

Anticancéreux

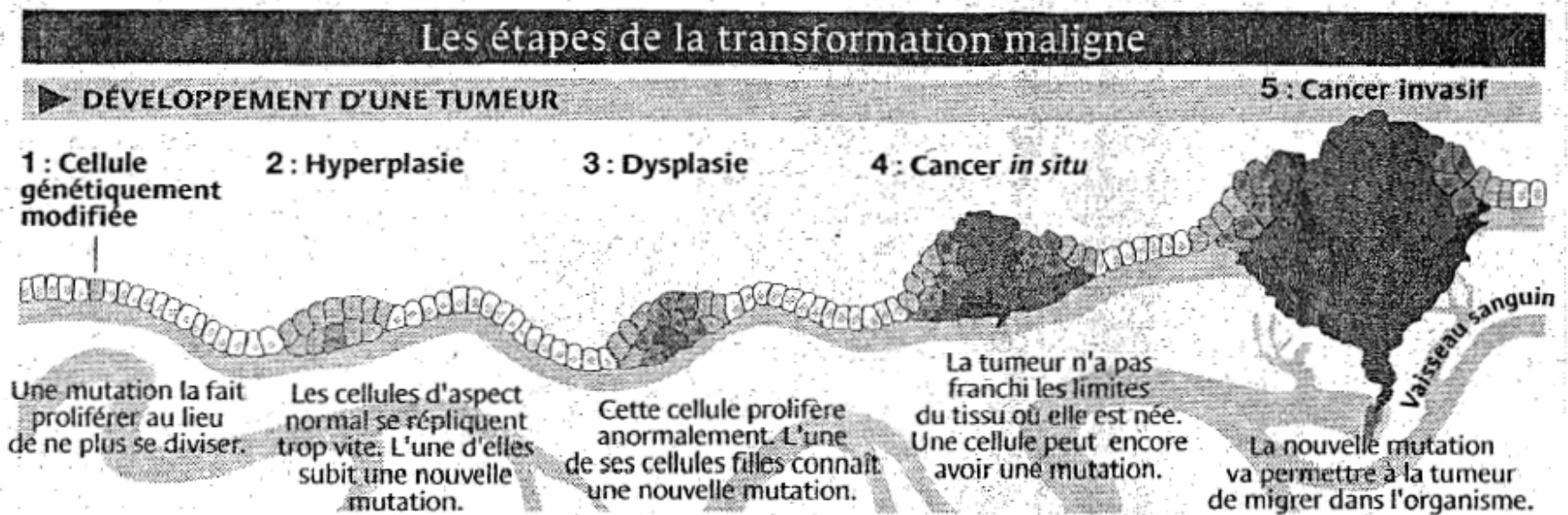
- Qu'est ce que le cancer ?
- Principes et difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse
- Médicaments actuels
- Une vue sur le très récent...

Qu'est ce que le cancer ?

- Multiplication incontrôlée et dissémination dans le corps de formes anormales de cellules du patient lui-même
 - perte de contrôle de la prolifération
 - dédifférentiation et perte de fonction
 - capacités invasives
 - métastases...
- une des grandes causes de mortalité (1 pers. /5 !), en partie en relation avec l'âge et la diminution des autres causes de mortalité.

**Tumeur
maligne
vs. bénigne**

Qu'est ce que le cancer (en images) ?



Le Monde, 1999

Quelles sont les causes du cancer ?

- Mutation (DNA) héritée ou acquise dans les gènes responsables du contrôle de la prolifération cellulaire
 - activation de proto-oncogènes en oncogènes par action chimique directe ou par un virus
(les proto-concogènes contrôlent la division normale de la cellule, son apoptose, et sa différenciation; plus de 100 oncogènes dominants ont été décrits)
 - inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs
(plus de 30 gènes décrits)

Caractéristiques des cellules cancéreuses (1)

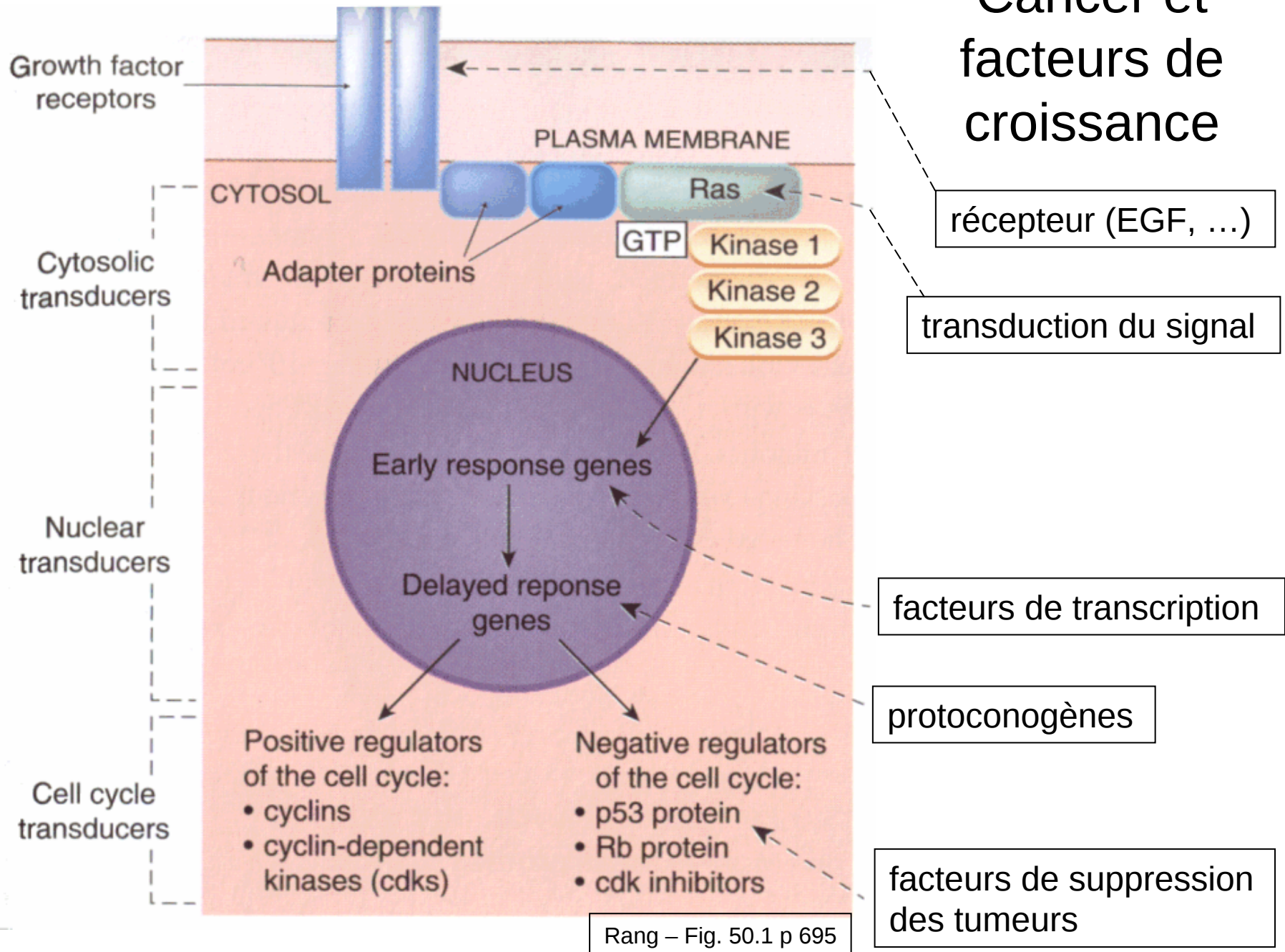
Prolifération incontrôlée ...

Perte du processus de régulation normal

(les cellules cancéreuses ne se multiplient pas nécessairement plus vite, mais le font sans contrôle...)

- anomalies au niveau des facteurs de croissance et/ou des récepteurs et de la cascade signalétique
- résistance à l'apoptose
- expression de la télomérase
(maintien et stabilisation des télomères, conférant un caractère d'immortalité)
- stimulation de l'angiogenèse

Cancer et facteurs de croissance



Facteurs de croissance et inhibiteurs en relation avec le cycle cellulaire

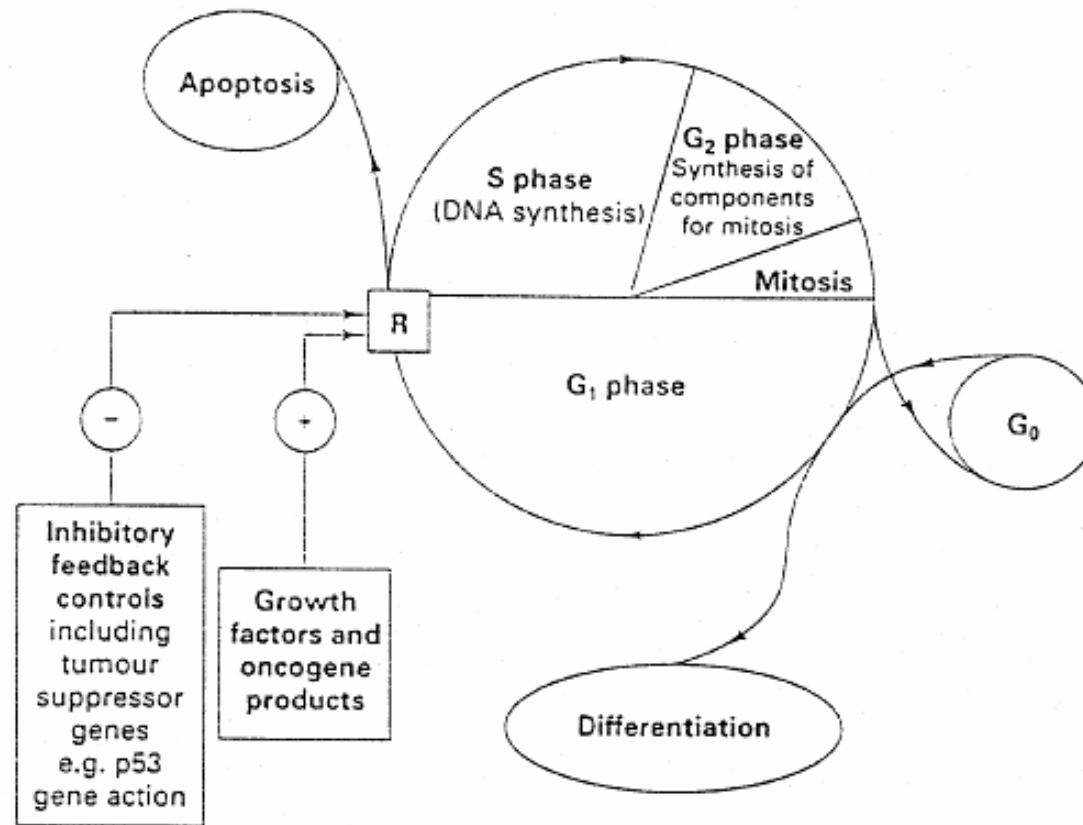
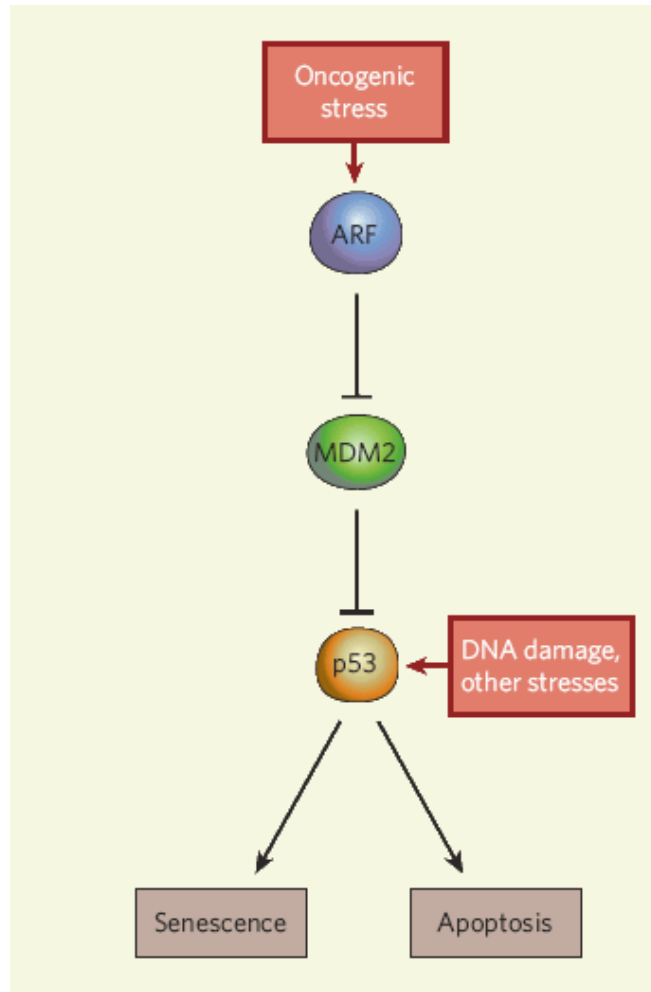


Fig. 36.1 The cell cycle. A dividing cell starts in G₁ phase, tooling up for DNA synthesis. R = a restriction point or check point. Progression signals, provided by growth factors, are necessary for the cycle to progress beyond the check point. Inhibitory feedback controls hold up DNA synthesis if there is DNA damage, allowing time for repair. If repair fails, apoptosis (cell suicide) may occur. In cancer cells there is (1) abnormally increased growth factor function and/or abnormal DNA synthesis as a result of oncogene activity and/or (2) abnormal decrease in feedback control due to functional disturbance of tumour suppressor genes. G₀ represents a phase in which cells are not dividing but can re-enter the cell cycle. As a cell differentiates, it leaves the cycle.

Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (exemple de p53)



In the cell, p53 is usually degraded by the MDM2 protein. Various cellular stresses, including DNA damage, can activate p53, and once triggered, p53 can initiate programmed cell death (apoptosis) or permanent growth arrest (senescence).

