

<https://www.ameSSI.org/Angiogenese-par-le-Dr-CHERESH>

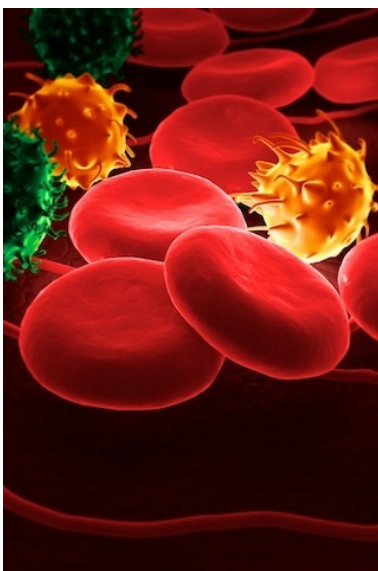


Angiogénèse par le Dr CHERESH

- CHERCHEURS-SAVANTS-DECOUVERTES

- Dr David A. Cheresh

-



Date de mise en ligne : mercredi 12 janvier 2011

Copyright © AMESSI.Org® Alternatives Médecines Évolutives Santé et

Sciences Innovantes ® - Tous droits réservés

An INTERVIEW with Dr. Une entrevue avec Dr. David A. Cheresch David A. Cheresch

ESI Special Topics, August 2004 Special Topics ESI, août 2004

Citing URL - <http://www.esi-topics.com/angiogene...>

[<http://www.esi-topics.com/angiogenesis/interviews/DavidACheresch.html>] Citant URL -

<http://www.esi-topics.com/angiogene...> [<http://www.esi-topics.com/angiogenesis/interviews/DavidACheresch.html>]

Une according to our Special Topics analysis of angiogenesis research over the past decade, David Cheresch's work places him at #5 on the most-cited researchers list, with 34 papers on this topic cited a total of 3,188 times. elon notre analyse des thèmes spéciaux de la recherche angiogénèse au cours de la dernière décennie, le travail de David Cheresch le place au n ° 5 sur la liste citée chercheurs plus, avec 34 articles sur ce sujet a cité un total de 3.188 fois. In the ISI Essential Science Indicators Dans l' ISI Essential Science Indicators Web product, Dr. Cheresch's record includes 34 papers cited a total of 5,100 times to date in the field of Molecular Biology & Genetics and 34 papers cited a total of 4,352 times to date in the field of Clinical Medicine. produit Web, Cheresch record de Dr. comprend 34 articles cités un total de 5100 fois à ce jour dans le domaine de la biologie moléculaire et de génétique et 34 articles cités un total de 4.352 fois à ce jour dans le domaine de la médecine clinique. Dr. Cheresch is a Professor in the Department of Immunology at the Scripps Research Institute in La Jolla, California. Cheresch est professeur au département d'immunologie de l'Institut de recherche Scripps à La Jolla, en Californie. In the interview below, Dr. Cheresch talks with correspondent Gary Taubes about his highly cited work. Dans l'interview ci-dessous, le Dr entretiens avec le correspondant Cheresch Gary Taubes sur ses cités-d'oeuvre hautement.

ST : How did you first get started working on angiogenesis and integrin $\alpha v \beta 3$, the subject of your highly cited 1994 Science paper (PC Brooks, RAF Clark, DA Cheresch, « Requirement of vascular integrin $\alpha v \beta 3$ for angiogenesis » Science 264[5158] : 561-71, 22 April 1994) ? Comment avez-vous commencer à travailler sur l'angiogénèse et de l'intégrine $\alpha v \beta 3$, le sujet de votre très cité des sciences 1994 Papier (PC Brooks, RAF Clark, DA Cheresch, « Besoin d'intégrine vasculaire de $\alpha v \beta 3$ pour l'angiogénèse« Science 264 [5158] : 561-71, 22 avril 1994) ? »The goal is to make a smart bomb for the tumor endothelium, and to increase the efficacy of agents by directing them straight to $\alpha v \beta 3$.« »L'objectif est de fabriquer une bombe à puce pour l'endothélium tumoral, et d'accroître l'efficacité des agents en les dirigeant directement à un $\alpha v \beta 3$."

