



Paris, le 12 avril 2011

Information presse

Une nouvelle biothérapie contre le cancer et la perte de vision

Philippe Le Bouteiller, directeur de recherche au Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan (Inserm U1043 / UPS / CNRS UMR 5282), Armand Bensussan, directeur du Centre de recherche sur la peau de l'hôpital Saint-Louis (Inserm U976 / Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité) et leurs collaborateurs viennent de publier des résultats démontrant, chez l'animal, que l'utilisation d'un anticorps dirigé spécifiquement contre une nouvelle cible thérapeutique fait régresser le développement de vaisseaux sanguins, et de ce fait, diminue la croissance tumorale et résorbe certaines pathologies oculaires. Cette nouvelle biothérapie pourrait ainsi être utilisée pour traiter des cancers et des maladies ophtalmiques associés à une forte angiogenèse. Ces travaux sont publiés *online* sur le site du *Journal of Experimental Medicine* du 11 avril.

Le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) joue un rôle essentiel dans le développement de plusieurs maladies de l'oeil et dans la croissance des tumeurs dites solides (cancer touchant des organes).

Les chercheurs, qui ont identifié et caractérisé depuis plusieurs années un récepteur appelé CD160, ont découvert que celui-ci était exprimé sur les cellules endothéliales activées qui tapissent les vaisseaux sanguins nouvellement formés, présents dans certaines tumeurs chez l'homme et dans d'autres espèces notamment chez la souris. En revanche, ce récepteur n'est pas présent dans les vaisseaux des tissus sains. Ils ont aussi mis en évidence que ce récepteur lorsqu'il fixait son ligand naturel (les molécules HLA-G solubles), entraînait la mort cellulaire. Ces observations les ont conduits à tester l'utilisation de ce récepteur comme cible thérapeutique pour bloquer la néovascularisation tumorale mais également celles associées à certaines pathologies oculaires entraînant des pertes de vision.

Suite à leurs observations, ils ont développé un anticorps monoclonal agoniste spécifiquement dirigé contre ce récepteur (anticorps monoclonal anti-CD160) comme agent biothérapeutique pour bloquer la formation de néovaisseaux.

Utilisation de l'anticorps anti-CD160 dans deux modèles tumoraux chez la souris

Ils ont démontré, chez des souris ayant reçu des cellules cancéreuses hautement agressives (mélanome, fibroblastes tumoraux), que le traitement par l'anticorps monoclonal, associé à une chimiothérapie, faisait régresser la croissance tumorale de façon significative et prolongeait la survie des animaux. Ces effets bénéfiques sont associés à une diminution du nombre de vaisseaux néoangiogéniques intratumoraux et à une préservation des vaisseaux les plus matures, permettant ainsi un meilleur acheminement de la chimiothérapie. Ce type d'action a pour conséquence de diminuer la toxicité liée aux fortes concentrations utilisées lors du traitement conventionnel de chimiothérapie.

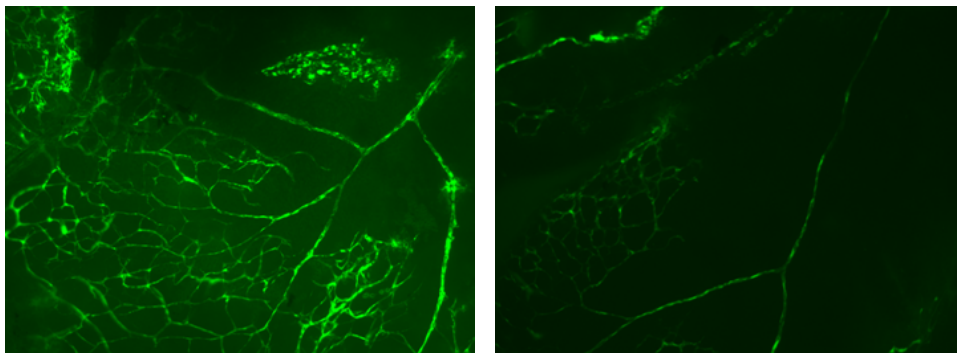
Utilisation de l'anticorps anti-CD160 dans deux modèles de pathologies oculaires chez le lapin et la souris

Les chercheurs ont utilisé un modèle de néovascularisation dans la cornée de lapin, reproduisant ainsi des pathologies existantes chez l'homme (rejet de greffe de cornée, brûlures ...). En les traitant localement avec l'anticorps anti-CD160, ils ont observé une régression de cette néovascularisation. Ils se sont également intéressés aux pathologies de la rétine associées à un développement vasculaire prolifératif non contrôlé, dont la rétinopathie de l'enfant prématuré. Ils ont utilisé un modèle chez la souris mimant cette rétinopathie et ont démontré que suite à l'unique traitement par l'anticorps, la rétine pathologique retrouvait une vascularisation normale.