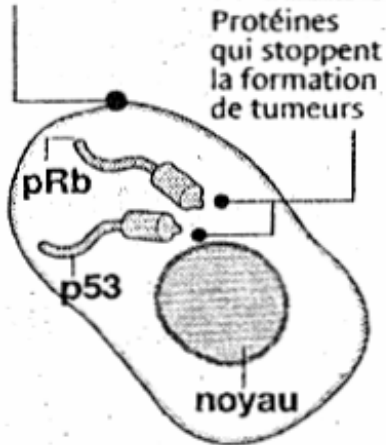
The p53 pathway is probably compromised to various extents in all human cancers.

Sharpless & DePinho, Nature 2007; 445:606-607

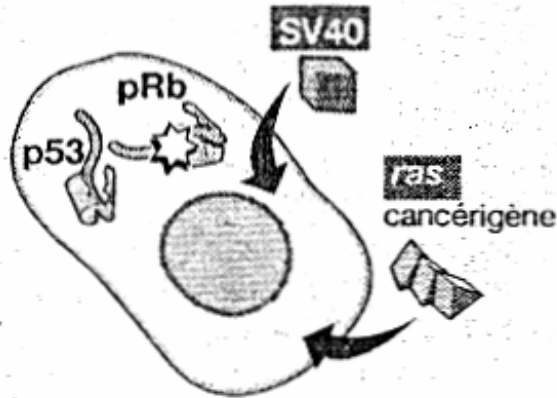
Relation entre oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur et télomérase ...

► L'EXPÉRIENCE DE WEINBERG

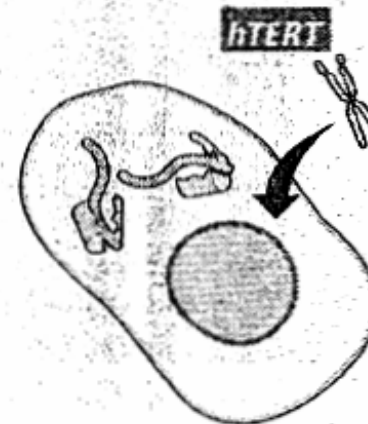
1 : Cellule normale qui subit un vieillissement



2 : Introduction de l'antigène SV40 qui inhibe les protections fournies par pRb et p53 et du gène *ras*



3 : Injection du gène de la télomérase (*hTERT*)



4 : Transformation de la cellule en tumeur et prolifération



Sources : Pour la science/AFP/Whitehead Institute et Institut Pasteur

Hahn et al. Creation of human tumour cells with defined genetic elements.
Nature. 1999 Jul 29;400(6743):464-8.

Caractéristiques des cellules cancéreuses (2)

Dédifférentiation et perte de fonction ...

- Les tumeurs présentent des degrés variables de dédifférentiation, et les cellules les plus dédifférentiées se multiplient le plus vite

Invasion

- perte des caractères de reconnaissance et de dépendance de l'environnement normal
(capacité se survivre hors de cet environnement et in vitro)

Métastases

- tumeurs secondaires se développant dans un autre organe que celui de la tumeur primitive suite à l'invasion par un ou plusieurs cellules cancéreuses

Différentiation cellulaire et capacité proliférative

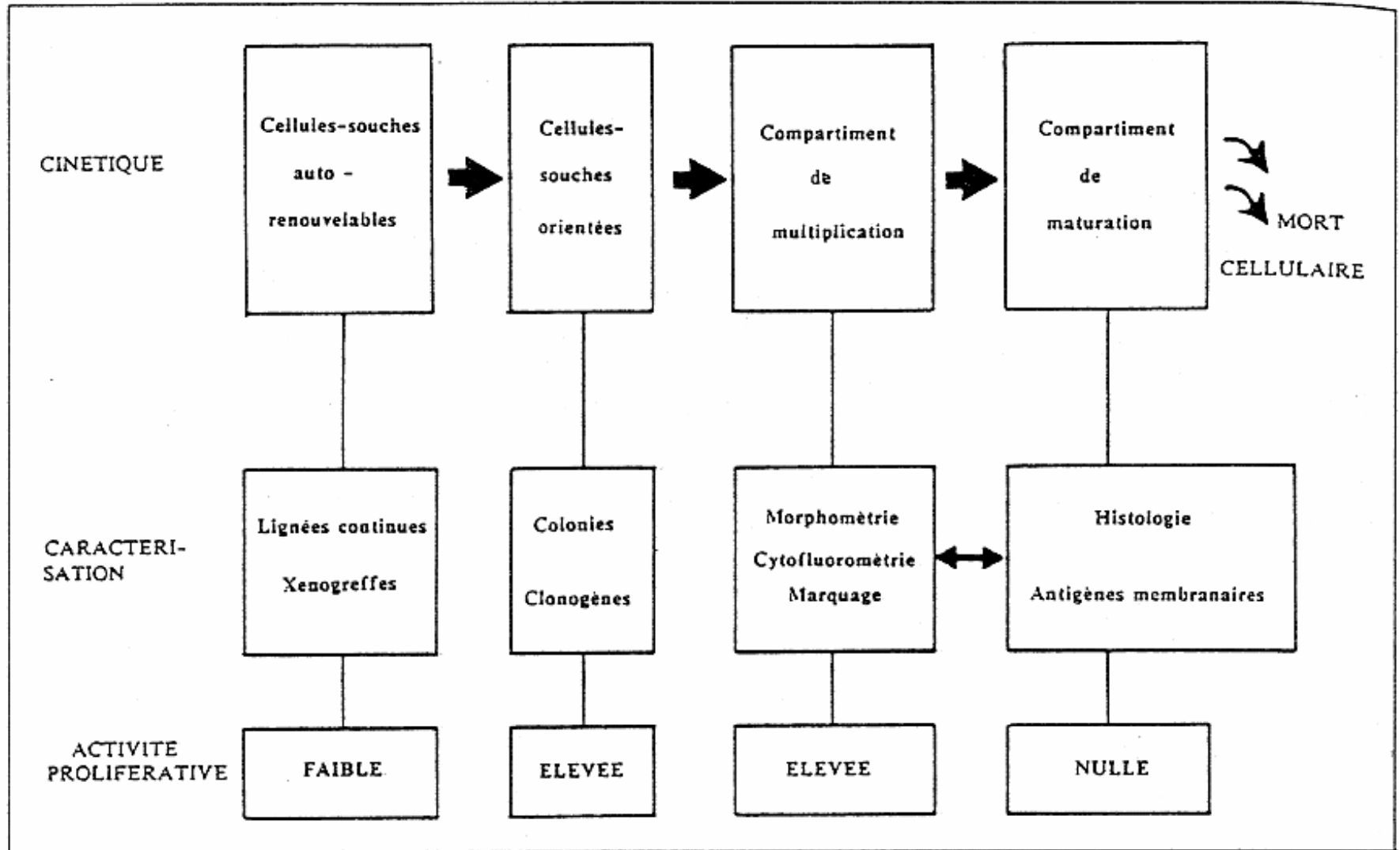
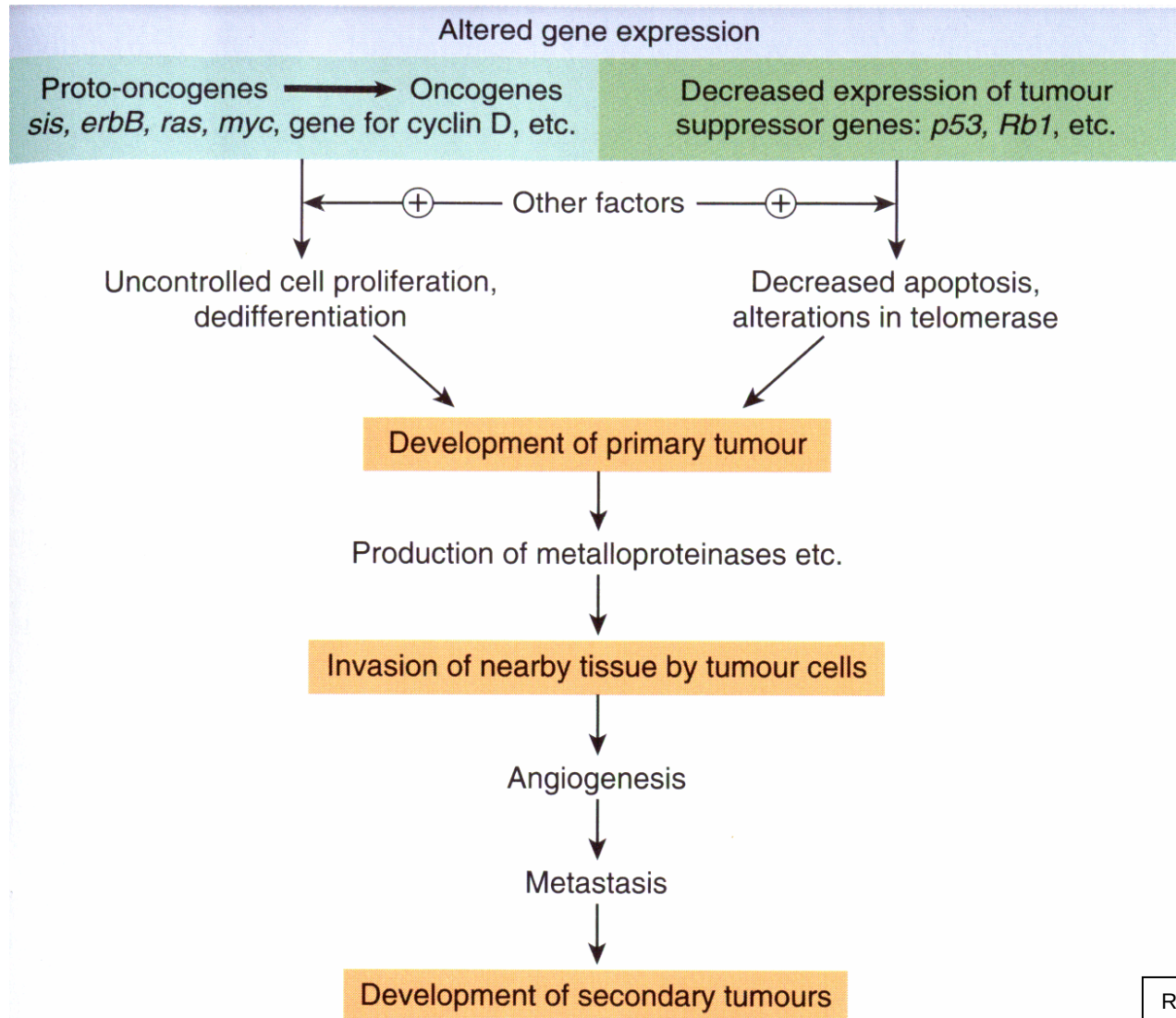


Figure 1. Cinétique, caractérisation et activité proliférative des cellules et tissus cancéreux.

Shorderet 1998 p. 894

Le cancer: des gènes aux métastases ...



Rang 5th ed. – Fig. 50.2 p 697

Difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse (1)

Absence ou très faible connaissance approfondie des processus causaux ...

- Prévention aléatoire ou très partielle
- peu ou pas de thérapie dirigée vers la cause du cancer
- ➔ médicaments visant plus à détruire les cellules cancéreuses qu'à les corriger ...

Nombre élevé de cellules cancéreuses au moment du diagnostic (10^9 à 10^{12} ...)

➔ éradications difficiles (99% de $10^9 = 10^7$!!)

Difficulté à éradiquer ...

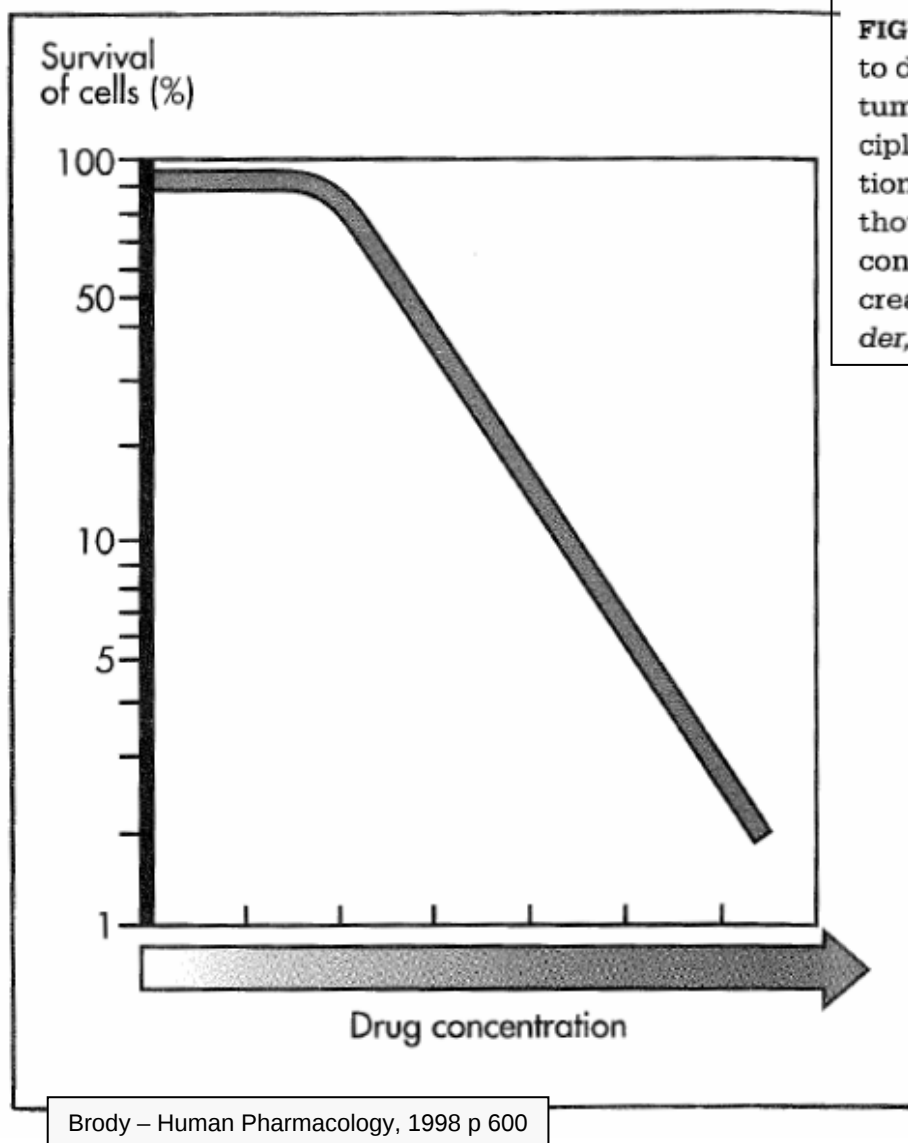
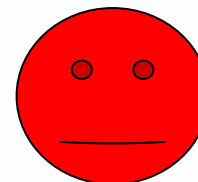
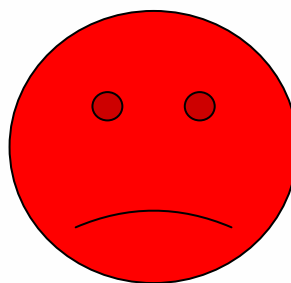


FIGURE 45-2 Decline in viable cells is first order with respect to drug concentration. Many antineoplastic agents and cultured tumor cells follow this relationship, thus establishing the principles of a fixed percentage of viable cells killed per concentration of drug. This same relationship appears to apply *in vivo*, although the actual situation may be more complex. A threshold concentration of drug is often required to cause a noticeable decrease in cell survival. This phenomenon, called *survival shoulder*, may reflect endogenous repair processes.



Difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse (2)

Niveau très variable d'état de réceptivité des cellules cancéreuses aux médicaments

- cellules en G_0
- cellules dédifférenciées (↓ récepteurs, antigènes, ...)
- tumeurs mal vascularisées
- développement de mécanismes de résistance

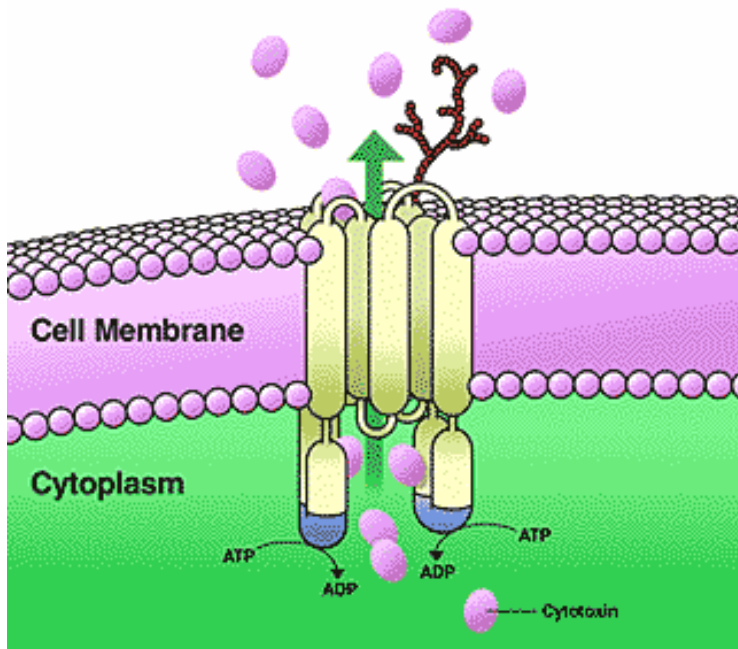
Toxicité intrinsèque d'un très grand nombre de médicaments anticancéreux (car dirigés vers des cibles communes avec des cellules normales)

➔ atteintes médullaires, destruction/perte des épithéliums de surface, stérilité, tératogénicité, carcinogénicité (!)

Résistance aux agents anticancéreux

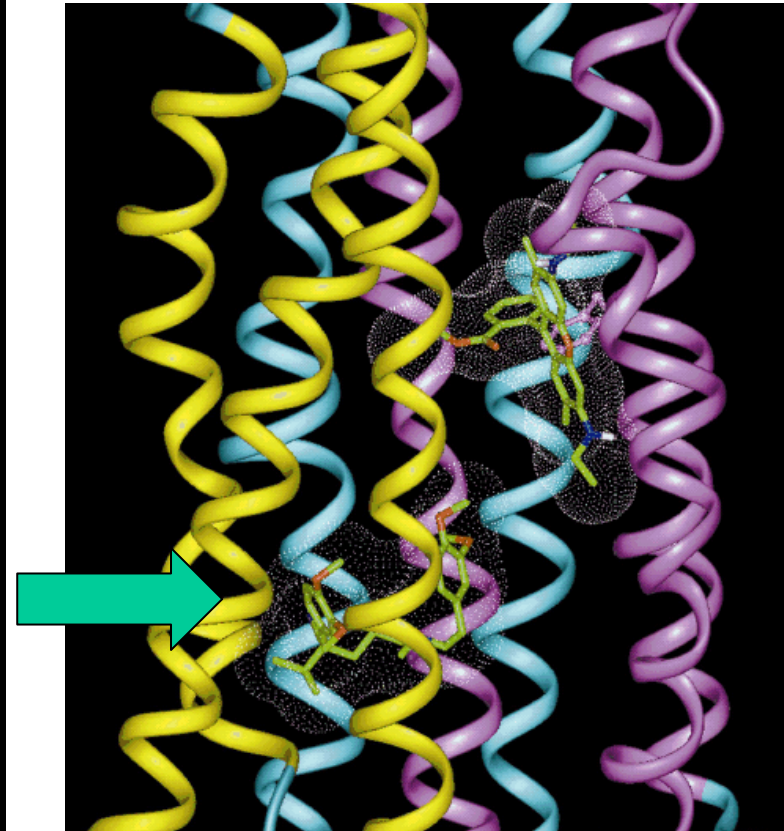
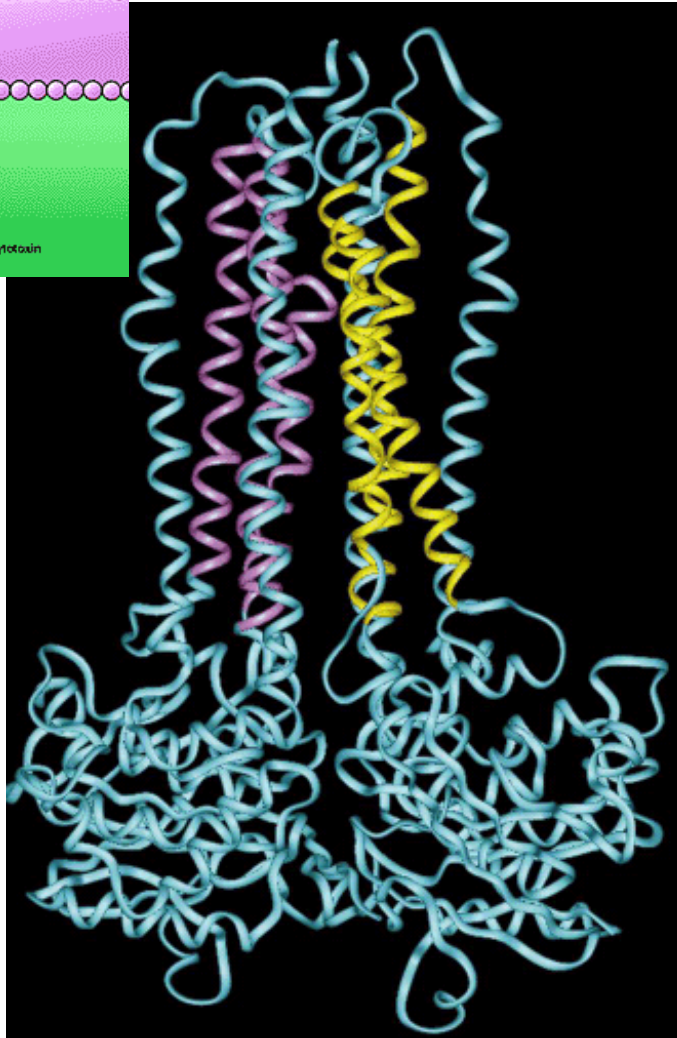
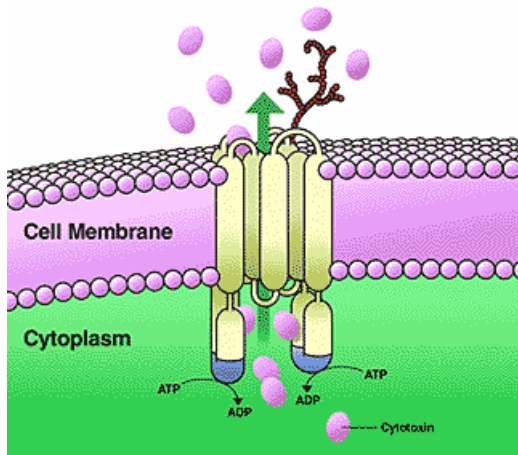
- Diminution de l'accumulation du médicament
 - pompes à efflux (multirésistance)
 - diminution d'activité des transporteurs
- Insuffisance d'activation du médicament
 - fréquent pour les analogues de substrats du métabolisme des nucléosides
- Inactivation accélérée du médicament
- Multiplication de la cible
- Mise en place de voie métaboliques alternatives
- Réparation rapide des lésions
- Mutations visant à compenser l'effet du médicament

Pompes à efflux: l'exemple de la P-gp...



- P (permeability)-glycoprotein, is a "pump" protein found in the membranes of bacteria and human cells.
- In bacteria, P-glycoprotein provides anti-bacterial drug resistance.
- In humans, P-glycoprotein is found mainly in organs of digestion and excretion, where it appears to protect the body by eliminating toxic chemicals.
- The gene that is responsible for the synthesis of P-glycoprotein appears to be activated in the presence of environmental stresses, such as foreign chemicals and heat.

P-gp: mécanisme ...



Modèle de la P-glycoprotéine
Vandevuer et al., Proteins, in press (2006)

Toxicités générales des agents anticancéreux

- Nombreux organes atteints avec une préférence générale pour ceux à renouvellement cellulaire rapide...
 - moëlle → anémie, neutropénie (infections), thrombocytopénie
 - système gastrointestinal → stomatites, diarrhées
 - peau et phanères → dermatites, ulcères, alopecie
- Vomissements (action ématogène)
- Toxicité d'organes essentiels à la survie
 - rein
 - foie
 - poumon
 - coeur
 - SN (central et périphérique)
- asthénie
- risque d'hyperuricémie
(par destructions des cellules cancéreuses)

classification en grades (de 1 à 5) par l'OMS

Comment met-on au point des médicaments anticancéreux ?

Recherche de base sur les mécanismes fondamentaux...

- succès faibles ... jusqu'à présent ...

Recherche de produits "toxiques" ...

- très grands nombre de produits et de succès...
- difficultés de passer de modèles expérimentaux (développement rapide, tumeurs homogènes) aux tumeurs humaines (lentes, hétérogènes)
 - ➔ nécessité de recourir à des études cliniques de recherche d'indication...
 - ➔ Indications souvent très spécifiques

Thérapies adjuvantes...

Principes généraux de la chimiothérapie anticancéreuse

Viser à l'éradication d'un maximum de cellules

- utiliser le produit le plus adapté à la tumeur et à son stade (diagnostic précis...; **connaissance des médicaments**);
- utiliser les doses les plus élevées possibles (**calcul des doses**; mais toxicité quasi-toujours observée...);
- réaliser des cures successives (atteindre les cellules non-atteintes la première fois) ...
- combiner des produits avec modes d'action différents (synergie; réduction des toxicités individuelles);

Essayer de prévenir / diminuer les toxicités

- dosages individualisés (**calcul des doses...**)
- thérapies adjuvantes (**connaissance des effets indésirables**)

Association de médicaments et survie ...

TABLEAU IX. — Résultats obtenus par les médicaments anticancéreux utilisés seuls ou en association, dans le traitement de la maladie de Hodgkin aux stades III et IV [4]

<i>Traitement</i>	<i>Rémissions complètes (p. cent)</i>	<i>Durée de rémission (médiane)</i>	<i>Guérisons (p. cent)</i>
<i>Médicaments administrés seuls</i>			
Prednisone (P)	< 5	—	—
Moutarde (HN ₂)	20	2,5 mois	—
Cyclophosphamide (C)	20	3	—
Vinblastine (V)	27	3	—
Vincristine (O)	< 10	—	—
Procarbazine (P')	< 10	—	—
<i>Médicaments administrés en association</i>			
V + chlorambucil	40	8	—
O + C + P + méthotrexate (M)	80	20	< 30
M + O + P + P'	80	36	60
Dexorubicine (A) + bléomycine (B) + V + dacarbazine (D) = ABVD	80	38	60

Evaluation de l'efficacité d'un agent anticancéreux

Survie à terme fixe ou à long terme

- survies à x mois
- diagrammes de Kaplan-Meier

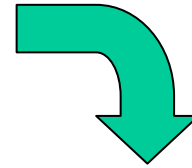
Absence de récurrence

Qualité de vie

- possibilité de réduire les thérapies adjuvantes
- retour à l'activité normale

Les dangers des agents anticancéreux

- causticité
- allergies
- génotoxicité / mutagénicité
- tératogénicité



- pas de déconditionnement, broyage, etc... de formes prêtes à l'emploi
- formes demandant une préparation spécifique
 - local réservé et équipé (flux laminaires, ...)
 - protection du manipulateur...
 - récolte appropriée et exhaustive des effluents et contenants...