It all started back in 1984, which is when I first went to work at Scripps. Tout a commencé en 1984, ce qui est quand je suis allé travailler à Scripps. I made a monoclonal antibody to a ganglioside that blocked melanoma cell adhesion in vitro to the extracellular matrix. J'ai fait un anticorps monoclonal à un ganglioside qui a bloqué l'adhésion des cellules de mélanomes in vitro à la matrice extracellulaire. We then started collaborating with Erkki Ruoslahti, who identified the first fibronectin receptor and vitronectin receptor, which were later incorporated into the family of proteins now called integrins. Nous avons ensuite commencé à collaborer avec Erkki Ruoslahti, qui a identifié le récepteur de la fibronectine premier récepteur de la vitronectine, qui ont été ultérieurement incorporées dans la famille de protéines appelées intégrines maintenant. In collaboration with his laboratory we determined that melanoma cells had a huge amount of the vitronectin receptor and very little fibronectin receptor. En collaboration avec son laboratoire, nous avons déterminé que les cellules de mélanome avait une énorme quantité de récepteur de la vitronectine et fibronectin récepteur très peu. So we generated a monoclonal antibody to the melanoma cell vitronectin receptor which later turned out to be known as integrin $\alpha v \beta 3$. Donc, nous avons généré un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la vitronectine cellules de mélanome qui s'est avéré plus tard être connu sous le nom de l'intégrine $\alpha v \beta 3$. At that point we began a study looking at melanoma and cancer biopsies as well as normal tissues and we were very pleased to see that all melanomas had high levels of this. À ce moment nous avons commencé une étude sur le mélanome et le cancer biopsies ainsi que les tissus normaux et nous étions très heureux de voir que tous les mélanomes avaient des niveaux élevés de cette. But we also noticed that the blood vessels of all of the tumors did as well. Initially, that was a little disappointing and naturally we became much less interested in the fact that this was expressed on melanoma as a tumor-specific antigen. Mais nous avons aussi

remarqué que les vaisseaux sanguins de l'ensemble des tumeurs n'a ainsi. Au départ, c'était un peu décevant et, naturellement, nous sommes devenus beaucoup moins intéressés par le fait que ce fut exprimé sur le mélanome comme un antigène tumoral spécifique. Upon further analysis we determined that this antibody, termed LM609, recognized angiogenic blood vessels but not normal ones. Une analyse plus poussée, nous avons déterminé que cet anticorps, appelés LM609, a reconnu les vaisseaux sanguins angiogéniques mais pas normaux. This prompted me to ask whether this antibody might somehow block angiogenesis. Ce qui m'a incité à se demander si cet anticorps pourrait en quelque sorte bloquer l'angiogenèse. Thus, I made plans to visit the laboratory of Judah Folkman. Ainsi, j'ai fait des plans pour visiter le laboratoire de Judah Folkman. He was doing pioneering work with angiogenesis. Il a été fait oeuvre de pionnier avec l'angiogenèse. He showed me how to do a certain kind of experiment where you take a three-day-old chick embryo, crack open the egg, put in a test subject in this case, our LM609 antibody, which bound to the integrin $\alpha v \beta 3$ and evaluate whether or not it causes a zone of clearance in the blood vessels. Il m'a montré comment faire un certain type d'expérience où l'on prend un-jour-vieux embryons de poussins trois, casser les oeufs, mettre dans un essai soumis, dans ce cas, notre anticorps LM609, qui lie à l'intégrine $\alpha v \beta 3$ -et d'évaluer si oui ou non il provoque une zone de dégagement dans les vaisseaux sanguins. At least one of the interpretations of a positive result is that you have an anti-angiogenic agent. Au moins l'une des interprétations d'un résultat positif, c'est que vous avez un agent anti-angiogénique.

