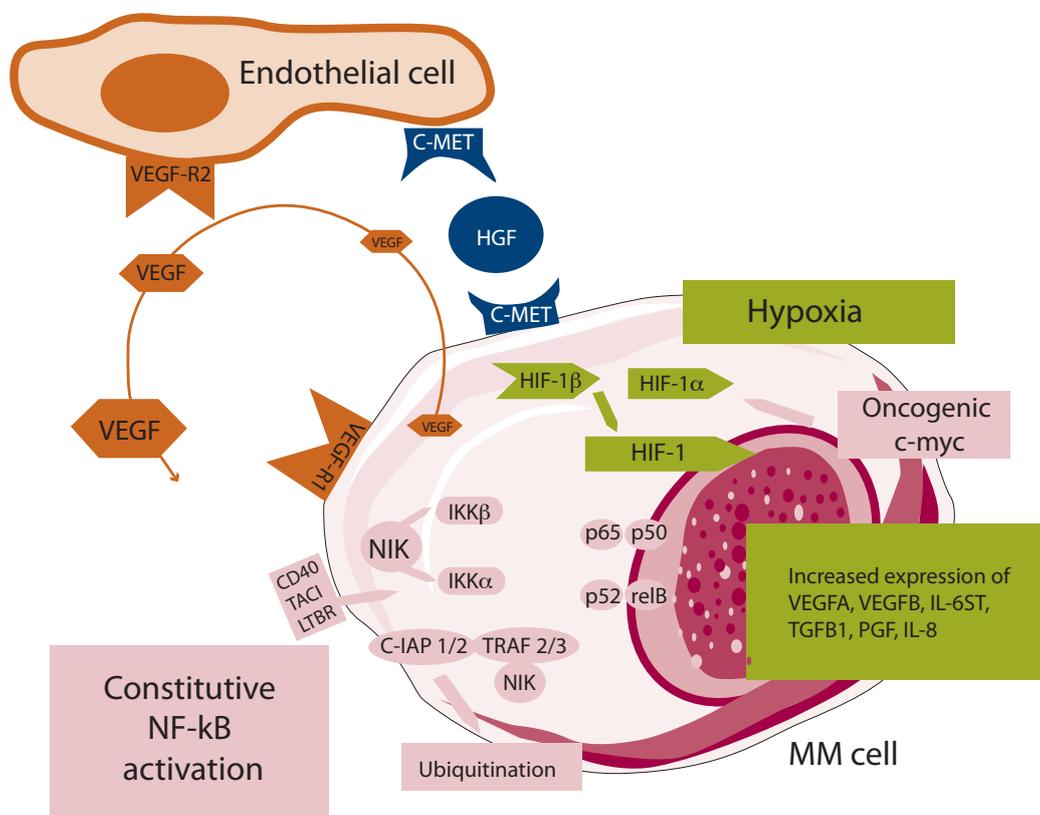
Les cellules myélomateuses sécrètent des médiateurs pro-angiogéniques, tels que le VEGF (37), le FGF-2 (9), les métalloprotéinases (MMPs) (9, 38), le TGF- β (39) ou le HGF (40). D'autres cellules de la moelle osseuse sécrètent également des facteurs angiogéniques, comme par exemple les cytokines IL-6, IGF-1, VEGF et CXCL12/SDF1, contribuant à la croissance tumorale et à l'angiogenèse (24). De plus, le groupe de Hose et al. (41) a montré que les plasmocytes présents dans la moelle osseuse saine exprimaient en excès des facteurs pro-angiogéniques. Dès lors, une accumulation de plasmocytes peut déjà induire un niveau basal d'angiogenèse dans la moelle osseuse. L'activation aberrante des gènes codant pour des facteurs pro-angiogéniques et la répression des gènes codant pour les facteurs anti-angiogéniques induite par les cellules myélomateuses peuvent de ce fait mener à une augmentation des stimuli angiogéniques générés par les plasmocytes, expliquant ainsi la présence de processus angiogéniques à différentes étapes de la maladie.