Principaux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer

- Médicaments cytotoxiques
 - agents alkylants et analogues (liens covalents au niveau du DNA)
 - agents antimétaboliques (bloquent ou inhibent les voies de synthèse du DNA ...);
 - antibiotiques empêchant la division de la cellule eucaryote par liaison au DNA
 - agents empêchant la division cellulaire par liaison aux microtubules
- Hormones et antagonistes de l'action hormonale
- Autres agents
 - anticorps dirigés vers des déterminants de surface spécifiques
 - inhibiteurs de voies de signalisation (tyrosine kinase) et modificateurs des réponses biologiques
 - asparaginase
 - inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (voir cours à option)

Principaux médicaments anticancéreux

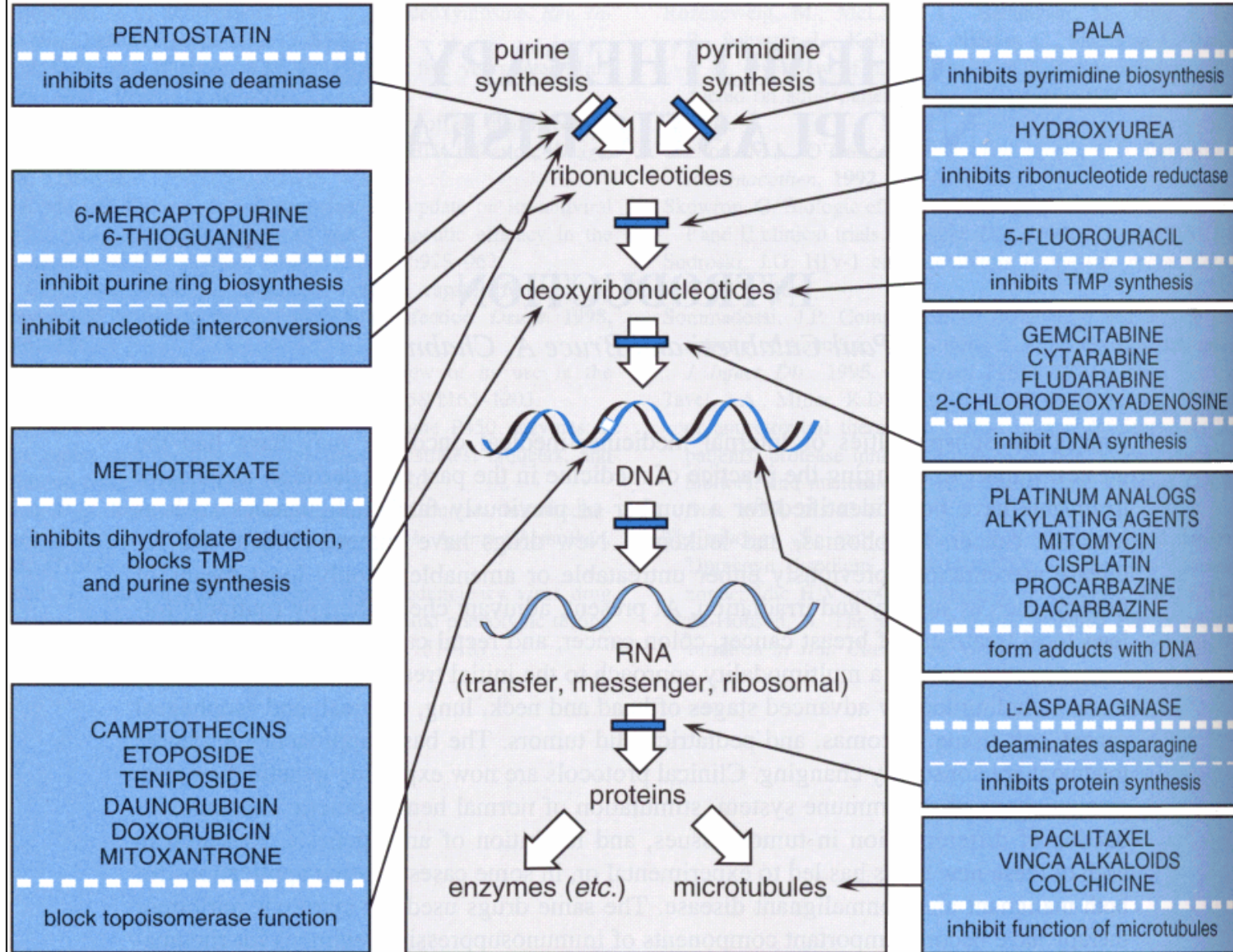


Figure IX-1. Summary of the mechanisms and sites of action of chemotherapeutic agents useful in neoplastic disease.

PALA = N-phosphonoacetyl-L-aspartate; TMP = thymidine monophosphate.

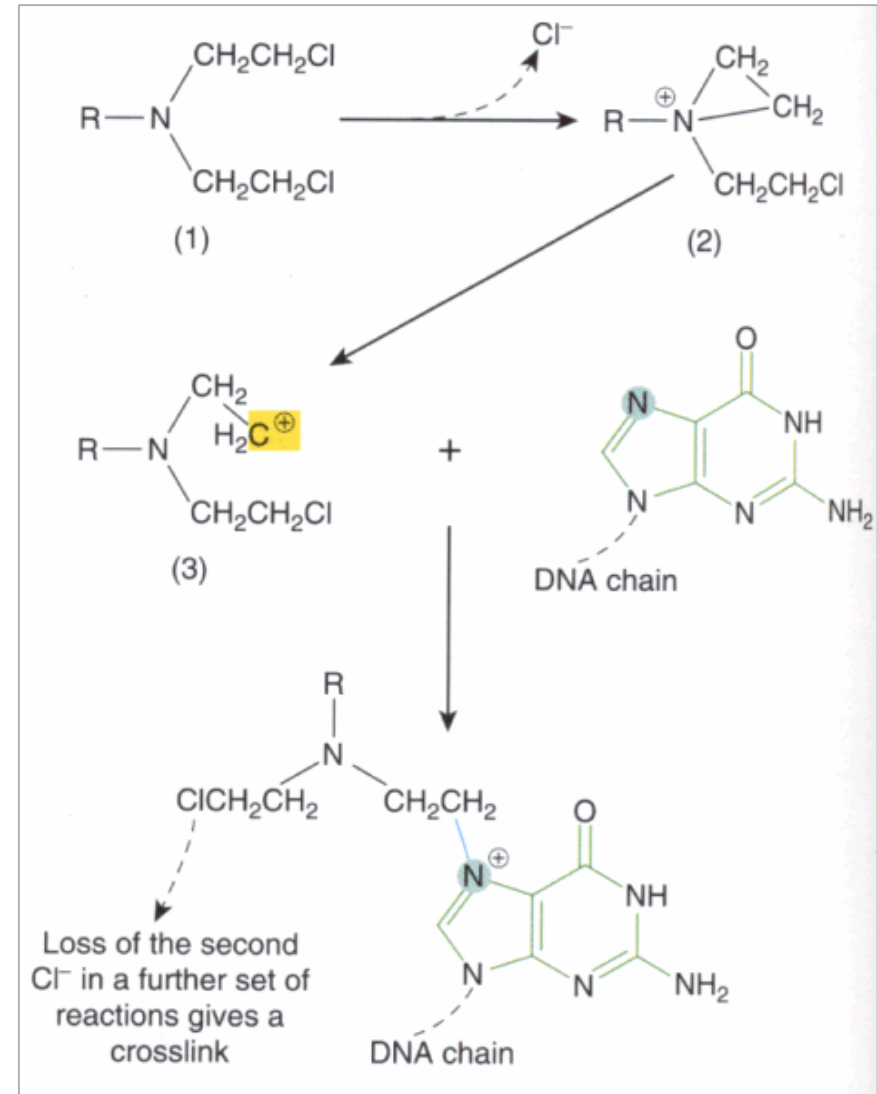
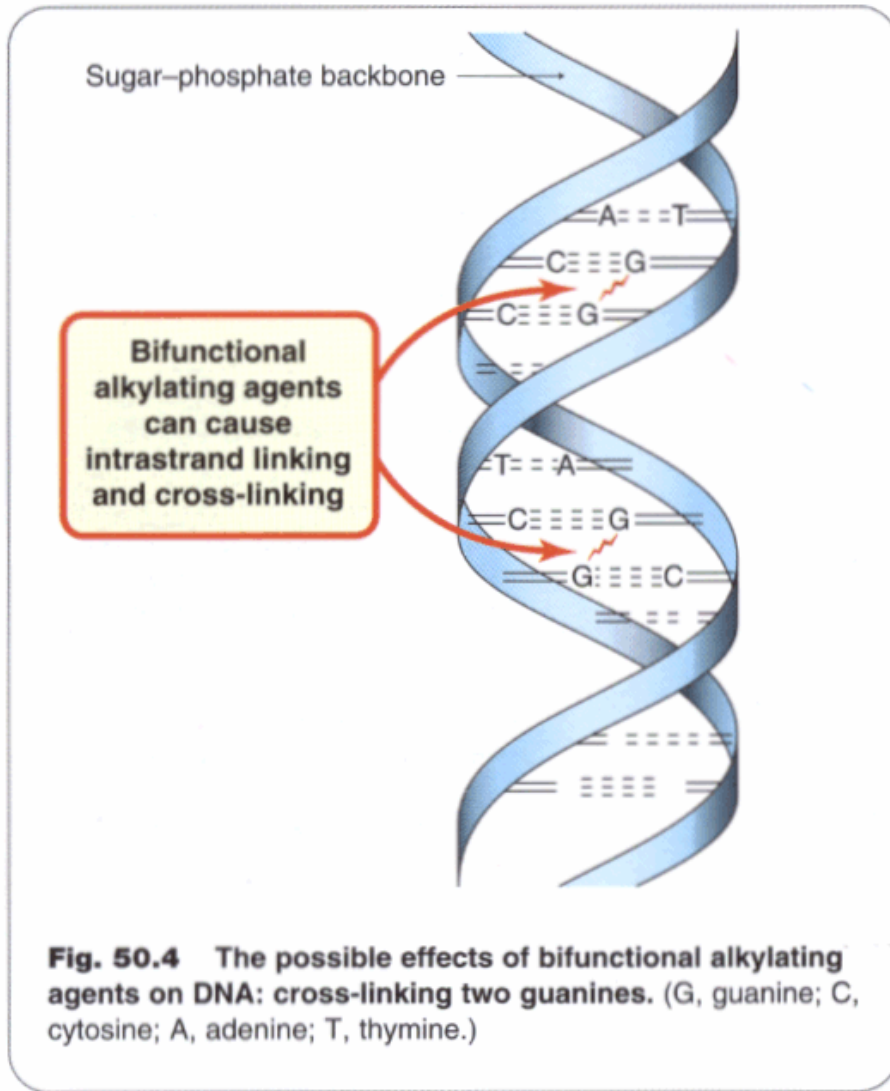
Goodman & Gilman's 10th ed. p. 1382

Médicaments cytotoxiques (1)

agents alkylants

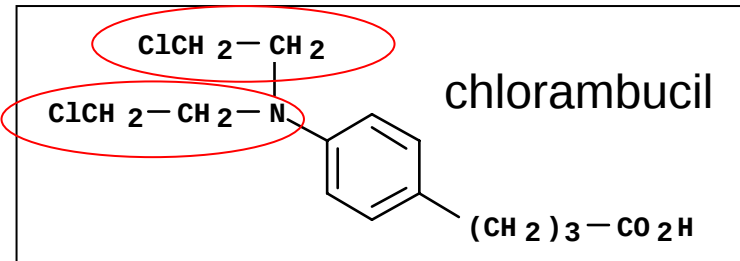
- contiennent un groupe (ion carbonium) pouvant former un lien avec les substances nucléophiles (groupes amine, hydroxyle, sulfhydryle) dans la cellule;
- la plupart sont bifonctionnels
- la cible la plus importante est le N7 de la guanine (cibles accessoires: N1 et N3 de l'adénine; N3 de la cytosine; O₆)
- forment des ponts intra- et inter-caténaux dans le DNA, une excision de la guanine alkylée, ou son appariement avec la thymine
- effet maximum durant la phase S (avec bloc en G₂)

agents alkylants

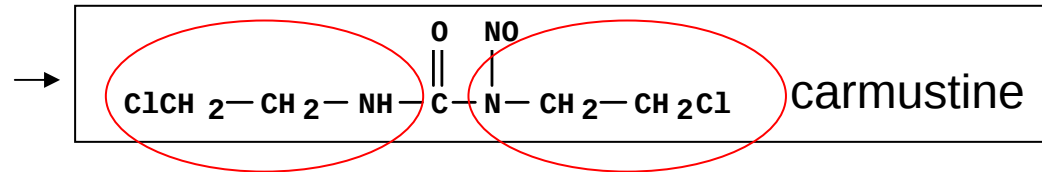


Agents alkylants (exemples)

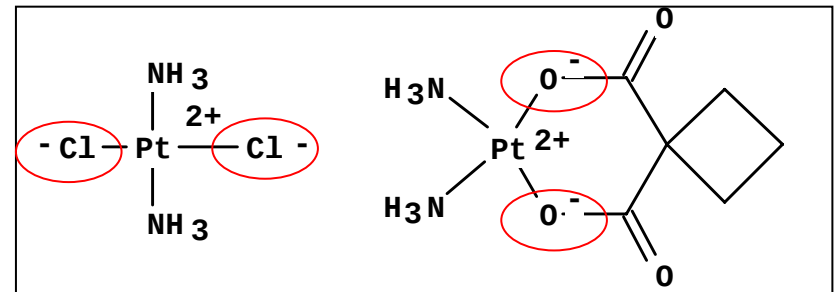
- moutardes azotées



- nitrosourées

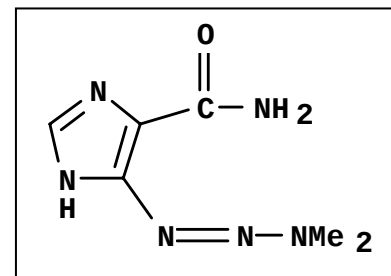


- cisplatine et dérivés



- dacarbazine

- mitomycine (alkyle en O₆)



Agents alkylants : activation ... (exemple)