ST : Can you explain to us in more detail how this chick embryo test works ? Pouvez-vous nous expliquer plus en détail comment fonctionne ce poussin test sur les embryons ?

Well, it's called a chick-CAM test. Eh bien, ça s'appelle un test chiches-CAM. « CAM » stands for « chorioallantoic membrane, » which is what surrounds the embryo. « CAM » signifie « membrane chorio, » qui est ce qui entoure l'embryon. It is a highly vascularized tissue where the oxygen exchange takes place during development. Il s'agit d'un tissu vascularisé hautement où l'échange d'oxygène a lieu au cours du développement. It is a very popular membrane on which to evaluate the growth of blood vessels because it is so highly vascularized. Il s'agit d'une membrane très populaire qui serviront à évaluer la croissance des vaisseaux sanguins, car il est hautement vascularisé. We did this test on a three-day-old chick embryo with LM609 and we had good news and bad news. Nous avons fait ce test sur un-jour-vieux embryons de poussins trois avec LM609 et nous avons eu de bonnes nouvelles et de mauvaises nouvelles. The good news was that there were no blood vessels on the CAM. Les bonnes nouvelles a été qu'il n'y avait pas de vaisseaux sanguins sur la CAM. The bad news was all the embryos were dead 24 hours after administering the antibody. So I assumed I had a very toxic antibody that reacted with a number of embryonic tissues. Les mauvaises nouvelles a été de tous les embryons sont morts 24 heures après l'administration de l'anticorps. Donc, je suppose j'ai eu un anticorps très toxiques qui ont réagi avec un certain nombre de tissus embryonnaires. At that point I let the model drop. À ce point, je laisse tomber modèle.

ST : But your 1994 Science paper with the 1,000-plus citations is about integrin $\alpha v \beta 3$, so you must have taken it back up again. Mais votre 1994 Papier Science avec le-plus est d'environ 1.000 citations intégrine $\alpha v \beta 3$, alors il doit être repris à nouveau.

In 1992, Peter Brooks came to the lab as a post-doc. En 1992, Peter Brooks est venu au laboratoire comme un post-doc. He had been working with chick embryos, and so we decided to reinvestigate that whole idea. Il avait travaillé avec des embryons de poulet, et nous avons décidé de rouvrir l'enquête que cette idée ensemble. But he had been doing studies on 10-day-old chick embryos, looking at tumor cell invasion. Mais il avait fait des études sur les 10-un jour des embryons de poulet, en regardant l'invasion des cellules tumorales. And so we got a developmental biology book about chick embryos, and learned that blood vessels stop growing by day 10. Et si nous avons eu un livre au sujet de la biologie du développement des embryons de poulet, et j'ai appris que les vaisseaux sanguins cesser de croître de 10 jours. So we decided to repeat the original studies with 10-day-old embryos. Nous avons donc décidé de répéter les études originales à-jour vieux embryons 10. We reasoned that maybe the chicks needed integrin $\alpha v \beta 3$ for development and maybe that's why the antibody killed them in the previous CAM studies. Nous avons pensé que peut-être les poussins nécessaires intégrine $\alpha v \beta 3$ pour le développement et peut-être que

la raison pour laquelle l'anticorps tués dans les études précédentes CAM. We reasoned that by day 10, blood vessel development was finished and thus did not depend on this integrin. Nous avons pensé que le jour 10, le développement des vaisseaux sanguins a été terminé et donc ne dépend pas de cette intégrine. So we induced new blood vessels with a growth factor, and determined whether LM609 could block this process. Nous avons donc induit de nouveaux vaisseaux sanguins avec un facteur de croissance, et de déterminer si LM609 pourrait bloquer ce processus. In essence this was one of the primary results we reported in Science in 1994. En substance, cela a été un des premiers résultats, nous avons signalé dans Science en 1994.

ST : And what were the results ? Et quels ont été les résultats ?