Les cellules myélomateuses expriment différents facteurs angiogéniques. Cependant, la plupart d'entre eux sont des facteurs de croissance impliqués dans d'autres aspects biologiques du MM, comme par exemple la croissance cellulaire, la migration et l'invasion. La quantification des cytokines pro-angiogéniques dans le milieu conditionné de cellules myélomateuses mises en culture a montré une augmentation de la sécrétion du VEGF-A et du HGF en comparaison avec d'autres cytokines (IGF-1, OPN, IL-15) (41). Dès lors, le VEGF-A et l'HGF peuvent être considérés comme des facteurs importants pour l'angiogenèse dans le MM.

Les maîtres de la régulation de l'angiogenèse (Figure 3)

Dans l'angiogenèse et le développement tumoral, l'hypoxie apparaît comme étant un paramètre crucial. La réponse cellulaire à l'hypoxie est médiée par la production du facteur induit par l'hypoxie (HIF) (42). Trois protéines appartenant à la famille des HIF ont été identifiées (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α). HIF est composé de sous-unités α et β pouvant former un complexe protéique (43). L'hypoxie résulte en l'arrêt de la dégradation de HIF-1 α par l'oxygène. Cet arrêt mène à la formation d'un complexe protéique entre HIF-1 α et HIF-1 β . C'est ce complexe qui agit comme un

Figure 3: Processus intracellulaire qui induit l'angiogenèse et le développement tumoral suivant le phénomène d'hypoxie et l'activation de NF- κ B.



L'hypoxie inhibe la dégradation dépendante de l'oxygène de HIF-1 α . Cette inhibition mène à la formation d'un complexe protéique de HIF-1 α avec HIF-1 β qui agit comme un facteur de transcription activant les gènes impliqués dans l'angiogenèse et dans la survie des cellules malignes. Dans le myélome multiple, la voie de NF- κ B est activée constitutivement par des altérations génétiques et via des interactions avec le micro-environnement. Dans des conditions normales, la kinase NIK est dégradée via les ligases c-IAP1 et c-IAP2, qui se lieront alors à TRAF2 et TRAF3. Par ailleurs, de par le recrutement de protéines appartenant à la famille des récepteurs de TNF (CD40, TACI, récepteur de la lymphotoxine-b), NIK va être libéré et stabilisé. De nombreux cas de myélome multiple possèdent des mutations dans le gène de TRAF3 et c-IAP1/2 qui permettent la stabilisation de NIK. Stabilisée, la kinase NIK est capable d'activer la voie «classique» dans laquelle la kinase I κ B- β va phosphoryler I κ B- α , ainsi que la voie «alternative» de NF- κ B dans laquelle I κ B- α va phosphoryler le précurseur de la sous-unité de NF- κ B, p100.

facteur de transcription activant les gènes impliqués dans l'angiogenèse et dans la survie des cellules malignes. Dans le myélome multiple, l'équipe de Colla et al. (44) a démontré que la moelle osseuse des patients atteints d'un MM et d'une GMSI était en hypoxie. De plus, HIF-1 α était également surexprimé par les cellules malignes. HIF-1 α peut également intervenir dans la voie de signalisation de c-Myc. Les gènes réprimés via cette voie sont différents de ceux réprimés lors de la réponse à l'hypoxie incluant notamment le VEGF-A (45). Le facteur de transcription c-Myc est un proto-oncogène associé au phénomène d'apoptose et à la perte de la différenciation cellulaire (46). En particulier, c-Myc et HIF-1 α sont fortement exprimés dans les plasmocytes cancéreux.