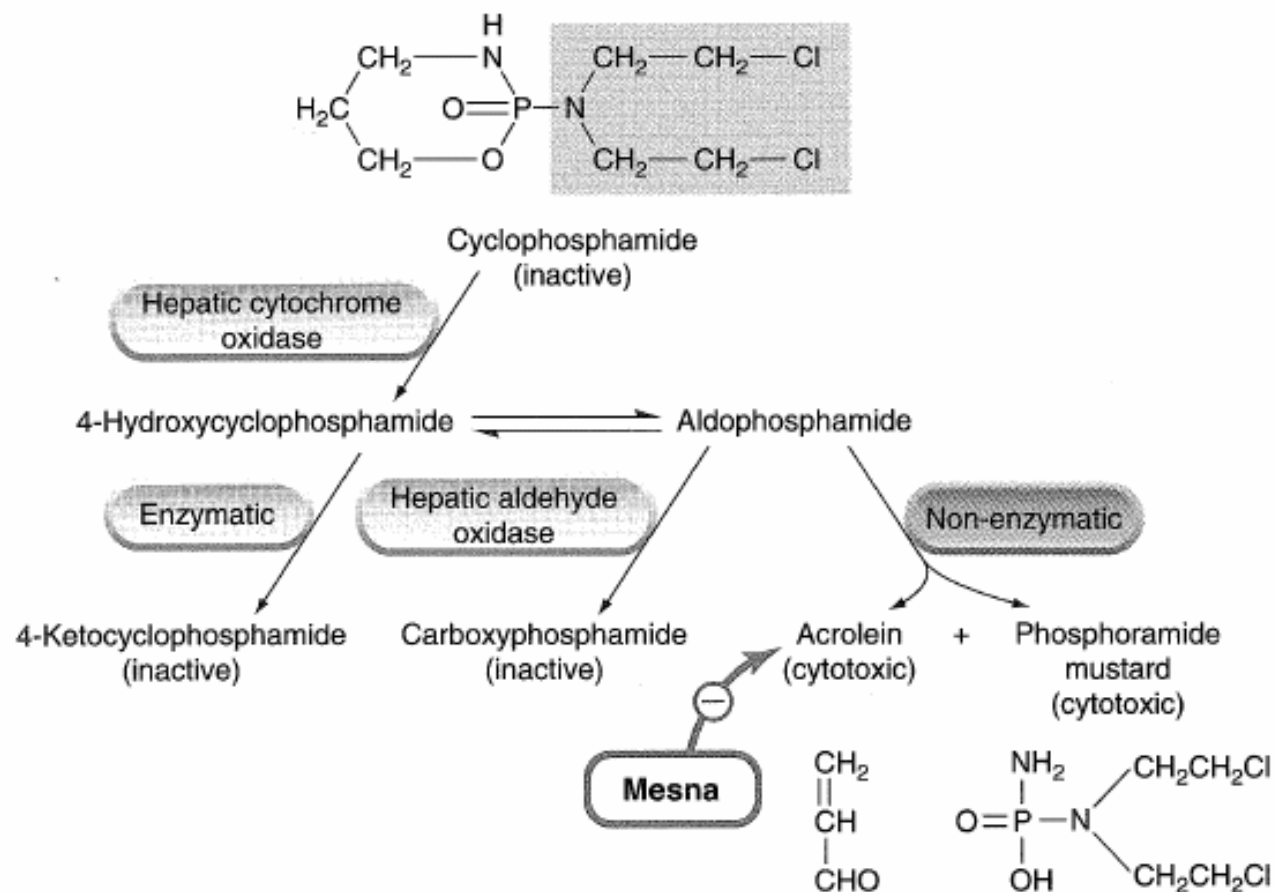
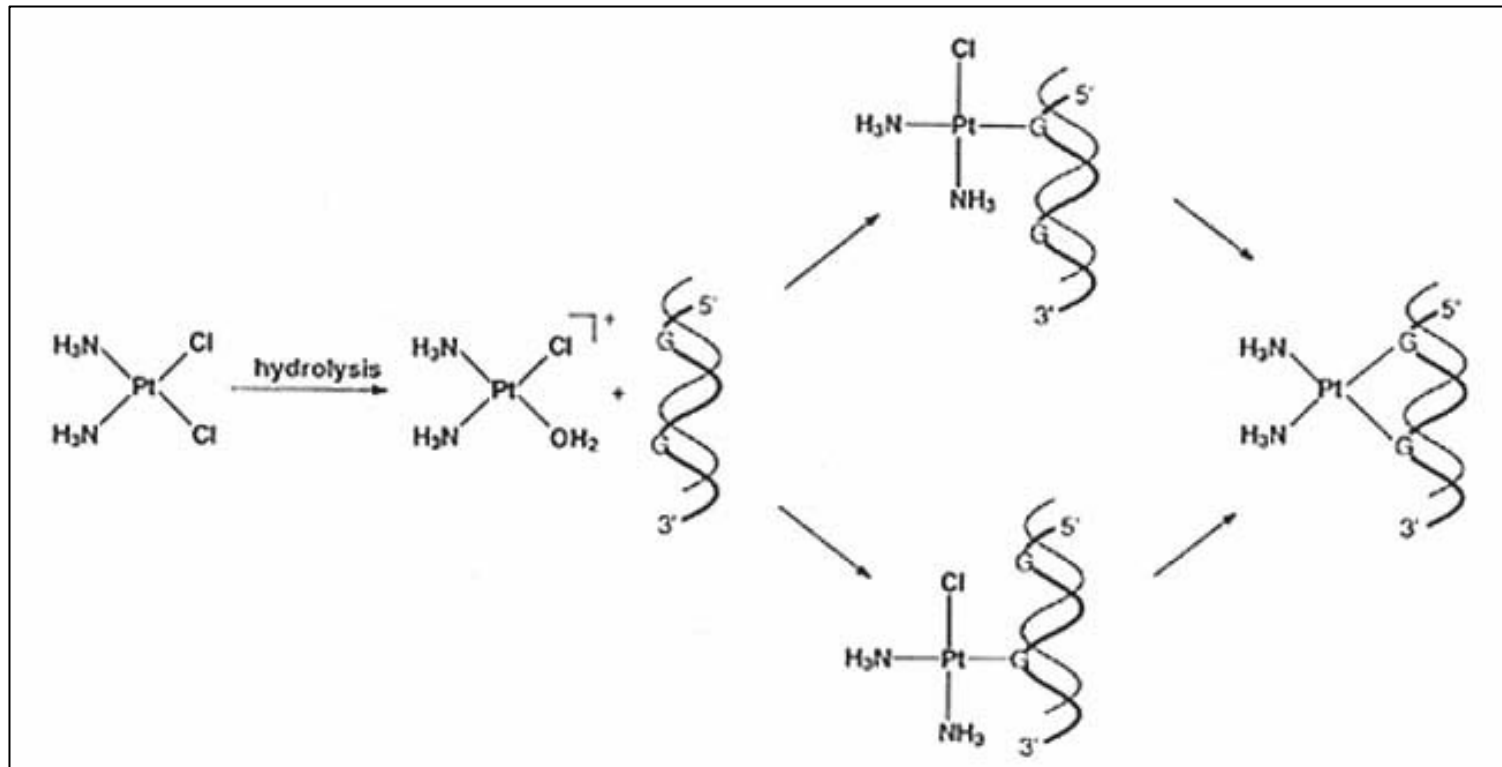
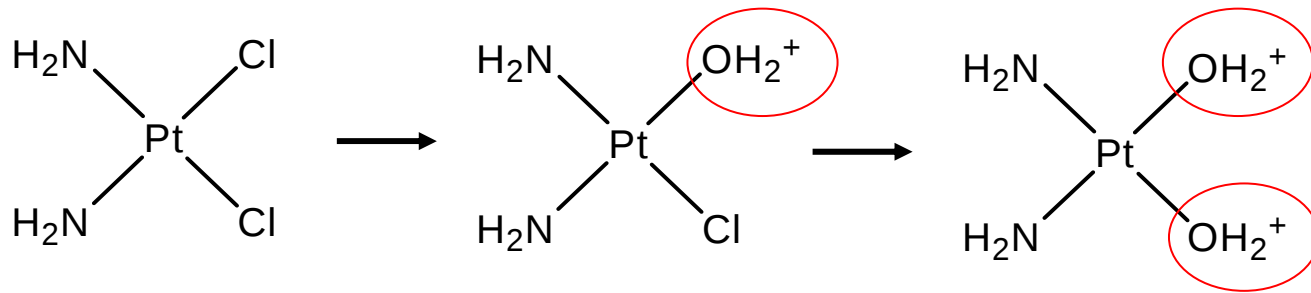


Fig. 50.6 The metabolism of cyclophosphamide.

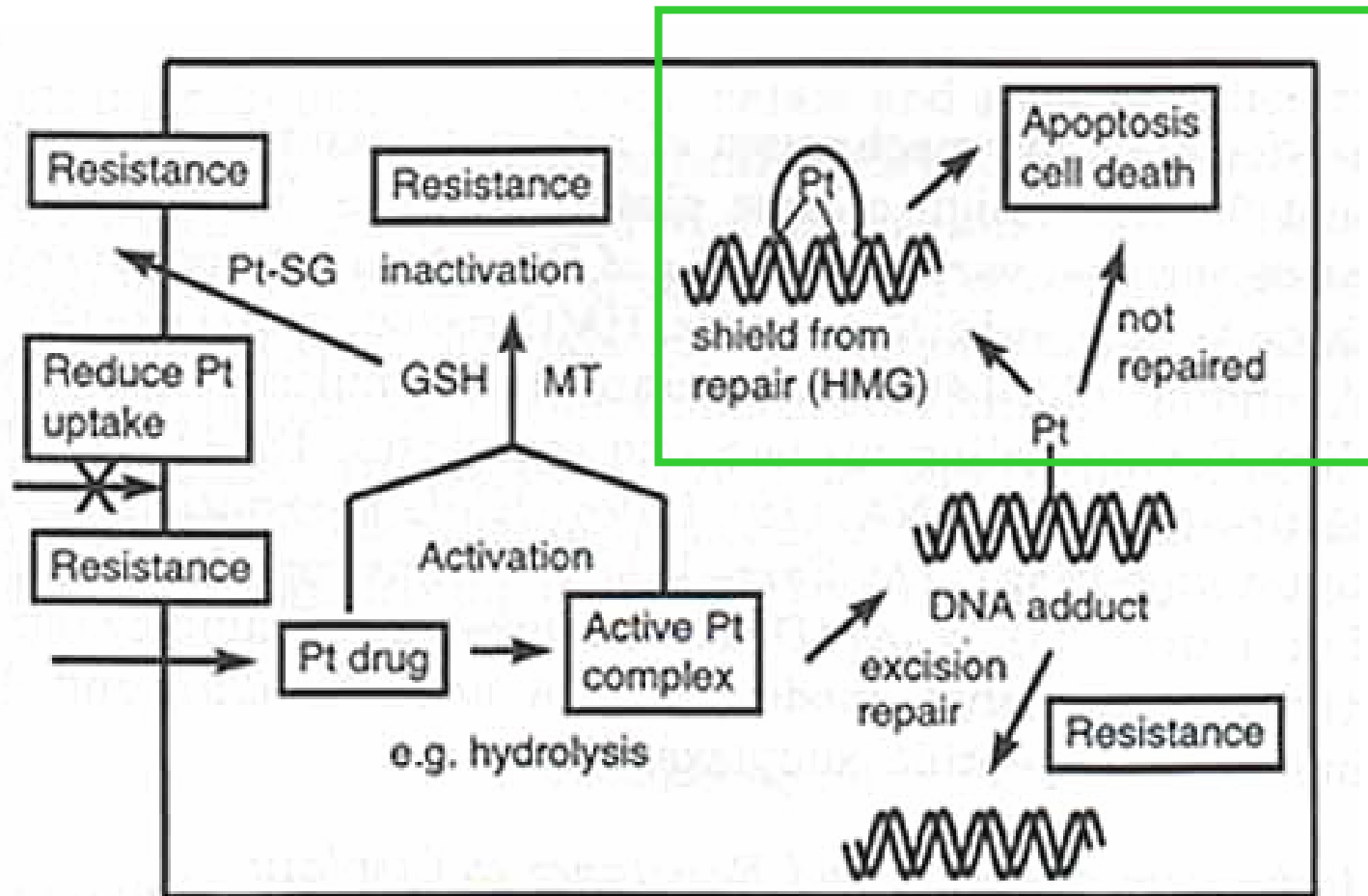
Cyclophosphamide is inactive until metabolised in the liver by P450 mixed function oxidases to 4-hydroxycyclophosphamide, which forms aldophosphamide reversibly. Aldophosphamide is conveyed to other tissues where it is converted to phosphoramidate mustard, the actual cytotoxic molecule, and acrolein, which is responsible for unwanted effects. The part of the cyclophosphamide molecule that gives rise to the active metabolites is shown in the blue box. Mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) interacts with acrolein, forming a non-toxic compound.