The antibody blocked only the new vessel growth and had no effect on existing blood vessels. L'anticorps bloque seulement la croissance bâtiment neuf et qui n'a eu aucun effet sur les vaisseaux sanguins existants. Also, when we placed a tumor fragment on the CAM and injected the embryo with the antibody, it effectively starved the tumor, stopping its growth while not influencing the growth of the embryo. En outre, lorsque nous avons placé un fragment de la tumeur sur la came et l'embryon injecté avec l'anticorps, il effectivement privée de la tumeur, l'arrêt de sa croissance sans influencer la croissance de l'embryon. This was the first indication that any kind of adhesion receptor might be involved somehow in angiogenesis. Ce fut la première indication que tout type de récepteurs d'adhésion pourraient être impliqués dans l'angiogenèse en quelque sorte.

ST : Where did you go from there ? Où avez-vous à partir de là ?

Later that year, we published another paper in Cell , which is also very highly cited although it doesn't show up on your list (PC Brooks et al ., « Integrin $\alpha v \beta 3$ antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels, » Cell 79[7]:1157-64, 30 December 1994). Plus tard cette année, nous avons publié un autre document dans la cellule, qui est également très souvent cités même si elle n'apparaît pas sur votre liste (PC Brooks et al. « Integrin $\alpha v \beta 3$ antagonistes de promouvoir une régression tumorale en induisant l'apoptose de sang angiogéniques les navires, » Cell 79 [7] :1157-64, 30 Décembre 1994). That one turned up on the front page of the New York Times and in Time and many other papers. Que l'on se place sur la première page du New York Times et dans le temps et de nombreux autres documents. We showed that the inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ also could actually cause the regression of preexisting large tumors, and could do so by causing apoptosis of the endothelial cells. Nous avons montré que les inhibiteurs de l'intégrine $\alpha v \beta 3$ pourrait aussi effectivement provoquer la régression de tumeurs préexistantes grande, et pourrait le faire en provoquant l'apoptose des cellules endothéliales. And we reasoned that the receptor, $\alpha v \beta 3$, is involved in endothelial cell survival during angiogenesis. Et nous avons pensé que le récepteur, un $\alpha v \beta 3$, est impliquée dans la survie des cellules endothéliales au cours de l'angiogenèse. It provides the survival signal for neo-vessels as they are growing in and toward the tumor. Il fournit le signal de survie pour les néo-vaisseaux comme ils sont de plus en plus et vers la tumeur. The combination of those two papers got us very entrenched early on in the angiogenesis field. La combinaison de ces deux documents nous ont très enracinée dès le début dans le domaine de l'angiogenèse.

ST : Has the antibody to integrin $\alpha v \beta 3$ gone on to a career in clinical medicine ? A l'anticorps anti-intégrine $\alpha v \beta 3$ allé à une carrière en médecine clinique ?

That antibody has now been humanized and is in fairly middle to late-stage clinical trials, not only for cancer but also for arthritis and psoriasis. Cet anticorps a été humanisé et est assez moyen à tardif, au stade des essais cliniques, non seulement pour le cancer mais aussi pour l'arthrite et le psoriasis. At the same time, a small molecule we helped develop that binds that receptor is also doing well in cancer, including late-stage brain cancer, where it's showing some efficacy. Dans le même temps, une petite molécule, nous a aidé à développer qui lie ce récepteur est aussi très bien dans le cancer, y compris le cancer du cerveau stade tardif, où il est montre une certaine efficacité. The safety issues are essentially nonexistent that is to say, these drugs are nontoxic. Les questions de sécurité sont

essentiellement inexistant, c'est-à-dire, ces médicaments ne sont pas toxiques.

ST : Were you aware at the time how hot this work was going to be ? Étiez-vous conscient à la fois le degré de chaleur ce travail allait être ?