Une autre voie signalétique importante dans le myélome multiple est la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). NF- κ B est un facteur de transcription important dans la réponse cellulaire à l'hypoxie (47), ainsi que dans les processus impliqués dans la progression tumorale tels que la survie cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse et le développement des métastases (48). Dans le myélome multiple, la voie de NF- κ B joue un rôle primordial et est activée constitutivement suite aux altérations génétiques et via des interactions avec le micro-environnement (49, 50). Dans des conditions normales, la kinase NIK est dégradée via les ligases c-IAP1 et c-IAP2, qui se lient alors à TRAF2 et TRAF3. Par ailleurs, dans le MM, NIK va être libéré et stabilisé via le recrutement de certaines protéines appartenant à la famille des récepteurs de TNF (comme par exemple le CD40, TACI, récepteur de la lymphotoxine-b). De plus, de nombreux cas de myélome multiple possèdent des mutations dans le gène de TRAF3 et c-IAP1/2 qui permettent la stabilisation de NIK (49). Stabilisée, la kinase NIK est capable d'activer la voie «classique» dans laquelle la kinase I κ B- β va phosphoryler I κ B- α , ainsi que la voie «alternative» du NF- κ B dans laquelle I κ B- α va phosphoryler le précurseur de la sous-unité de NF- κ B, p100, favorisant le développement tumoral.

L'angiogenèse, une cible pour les agents thérapeutiques contre le myélome multiple

Les nouveaux agents thérapeutiques, comme le thalidomide par exemple, montrent une importante activité anti-MM en clinique. Certains de leurs dérivés (le lenalidomide et le pomalidomide), ainsi que l'inhibiteur de protéasome bortezomib, ont également une activité anti-angiogénique.

Le thalidomide

Ses propriétés anti-angiogéniques ont contribué au développement de thérapies dans le MM. En effet, de précédentes études avaient indiqué que le thalidomide inhibait l'action des cellules endothéliales par le VEGF, le facteur de croissance des fibro-

blastes (bFGF), ainsi que par d'autres facteurs pro-angiogéniques (51). Le groupe de Vacca et al. a démontré que les doses thérapeutiques de thalidomide inhibaient l'expression de VEGF, HGF, bFGF, IGF-1 et Ang-2 par les cellules endothéliales médullaires provenant de patients souffrant de MM. De plus, la sécrétion de VEGF, FGF-2 et de HGF diminue également en fonction de la dose thérapeutique dans des conditions cancéreuses, alors qu'elle reste inchangée dans des conditions physiologiques normales (52).

Le lenalidomide

Le lenalidomide est un analogue du thalidomide ayant une efficacité importante chez les patients atteints de MM. Il possède la même structure chimique que le thalidomide, mais n'a pas le même profil de toxicité (53, 54).

De nombreuses études précliniques ont démontré l'action anti-angiogénique du lenalidomide. Dans un modèle murin de myélome, le lenalidomide a montré une activité anti-angiogénique significative (55). Le groupe de Lu et al. a montré que cet agent thérapeutique avait également un effet inhibiteur sur l'expression de HIF-1 α (56). Plus récemment, il a été démontré que le lenalidomide inhibait la migration des cellules endothéliales dans le MM et l'angiogenèse en affectant les voies signalétiques initiées par le VEGF/VEGFR-2 (57). De plus, il a été également prouvé par le même groupe que le lenalidomide inhibait l'activité de la sous-unité p65 de NF- κ B dans les cellules endothéliales associées au MM, suggérant ainsi son rôle dans l'inhibition de leur migration et de l'angiogenèse chez les patients atteints d'un MM.

Le bortezomib

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome qui interfère spécialement avec le 26S, responsable de la dégradation des protéines contrôlant la transcription, la prolifération cellulaire et le métabolisme (58). Cependant, il a été montré que le bortezomib pouvait induire l'expression de NF- κ B (59, 60). Dans le MM, le bortezomib agit sur les cellules endothéliales associées, que ce soit au niveau de leur prolifération, leur chimiotaxie, leur adhésion à la fibronectine ou encore de la formation des tubules. De plus, des cellules endothéliales traitées au bortezomib montrent une diminution de la régulation de gènes exprimant des protéines requises pour leur croissance, comme le VEGF, l'IL-6, l'IGF-1 et l'Ang-2, confirmant l'activité anti-angiogénique de cet agent thérapeutique (61).