Mode d'action du cis-platine ...



from: Metals as drugs – Anticancer drugs - <http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group29/cancdru.htm>

Activité et mécanismes de résistance au cis-platine (pris à titre d'exemple) ...



from: Metals as drugs – Anticancer drugs - <http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group29/cancdru.htm>

Agents alkylants: effets indésirables

- moutardes azotées / nitrosourées
 - fibrose pulmonaire
 - carcinogènes
- cisplatine et dérivés
 - myélosuppression
 - réactions anaphylactiques
 - néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité
- mitomycine (alkyle en O₆)
 - inhibition médullaire (toxicité cumulative)
 - néphrotoxicité

Antimétabolites

- antagonistes de l'acide folique
 - méthotrexate
- analogues des pyrimidines
 - fluorouracil
 - cytarabine
- analogues des purines
 - fludarabine
 - cladribine
 - mercaptopurine
 - tioguanine

Methotrexate (1)

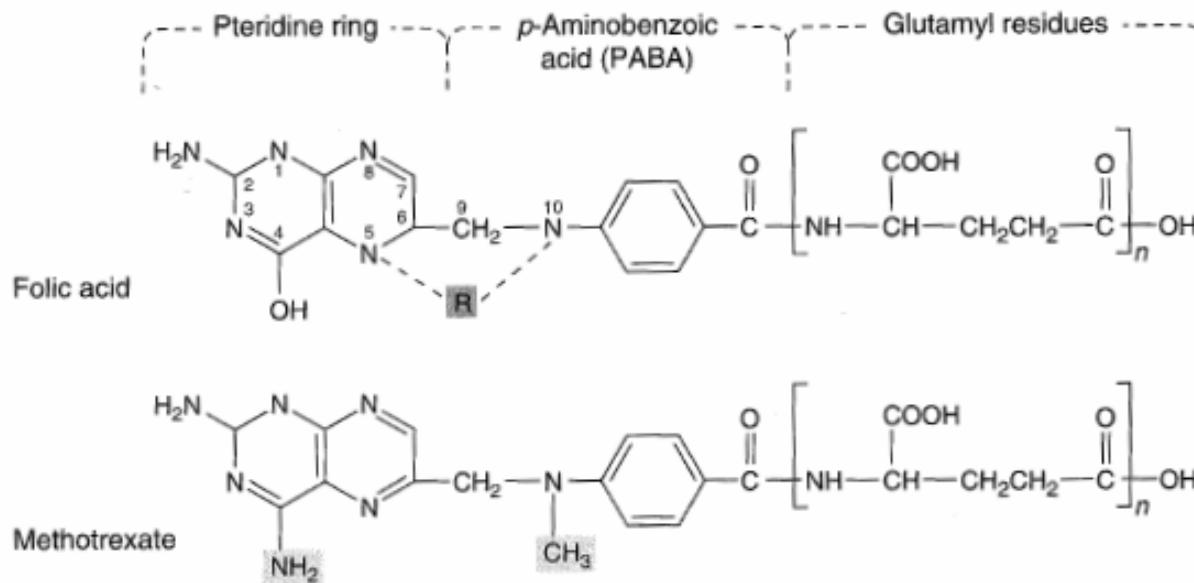
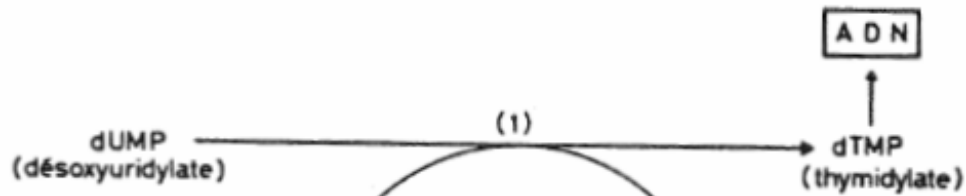


Fig. 50.7 Structure of folic acid and methotrexate. Both compounds are shown as polyglutamates. In tetrahydrofolate, one-carbon groups (R , in orange box) are transported on N5 or N10 or both (shown dotted). (See Figs 21.2 and 21.3.) The points at which methotrexate differs from endogenous folic acid are shown in the blue boxes.

Rang 4th ed.



Methotrexate
(2)

N_5, N_{10} - méthényle - THF $\rightleftharpoons$ N_5, N_{10} - méthylène - THF

N_{10} - formyl - THF

N_5 - formyl - THF
(acide folinique)

glycine
sérine

homocystéine
Vitamine B₁₂
méthionine

N_5 - méthyl - THF

Enzymes: (1) thymidylate-synthétase
(2) dihydrofolate-réductase
(3) méthionine-synthétase

Folates:
 N_5 -méthyl-THF
 N_5, N_{10} -méthylène-THF

N_{10} -formyl-THF
 N_5, N_{10} -méthényle-THF
 N_5 -formyl-THF (acide folinique)

Actions:
synthèse de la méthionine
synthèse de thymidylate
conversion sérine-glycine
synthèse des purines
synthèse des purines
conversion en formes actives

Shorderet 1998 p. 670

Activation et autres actions du méthotrexate...

Tableau 11: Principaux mécanismes d'action du méthotrexate et de ses polyglutamates

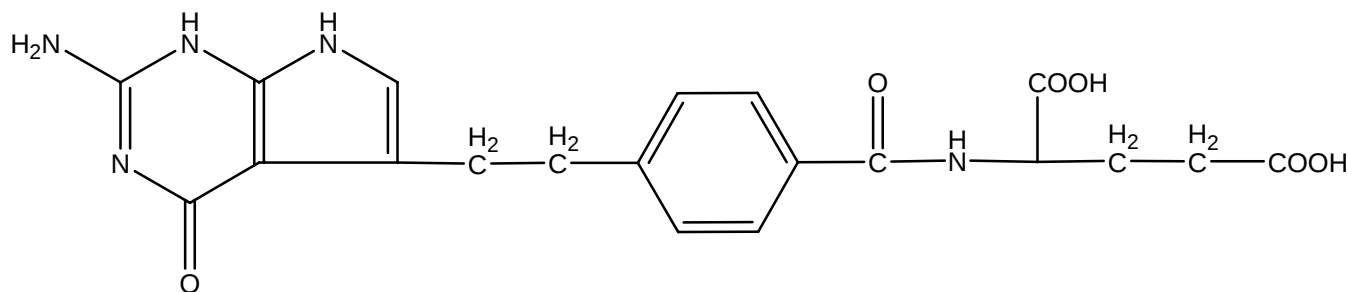
	méthotrexate	polyglutamates du méthotrexate (G ₁ , G ₂ , G ₃)
1. Liaison DHFR: inhibition synthèse purique et pyrimidique	+++	+/-
2. Inhibition directe:		
GAR	+/-	+++
AICAR	+/-	+++
thymidylate-synthétase	+/-	+++

DHFR: dihydrofolate-réductase

GAR: glycinamide-ribonucléotide-transformylase

AICAR: amino-imidazole-carboxamide-ribonucléotide-transformylase

Super "methotrexate" ?



Alimta (pemetrexed) is a novel multitargeted antifolate that inhibits several enzymes in the de novo pathways of pyrimidine and purine biosynthesis, including thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase. Pemetrexed possesses antitumor activity in several solid tumors, including non-small cell lung cancer, malignant pleural mesothelioma, pancreas, colorectal, gastric, bladder, breast, and head and neck cancers. The main toxicities of the drug are myelosuppression, skin rash, and mucositis. Both myelosuppression and mucositis are more frequent in patients with high homocysteine plasma levels (an indicator of deficient vitamin B(12) and folate pools). Supplementation with vitamin B(12) and folic acid greatly reduces most severe toxicities and has been implemented in pemetrexed trials since December 1999. The optimal dose when combined with vitamin supplementation is under current investigation in patients with breast cancer. A randomized phase II study comparing pemetrexed 600 and 900 mg/m² with vitamin supplementation as first-line treatment for metastatic breast cancer is ongoing.

Semin Oncol. 2006 Feb;33(1 Suppl 2):15-8.

In a randomized phase III trial, pemetrexed plus cisplatin was associated with improved survival compared with cisplatin alone for patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). ... The data from this EAP study suggest that patients with previously treated MPM can benefit from treatment with pemetrexed alone or in combination with cisplatin. The treatment is associated with acceptable toxicity.

J Thorac Oncol. 2006 Jul;1(6):506-12.

Mécanismes de résistance au méthothrexate (à titre d'exemple...)

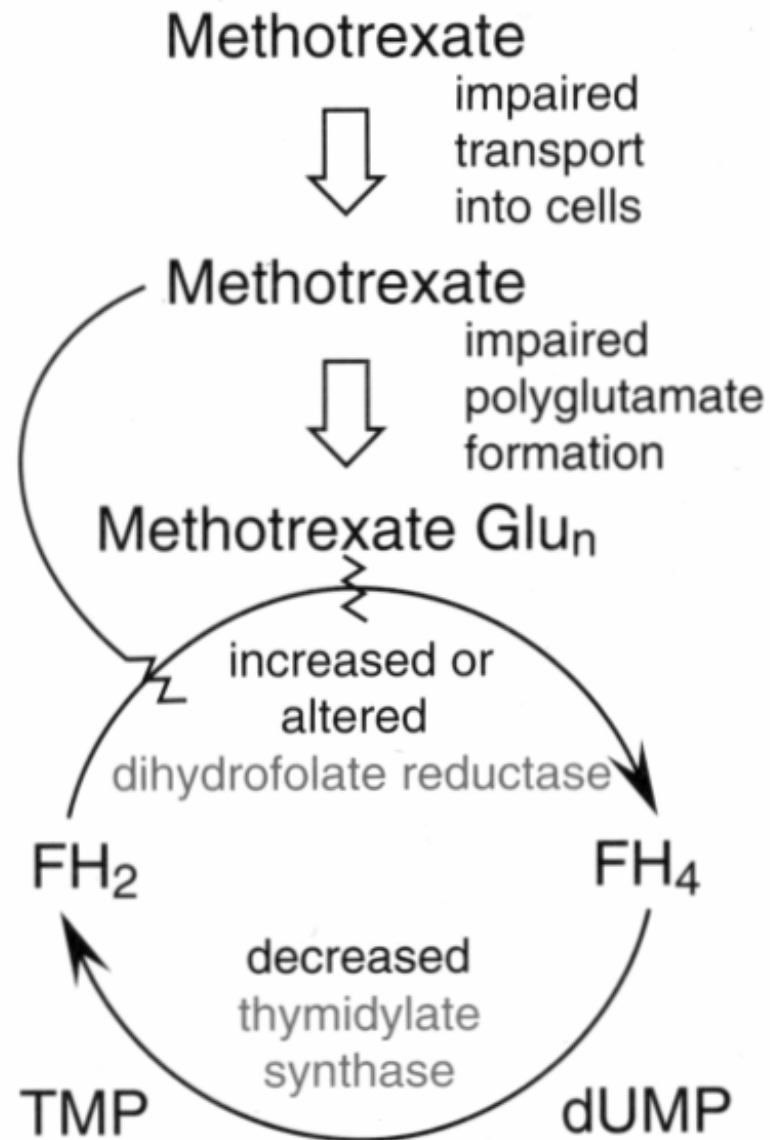
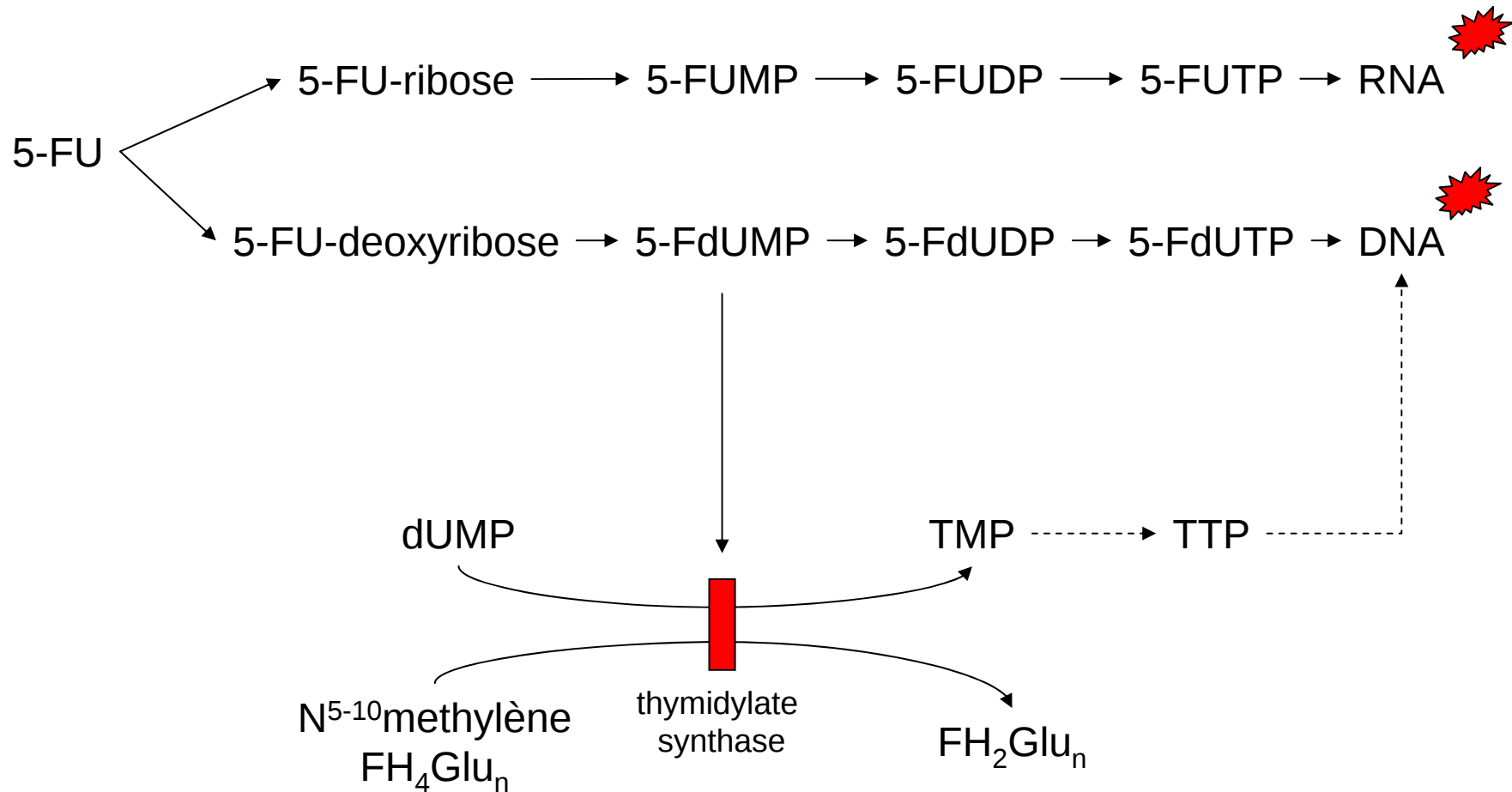


Figure 52-7. Mechanisms of tumor cell resistance to methotrexate.

TMP, thymidine monophosphate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; FH₂, dihydrofolate; FH₄, tetrahydrofolate; Glu_n, polyglutamate.