Well, we were aware this was the first time anybody had shown or even suggested that you could regress tumors. Eh bien, nous étions conscients c'était la première fois que quelqu'un avait montré ni même suggéré que vous pourriez régresser les tumeurs. That's why once the news media got hold of it and it appeared on the front page of the New York Times we had an inkling of what would happen. C'est pourquoi, une fois les médias Nouvelles emparé de lui et il est apparu sur la première page du New York Times nous avions une petite idée de ce qui se passerait. Then Judah Folkman invited me to give a talk at Harvard. Ensuite, Judah Folkman m'a invité à donner une conférence à Harvard. In many ways, we had supported what Folkman had predicted would happen. À bien des égards, nous avons soutenu ce Folkman avait prédit qu'il adviendrait. With the right angiogenic agent, you would expect to see such a dramatic effect. Avec l'agent angiogénique droite, vous vous attendez à voir un effet dramatique. Under the appropriate conditions and under certain circumstances with the right agent at the right time you can see this kind of major anti-tumor activity. Dans les conditions appropriées et dans certaines circonstances avec le bon agent, au bon moment, vous pouvez voir ce genre d'activité anti-tumorale importante. Since then we've seen some evidence for this kind of effect in people. Depuis lors, nous avons vu des éléments de preuve pour ce genre d'effet chez les gens. Not in all people, and not in all tumors, but certainly there are some that seem to respond very significantly to this agent. Pas dans tous les peuples, et non pas dans toutes les tumeurs, mais certainement il ya certains qui semblent répondre de façon très significative à cet agent.

ST : Is cell adhesion and angiogenesis still the main subject of your research ? Est-adhésion cellulaire et l'angiogénèse reste le sujet principal de votre recherche ?

Yes it is, but in addition we've taken a bit of a tangent. Oui, il est, mais en plus nous avons pris un peu de la tangente. In the course of our studies on the signal-transduction events associated with how growth factors and cell adhesion receptors stimulate blood vessel growth, we made the discovery that certain key enzymes, kinases, play a role in the actual biology of endothelial cell function. Au cours de nos études sur la transduction du signal des événements liés à la façon dont les facteurs de croissance et des récepteurs d'adhérence cellulaire stimuler la croissance des vaisseaux sanguins, nous avons fait la découverte que certaines enzymes clés, des kinases, jouer un rôle dans la biologie réelle de la fonction des cellules endothéliales. One pathway had to do with vascular permeability, and so we've taken a big jump into this area. Vascular permeability is a unique outcome associated with the growth factor VEGF, which is the only angiogenic growth factor that induces permeability leakiness in blood vessels. Une voie avait à voir avec la perméabilité vasculaire, et c'est pourquoi nous avons pris un grand saut dans ce domaine. Perméabilité vasculaire est un résultat unique associé avec le facteur de croissance VEGF, qui est le facteur de croissance angiogénique qui induit que la perméabilité perméabilité-dans le sang navires. We discovered that vascular permeability could be turned off selectively by using a Src-kinase inhibitor and that mice deficient in Src were resistant to the ill effects of stroke, because they didn't have this leakage response. Nous avons découvert que la perméabilité vasculaire peut être désactivé sélectivement en utilisant un inhibiteur de la kinase Src-et que les souris déficientes en Src étaient résistantes aux effets néfastes de la course, parce qu'ils n'ont pas eu cette réaction de fuite. They had no edema following the stroke. Ils n'avaient pas d'œdème après l'AVC. So if you either genetically knock out Src or give a normal mouse a Src inhibitor, and then give it a stroke, you will effectively preserve the brain of that animal. Donc, si vous soit génétiquement assommer Src ou améliorer une souris normale un inhibiteur de Src, et puis de lui donner un coup, vous pourrez préserver efficacement le cerveau de cet animal. We just published a paper showing that the same thing happens after a myocardial infarction you preserve most of the heart muscle following this ischemic injury by simply blocking vascular permeability. Nous venons de publier un document montrant que la même chose se produit après un infarctus du myocarde-vous préserver la plupart du muscle cardiaque suite à cette lésion ischémique par simple blocage de la perméabilité vasculaire. So you can imagine this has dramatic effects on the amount of heart damage and the ultimate survival of those animals. Vous pouvez donc