Conclusion

Pour conclure, dans le myélome multiple, l'angiogenèse est un processus multiple qui se base sur les interactions qui existent

entre les cellules myélomateuses et celles qui composent le micro-environnement médullaire. L'angiogenèse induite dans le MM implique la production de molécules pro-angiogéniques par les cellules malignes qui vont activer les cellules endothéliales ainsi que leurs cellules progénitrices. De plus, d'autres types de cellules contenues dans l'environnement tumoral, comme les macrophages associés aux tumeurs, les cellules souches mésenchymateuses ou encore les adipocytes, vont également participer à la réponse angiogénique. Les facteurs de croissance responsables de l'angiogenèse ont été identifiés, par exemple le VEGF, l'HGF, l'OPN et le FGF-2. Plus récemment, l'hypoxie (via HIF-1 α), c-Myc et NF- κ B ont également été décrits comme ayant un rôle dans le processus complexe de l'angiogenèse et dans son implication dans la biologie du myélome multiple.

Remerciements

Ce travail est soutenu par la Fédération belge contre le Cancer, le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale (FRSM), le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), les Fonds spéciaux de la Recherche (Université de Liège), les Programmes de Recherche DGO6 de la Région wallonne et le programme «Pôles d'attraction interuniversitaires» program 7/30.