« Cette nouvelle thérapie est originale car elle induit directement la mort des cellules endothéliales en prolifération. Elle diffère des traitements anti-angiogéniques actuellement utilisés en clinique et qui ciblent le facteur pro-angiogénique VEGF » précise Philippe Le Bouteiller, directeur de recherche au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan (Inserm U1043 / UPS / CNRS UMR5282).

Cette thérapie par l'anticorps monoclonal anti-CD160 représente une alternative aux traitements anti-angiogéniques actuellement utilisés en clinique, pour les patients résistants. Cette nouvelle biothérapie pourrait être utilisée pour traiter des cancers associés à une forte angiogenèse ainsi que des pathologies ophtalmiques associées à une néoangiogenèse comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, qui touche de plus en plus de personnes âgées, la rétinopathie diabétique et la rétinopathie du prématuré.

Ces travaux sont soutenus grâce à des dons de la Ligue Régionale contre le cancer de Midi-Pyrénées et des associations de patients Retina-France et Valentin Haoÿ



A Gauche, partie de rétine malade (vaisseaux anormaux), à droite, partie de rétine traitée par l'anticorps anti-CD160 (copyright P. Le Bouteiller/Inserm)

Brevets

1. Le Bouteiller P. & Bensussan A. Angiogenic and immunologic applications of anti-CD160 specific compounds obtainable from mAb CL1-R2. EP 04292015.7. 2004. Licencié au LFB
2. Le Bouteiller P. & Bensussan A. Anti-CD160 specific compounds for the treatment of eye disorders based on neoangiogenesis. 61/349,271. US-NP. May 28th, 2010. Licencié à MATBiopharma

Pour en savoir plus

> **Source**

“A novel antiangiogenic and vascular normalization therapy targeted against human CD160 receptor”

Sophie Chabot,^{1,2,3} Nabila Jabrane-Ferrat,^{1,2,3} Karine Bigot,^{4,5} Julie Tabiasco,^{1,2,3} Alexandra Provost,^{4,5} Muriel Golzio,^{6,7} Muhammad Zaeem Noman,⁸ Jérôme Giustiniani,^{9,10,11} Elisabeth Bellard,^{6,7} Stéphanie Brayer,^{1,2,3} Maryse Aguerre-Girr,^{1,2,3} Fabienne Meggetto,¹² Sylvie Giuriato,¹² François Malecaze,¹³ Stéphane Galiacy,¹³ Jean-Philippe Jais,¹⁴ Olivier Chose,¹⁵ Jean Kadouche,¹⁵ Salem Chouaib,⁸ Justin Teissié,^{6,7} Marc Abitbol,^{4,5} Armand Bensussan,^{9,10} Philippe Le Bouteiller,^{1,2,3}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1043, Toulouse, F-31300, France

²CNRS, UMR5282, Toulouse, F-31300, France

³Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Toulouse, F-31300, France

⁴Université Paris-Descartes Faculté de Médecine Paris-Descartes-Site Necker, EA n°2502, 156 rue de Vaugirard, 75015, Paris, France

⁵Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalo-Universitaire Necker-Enfants-Malades, Service d'Ophtalmologie, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris, France

⁶Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, 205 Route de Narbonne, 31077 Toulouse, France

⁷Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, F-31300, France

⁸Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U753, Institut Gustave Roussy, Laboratoire d'immunologie des tumeurs humaines, 94805 Villejuif, France

⁹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U976, Equerre Bazin, Hôpital Saint-Louis, 75475 Paris Cedex 10, France

¹⁰Université Denis Diderot-Paris 7, 75000 Paris, France

¹¹Institut Jean Godinot, Laboratoire de thérapie cellulaire, 1 avenue du Général Koenig, BP171 51056 Reims Cedex, France

¹²Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche 1037-Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, F-31300, France

¹³Centre Hospitalo-Universitaire Toulouse, Hôpital Purpan, Service d'Ophtalmologie, Equipe Accueil Universitaire EA "GR2DE" de l'Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, F-31300, France

¹⁴Université Paris-Descartes EA n°4067, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalo-Universitaire Necker-Enfants-Malades, Service de Biostatistiques et Bioinformatique, 75015 Paris, France

¹⁵Matbiopharma, Génopole Campus 1, 5 rue Henri Desbruères, 91030 Evry Cedex, France

Journal of Experimental Medicine, 11 avril 2011.

<http://jem.rupress.org/content/early/2011/04/06/jem.20100810>

> Contacts chercheurs

Philippe Le Bouteiller, Directeur de Recherche Inserm

Unité 1043 Inserm/UPS/CNRS – Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP)

05 62 74 83 74 / 06 85 68 05 79 philippe.le-bouteiller@inserm.fr

Armand Bensussan, Directeur de Recherche Inserm

Directeur de l'Inserm U 976 – Hôpital St Louis, Paris

01 53 72 20 81 / 06 09 69 77 38 armand.bensussan@inserm.fr

Contact presse

Séverine Ciancia- 01 44 23 60 86 – presse@inserm.fr

Christine Ferran - 05 62 74 86 76 – christine.ferran@inserm.fr