Goodman & Gilman's 10th ed. p. 1402

Mode d'action des analogues des pyrimidines: exemple du 5-fluorouracil (5-FU)



adapté de Goodman & Gilman's 10th ed. p. 1406

Mode d'action des analogues des purines

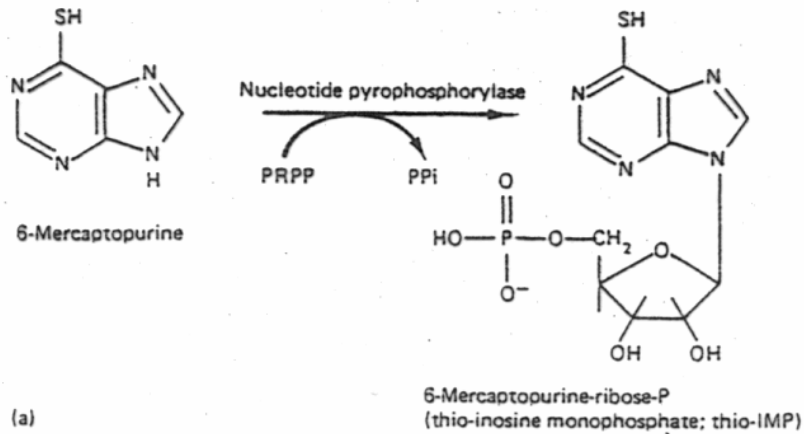
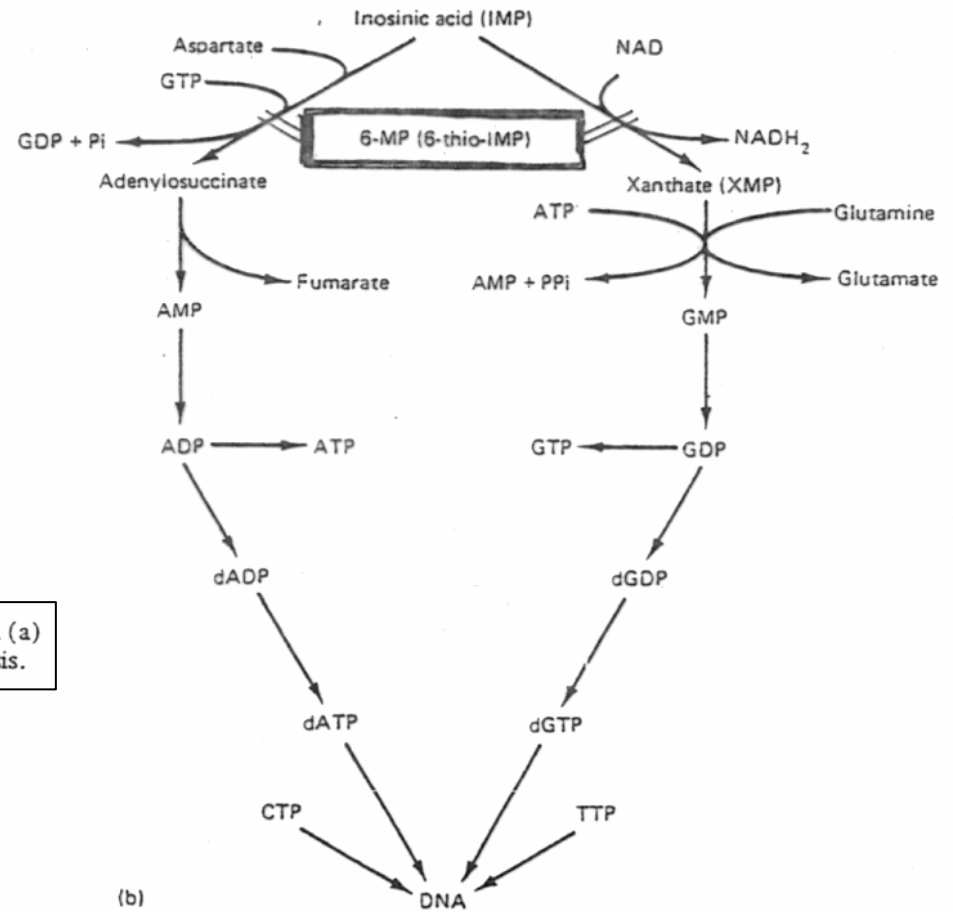


Figure 13.12 Action of 6-mercaptopurine as a purine biosynthesis inhibitor. (a) Conversion to thio-IMP; (b) inhibition of purine biosynthesis.



Toxicité des antimétabolites

- méthotrexate
 - dépression médullaire
 - pneumopathie interstitielle
 - néphrotoxicité à haute dose (précip. de métabolites)
- analogues des pyrimidines
 - toxicité gastro-intestinale
 - mucites (limitant pour le fluorouracil)
 - érythème et rash
- analogues des pyrimidines
 - dépression médullaire (plus lent qu'avec le méthotrexate)
 - anorexie, nausées, vomissements
 - ictère (origine indéterminée)
 - leucémie myéloïde aigue après traitement prolongé

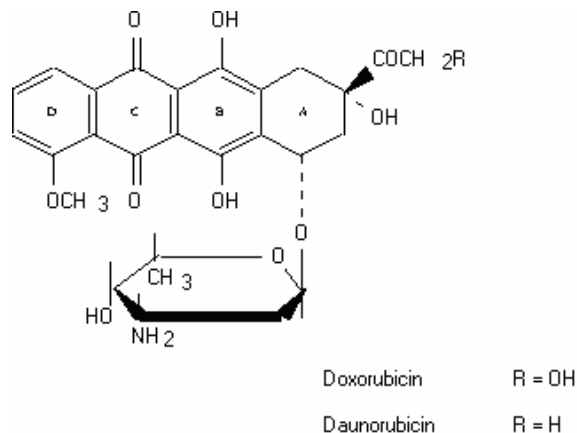
Antibiotiques et autres produits cytotoxiques

antibiotiques cytotoxiques

- anthracyclines
 - doxorubine, et analogues (agents intercalants et inhibiteurs de la topoisomérase II)
- dactinomycine
- bléomycine
(induit également une fragmentation du DNA, médiée par la chélation des ions Fe^{++} , une interaction avec O_2 , et la formation d' $\text{O}_2^{\cdot-}$ et de radicaux $\text{OH}^{\cdot}$)
- procarbazine (multiples actions; métabolites actifs)

dérivés d'origine végétale

- étoposide (inhibent aussi les fonctions mitochondriales)
- camptothécines (lient et inhibent la topoisomérase I)



Intercalation de la doxorubicine et du DNA entraînant une inhibition de l'hélicase, de la topoisomérase, et des RNA polymérases

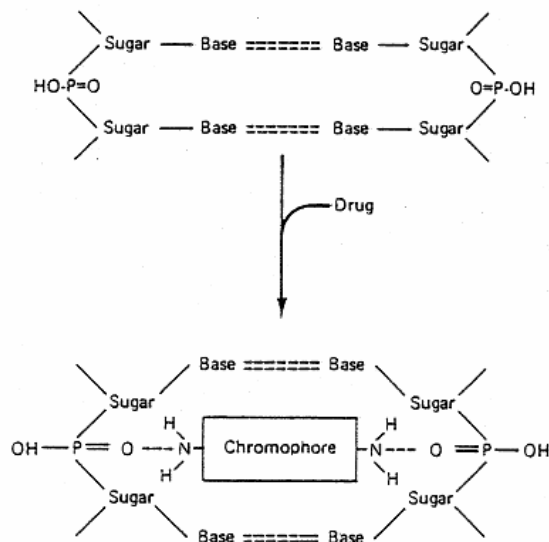
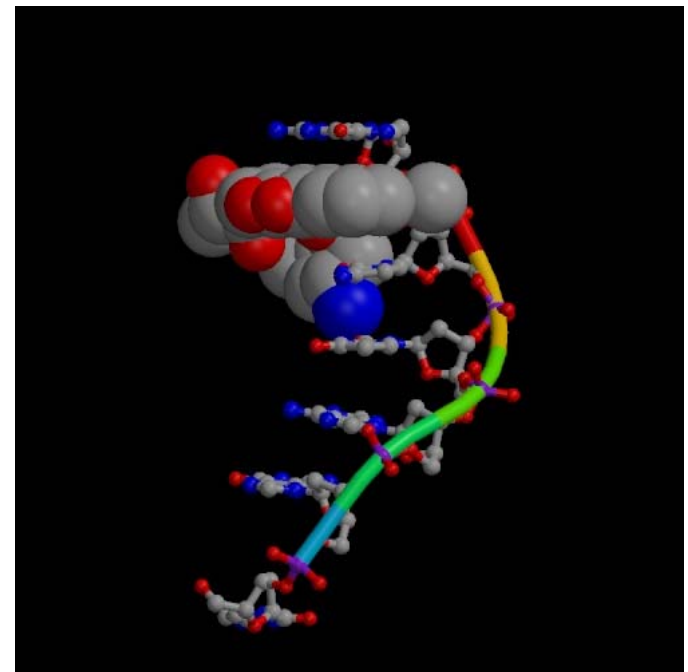


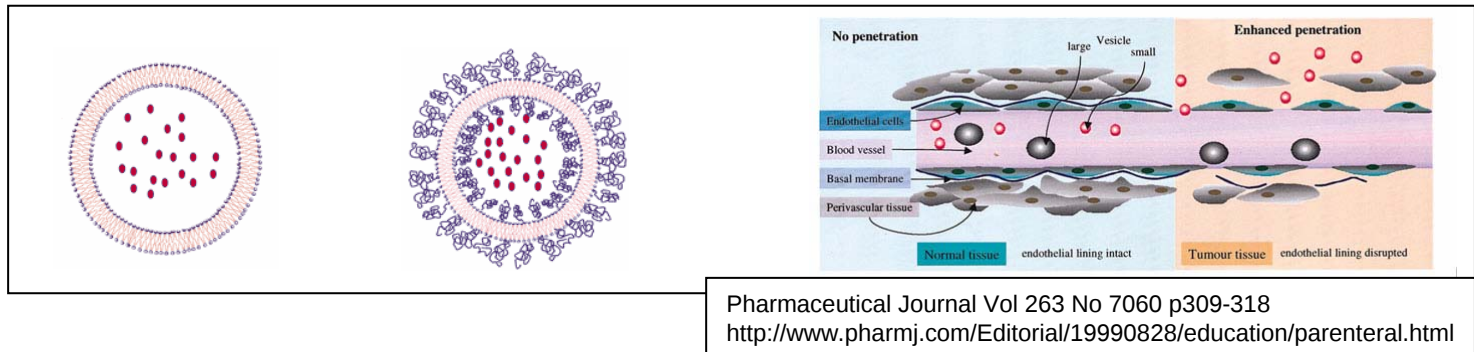
Figure 8.4 Binding of intercalators to DNA. Note that the intercalation of the drug is stabilised by hydrogen bonding between the amino groups of the drug and the phosphate groups of the backbone while the hydrophobic interaction of the drug chromophore and the bases increases as a result of the increased aromaticity of the drug. The distance between the NH_2 groups of acridines and ethidium is about 1 nm.



From: <http://www.jonathanpml.com/intercalation/>
University of Manchester, UK

Toxicité des agents intercalants

- toxicité générale des agents anticancéreux (myélosuppression, alopecie, mucites, vomissements, causticité)
- toxicité cardiaque cumulative
 - "myofibrillar dropout": dilatation du réticulum sarcoplasmique et perte progressive des myofibrilles; troubles de la conduction et du rythme, insuffisance cardiaque
 - s'observer au delà d'une dose totale de 450-550 mg/m²;
 - atténuation par formulation sous forme liposomale (liposomes pégylés "furtifs" [*stealth liposomes*])



Agents agissant sur les microtubules

Se lie à la tubuline et inhibent sa polymérisation ou sa dépolymérisation...

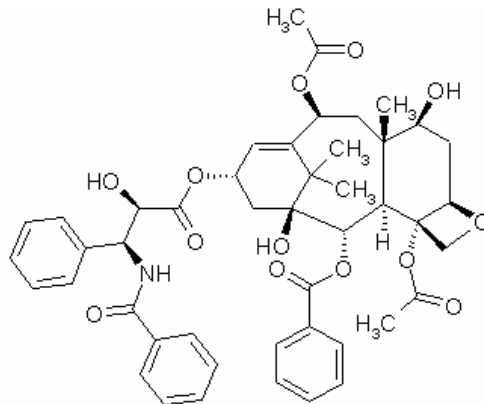
- Alcaloïdes de la *Vinca* (pervenche)

- vincristine
- vinblastine
- vinorelbine



- Taxanes

- paclitaxel
- docétaxel



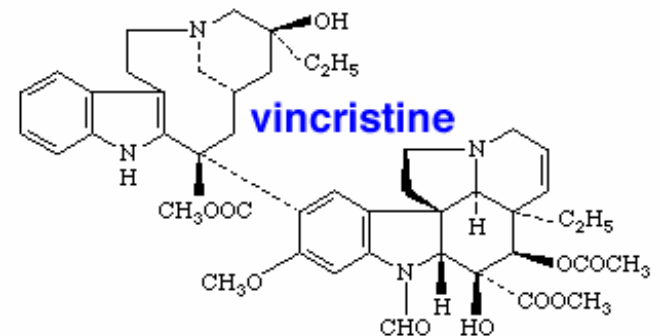
Histoire du paclitaxel (TAXOL):
<http://www.botanical-online.com/taxol.htm>

Catharanthus roseus - Madagascar Periwinkle

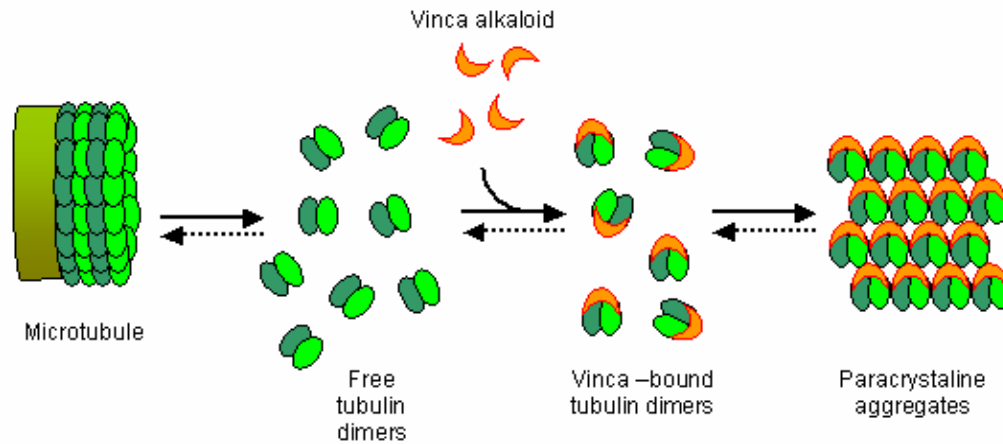
Family: Apocynaceae



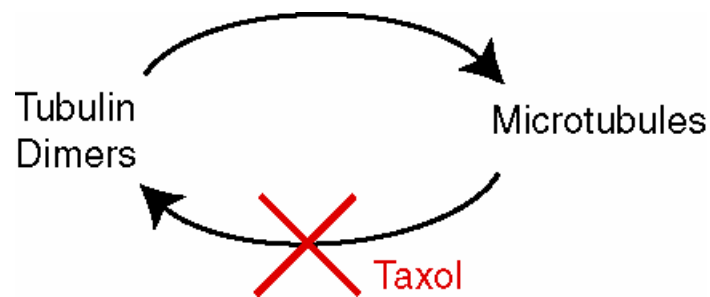
This common ornamental plant is the source of two important anticancer compounds, vincristine and vinblastine, important in treating childhood leukemias