Références

- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006;134:573-89.
- Caers J, Van Valckenborgh E, Menu E, Van Camp B, Vanderkerken K. Unraveling the biology of multiple myeloma disease: cancer stem cells, acquired intracellular changes and interactions with the surrounding micro-environment. *Bull Cancer* 2008;95:301-13.
- Mattioli M, Agnelli L, Fabris S, et al. Gene expression profiling of plasma cell dyscrasias reveals molecular patterns associated with distinct IGH translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2005;24:2461-73.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* 2002;346:564-9.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
- Jakob C, Sterz J, Zavrski I, et al. Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1581-90.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp PR. Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 1999;13:469-72.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:503-8.
- Laroche M, Brousset P, Ludot I, Mazieres B, Thiechart M, Attal M. Increased vascularization in myeloma. *Eur J Haematol* 2001;66:89-93.
- Asosingh K, De Raeye H, Menu E, et al. Angiogenic switch during 5T2MM murine myeloma tumorigenesis: role of CD45 heterogeneity. *Blood* 2004;103:3131-7.
- Perez-Atayde AR, Sallan SE, Tedrow U, Connors S, Allred E, Folkman J. Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pathol* 1997;150:815-21.
- Sezer O, Niemoller K, Eucker J, et al. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2000;79:574-7.
- Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2000;6:3111-6.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2002;8:2210-6.
- Alexandrakis MG, Passam FH, Dambaki C, Pappa CA, Stathopoulos EN. The relation between bone marrow angiogenesis and the proliferation index Ki-67 in multiple myeloma. *J Clin Pathol* 2004;57:856-60.
- Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009;19:329-37.
- Kumar S, Witzig TE, Timm M, et al. Bone marrow angiogenic ability and expression of angiogenic cytokines in myeloma: evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity with disease progression. *Blood* 2004;104:1159-65.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- Pour L, Svachova H, Adam Z, et al. Levels of angiogenic factors in patients with multiple myeloma correlate with treatment response. *Ann Hematol* 2010;89:385-9.
- Fujii R, YS, Epstein J. Control of myeloma growth with the anti-angiogenic agent endostatin. *Blood* 2002;96:360a.
- Urbanska-Rys H, Robak T. High serum level of endostatin in multiple myeloma at diagnosis but not in the plateau phase after treatment. *Mediators Inflamm* 2003;12:229-35.
- De Raeye H, Van Marck E, Van Camp B, Vanderkerken K. Angiogenesis and the role of bone marrow endothelial cells in haematological malignancies. *Histol Histopathol* 2004;19:935-50.
- Ribatti D. The discovery of endothelial progenitor cells. An historical review. *Leuk Res* 2007;31:439-44.
- Vacca A, Ria R, Semeraro F, et al. Endothelial cells in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3340-8.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-7.
- Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest* 2000;105:17-9.
- Suda T, Takakura N, Oike Y. Hematopoiesis and angiogenesis. *Int J Hematol* 2000;71:99-107.
- Lyden D, Hattori K, Dias S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7:1194-201.
- Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997;90:5002-12.
- Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997;90:5013-21.
- Zhang H, Vakil V, Braunstein M, et al. Circulating endothelial progenitor cells in multiple myeloma: implications and significance. *Blood* 2005;105:3286-94.
- Dominici M, Campioni D, Lanza F, et al. Angiogenesis in multiple myeloma: correlation between in vitro endothelial colonies growth (CFU-En) and clinical-biological features. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2001;15:171-6.
- Wang X, Zhang Z, Yao C. Angiogenic activity of mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Invest* 2011;29:37-41.
- Scavelli C, Nico B, Cirulli T, et al. Vasculogenic mimicry by bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. *Oncogene* 2008;27:663-74.
- Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2007;21:1580-4.
- Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:2630-6.
- Barille S, Akhoundi C, Collette M, et al. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. *Blood* 1997;90:1649-55.
- Urashima M, Chen BP, Chen S, et al. The development of a model for the homing of multiple myeloma cells to human bone marrow. *Blood* 1997;90:754-65.
- Borset M, Hjørth-Hansen H, Seidel C, Sundan A, Waage A. Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma. *Blood* 1996;88:3998-4004.
- Hose D, Moreaux J, Meissner T, et al. Induction of angiogenesis by normal and malignant plasma cells. *Blood* 2009;114:128-43.
- Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Harnessing the hypoxia-inducible factor in cancer and ischemic disease. *Biochem Pharmacol* 2007;73:450-7.
- Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J* 2002;16:1151-62.
- Colla S, Storti P, Donofrio G, et al. Low bone marrow oxygen tension and hypoxia-inducible factor-1 α overexpression characterize patients with multiple myeloma: role on the transcriptional and proangiogenic profiles of CD138(+) cells. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2010;24:1967-70.
- Yoo YG, Hayashi M, Christensen J, Huang LE. An essential role of the HIF-1 α -c-Myc axis in malignant progression. *Ann NY Acad Sci* 2009;1177:198-204.
- Eischen CM, Weber JD, Roussel MF, Sherr CJ, Cleveland JL. Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev* 1999;13:2658-69.
- Koong AC, Chen EY, Mivechi NF, Denko NC, Stambrook J, Giaccia AJ. Hypoxic activation of nuclear factor-kappa B is mediated by a Ras and Raf signaling pathway and does not involve MAP kinase (ERK1 or ERK2). *Cancer Res* 1994;54:5273-9.
- Karashima T, Sweeney P, Kamat A, et al. Nuclear factor-kappaB mediates angiogenesis and metastasis of human bladder cancer through the regulation of interleukin-8. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:2786-97.
- Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007;12:115-30.
- Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007;12:131-44.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4082-5.
- Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:5334-46.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050-3.
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
- Lentzsch S, LeBlanc R, Podar K, et al. Immunomodulatory analogs of thalidomide inhibit growth of Hs Sultan cells and angiogenesis in vivo. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2003;17:41-4.
- Lu L, Payvandi F, Wu L, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. *Microvasc Res* 2009;77:78-86.
- De Luisi A, Ferrucci A, Coluccia AM, et al. Lenalidomide restrains motility and overangiogenic potential of bone marrow endothelial cells in patients with active multiple myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011;17:1935-46.
- Mitra-Kaushik S, Harding JC, Hess JL, Ratner L. Effects of the proteasome inhibitor PS-341 on tumor growth in HTLV-1 Tax transgenic mice and Tax tumor transplants. *Blood* 2004;104:802-9.
- Li C, Chen S, Yue P, et al. Proteasome inhibitor PS-341 (bortezomib) induces calpain-dependent IkkappaB(alpha) degradation. *The Journal of biological chemistry* 2010;285:16096-104.
- Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D, et al. Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009;114:1046-52.
- Roccaro AM, Hideshima T, Raj R, et al. Bortezomib mediates antiangiogenic in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. *Cancer Res* 2006;66:184-91.

Reçu: 28/11/2012 – Accepté: 22/01/2013