imaginer ce qui a des effets dramatiques sur le montant des dommages au coeur et à la survie ultime de ces animaux. We're only a month or two away from initiating a clinical trial on this Src inhibitor. Nous ne sommes qu'à un ou deux mois loin de l'ouverture d'un essai clinique sur cet inhibiteur Src. This drug would be administered when the heart attack patient comes into the emergency room, and you have up to six hours following to get the drug on board to produce a protective effect. Ce médicament serait administré lorsque le patient vient une crise cardiaque dans la salle d'urgence, et vous avez jusqu'à six heures qui suivent pour obtenir de la drogue à bord pour produire un effet protecteur. So far we have seen this effect in pigs, rats, and mice, and the toxicity is essentially non-existent. Jusqu'à présent, nous avons vu cet effet chez les porcs, les rats et les souris, et la toxicité est essentiellement inexistant. By blocking the edema response within the first several hours of an acute event, we can prevent much of the injury that usually ensues. En bloquant la réponse au sein de l'œdème plusieurs premières heures d'un événement aigu, nous pouvons prévenir la plupart des blessures qui en découle généralement.

ST : What is your five-year vision at the moment for your research ? Quelle est votre vision de l'année cinq au moment de votre recherche ?

Well, we're looking to understand how these inhibitors work on a molecular level. Eh bien, nous cherchons à comprendre comment ces inhibiteurs de travail au niveau moléculaire. We are attempting to investigate how genetic or pharmacological blockade of the permeability pathway functions within the intact endothelium. Nous essayons d'étudier comment génétiques ou pharmacologiques blocus de la voie de la perméabilité des fonctions au sein de l'endothélium intact. What are the specific mechanisms of action ? Quels sont les mécanismes d'action spécifiques ? We're also focused somewhat on vascular targeting. Nous nous concentrons également sur le peu de ciblage vasculaire. Going back to the original 1994 Science paper and LM609, we've developed a strategy to target genes and target drugs to these new blood vessels. Pour en revenir à la science de 1994 article original et LM609, nous avons développé une stratégie pour cibler les gènes cibles et de médicaments à ces nouveaux vaisseaux sanguins. So we've come up with a method by which we can eradicate tumors very effectively by targeting the suicide gene to a v b 3, so it takes it directly into the blood vessels of the tumor and causes those blood vessels to die. Donc, nous avons mis au point une méthode par laquelle nous pouvons éradiquer les tumeurs de façon très efficace en ciblant le gène suicide à une v b 3, alors il le prend directement dans les vaisseaux sanguins de la tumeur et les causes de ces vaisseaux sanguins à mourir. We published that in Science in 2002 (JD Hood et al . « Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature, » Science 296[5577] : 2404-7, 28 June 2002). Nous avons publié que dans Science en 2002 (JD Hood et al. « Régression de la tumeur par la livraison de gènes cibles de la néovascularisation, » Science 296 [5577] : 2404-7, 28 Juin 2002). We want to further develop that area and target not only suicide genes but drugs, radionucleotides, etc. to neovascular tissue. Nous voulons développer davantage ce domaine et de cibler les gènes de suicide, mais seulement de ne pas les médicaments, radionucléotides, etc tissu néovasculaire. The goal is to make a smart bomb for the tumor endothelium, and to increase the efficacy of agents by directing them straight to a v b 3. L'objectif est de fabriquer une bombe à puce pour l'endothélium tumoral, et d'accroître l'efficacité des agents en les dirigeant directement à un v b 3. Fin

David A. Cheresh, Ph.D. David A. Cheresh, Ph.D.
The Scripps Research Institute L'Institut de recherche Scripps
La Jolla, CA, USA La Jolla, CA, USA

ESI Special Topics, August 2004 Special Topics ESI, août 2004

Citing URL - <http://www.esi-topics.com/angiogene...>

[<http://www.esi-topics.com/angiogenesis/interviews/DavidACheresh.html>] Citant URL -

<http://www.esi-topics.com/angiogene...> [<http://www.esi-topics.com/angiogenesis/interviews/DavidACheresh.html>]