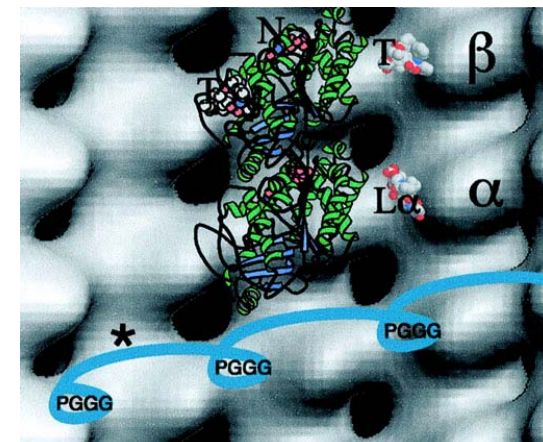
Mode d'action des alcaloïdes du *Vinca* et des Taxanes



University of Newcastle-Upon-Tyne
Cancer chemotherapy
<http://www.staff.ncl.ac.uk/i.r.hardcastle/antibiotics.html>



Tubulin map; T, taxol; N, bound nucleotide; L α , alpha-tubulin loop



S. Car et al., The EMBO Journal (2003) 22, 70–77, doi: 10.1093/emboj/cdg001

Toxicité des alcaloïdes de la Vinca et des Taxanes

- alcaloïdes du Vinca
 - myélosuppression (faible)
 - neuropathie périphérique (paresthésies, faiblesse musculaire, constipation [iléus])
- Taxanes
 - myélosuppression (importante)
 - neurotoxicité cumulative
 - rétention hydrosaline (oedèmes)

"Tout sur les microtubules":

Cytoskeletal Structure and Function: <http://bio.winona.edu/berg/308s04/Lec-note/22-new.htm>

Structure and Function of microtubules: http://www.cytochemistry.net/cell-biology/microtubule_intro.htm

Hormones (1)

Action sur les cancers de tissus sensibles à l'action des hormones...

- glucocorticoïdes
 - inhibent la prolifération et induisent l'apoptose des des lymphocytes
 - ➔ leucémies et lymphomes
 - ➔ adjuvants dans les cancers du SNC (primitifs ou métastases) sur base de leur action de ↓ de la pression intracrânienne
- oestrogènes
 - ➔ cancers de la prostate
 - ➔ sensibilisation des cellules oestrogéno-dépendantes au repos (par stimulation de leur prolifération)
- Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM) avec effet antagoniste au niveau des cellules mammaires
 - ➔ cancer du sein (si récepteur +)
- inhibiteurs de la synthèse des oestrogènes (aromatase)
 - ➔ cancer du sein chez la femme post-ménoposée

Hormones (2)

- progestagènes
 - ➔ cancers de l'endomètre (prévention du cancer dû à l'action des oestrogènes dans le cadre de l'hormonothérapie [contraceptive ou substitutive] chez la femme non-hystérectomisée).
 - ➔ cancers rénaux hormono-dépendants
- analogues à longue durée d'action de la GnRH
 - ➔ cancer sur sein et cancer de la prostate (provoquent une castration chimique réversible à l'arrêt du traitement; ne sont actifs qu'après quelques semaines; requièrent la co-administration d'un anti-androgène en début de traitement).
- analogues de la somatostatine
 - ➔ traitement symptomatique de tumeurs (pas nécessairement malignes) sécrétantes (carcinoïdes, acromégalie, insulinome...) ...

Anticorps monoclonaux

Anticorps monoclonaux humanisés reconnaissant spécifiquement des constituants de surface (récepteurs, ...) impliqués dans la réponse proliférative et/ou spécifiques de certains types cellulaires

- **rituximab**
 - ➔ anti-cellules B CD20⁺ et induit leur lyse
- **alemtuzumab**
 - ➔ anti-CD52 (lyse les lymphocytes T et B C52⁺)
- **trastuzumab**
 - ➔ anti-protéine Her2/neu, membre de la famille du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) exprimé dans certaines cellules cancéreuses mammaires (bloque l'action de l'EGF)
- **cetuximab**
 - ➔ anti-récepteur de l'EGF (inhibe la progression du cycle cellulaire et induit l'apoptose)
- **brevacizumab**
 - ➔ anti-EGF-A (*Vascular Endothelial growth factor*); inhibe la formation de nouveaux vaisseaux (antiangiogénèse)

Modificateurs des réponses biologiques (1)

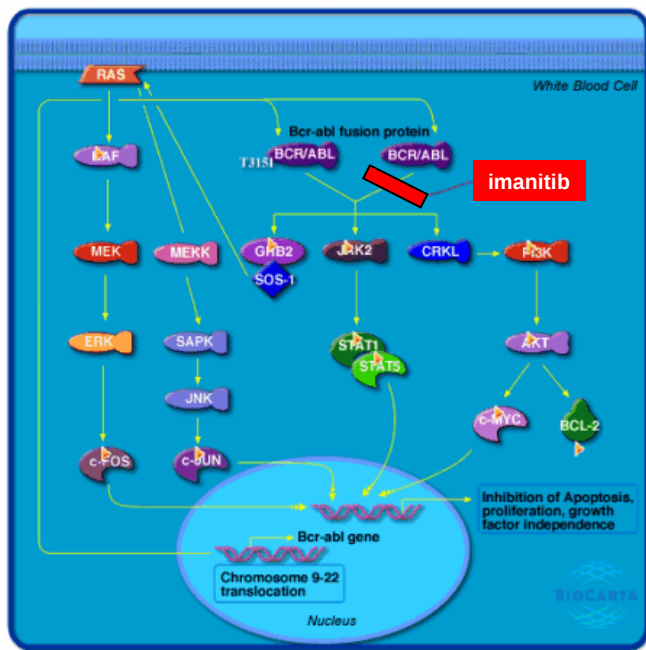
- Inhibiteurs des cascades signalétiques

- imatinib**

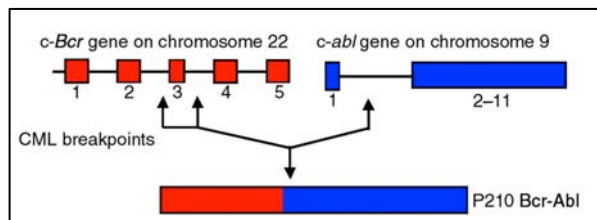
- inhibiteur de la cascade signalétique des tyrosine kinases et d'autres kinases
 - spécifiquement actif vis-à-vis de la leucémie myéloïde chronique (LMC)
(chromosome de Philadelphie; translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, produisant un oncogène de fusion BCR-ABL; 90 % des LMC)

- anagrélide**

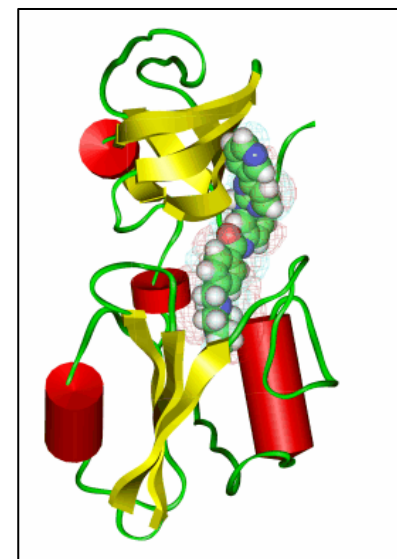
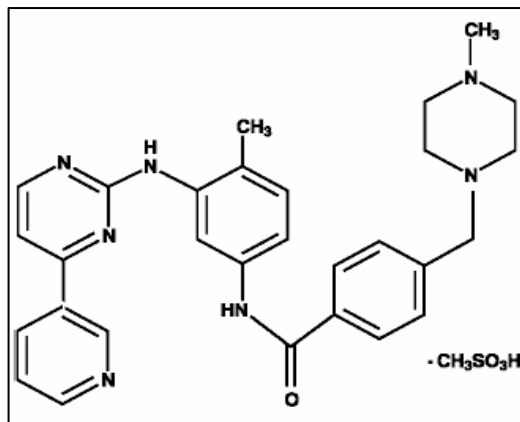
- inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III
 - traitement de la thrombocythémie essentielle pour réduire le taux de plaquettes.



http://www.biocarta.com/pathfiles/h_gleevecpathway.asp

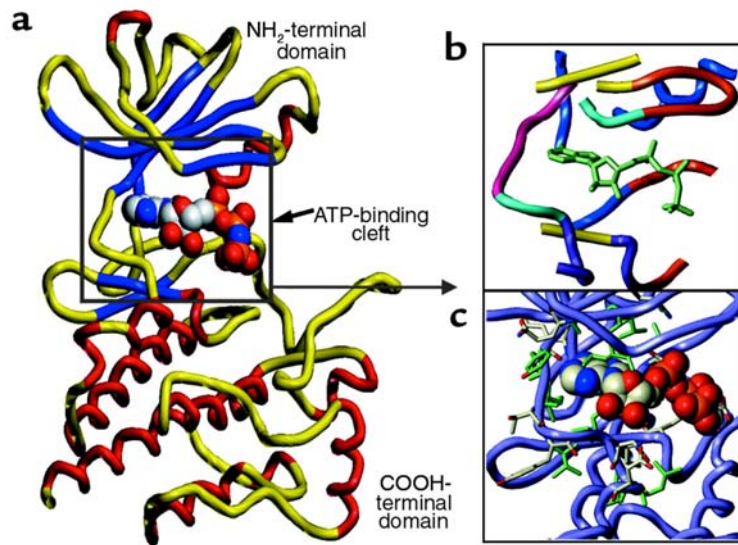


Druker, B. J. et al. J. Clin. Invest. 2000;105:3-7



<http://www.gen-info.osaka-u.ac.jp/images/>

Imatinib: un (premier) inhibiteur de protéine-kinase (Abl) ...



Druker, B. J. et al. J. Clin. Invest. 2000;105:3-7

La suite potentielle...

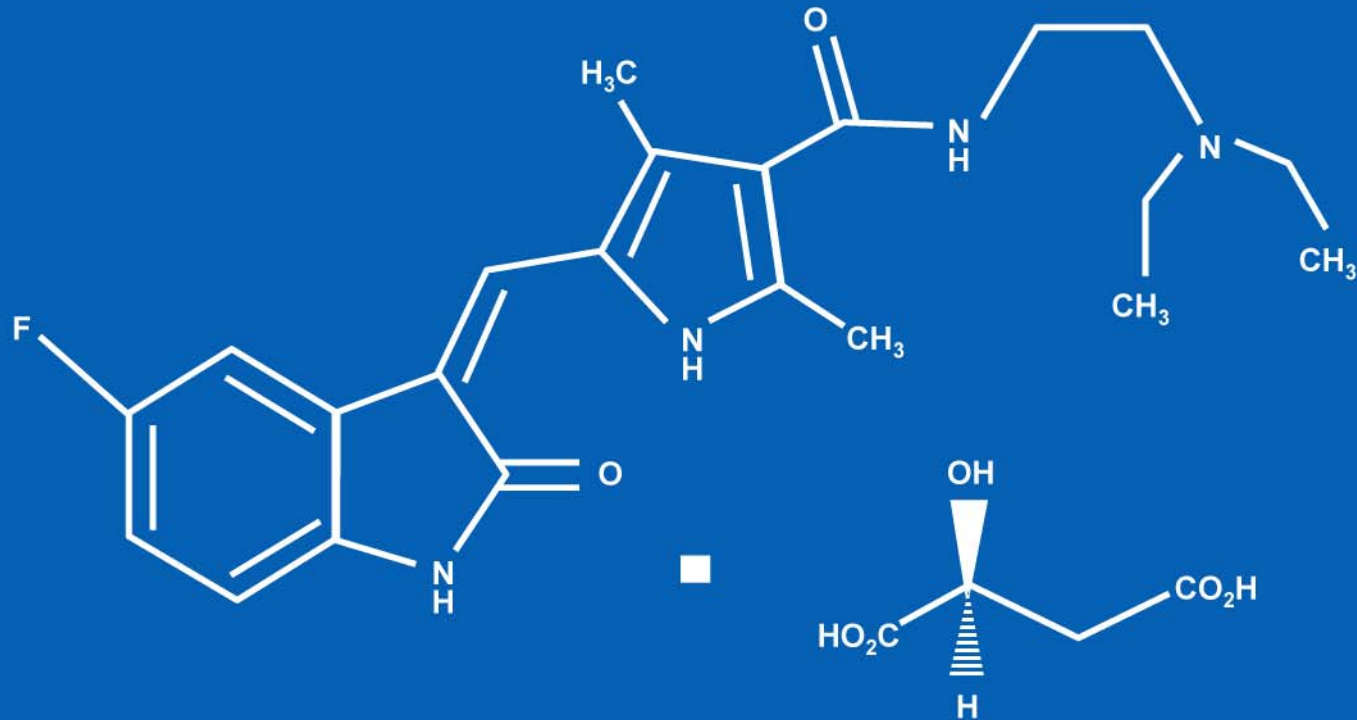
Table 1

Selected small-molecule ATP-competitive protein kinase inhibitors in development

Target kinase ^A	Company	Name	Clinical phase
Bcr-Abl	Novartis	CGP 57148B (STI 571)	Phase I/II
CDKs	Hoechst Marion Roussel	(L86-8275, NSC-649890)	Phase I
EGF-R	Boehringer-Ingelheim	BIBX 1382	Phase I
EGF-R	Novartis	PKI166	Phase I
EGF-R	Pfizer/ OSI Pharmaceuticals	CP 358,774	Phase II
EGF-R	Warner-Lambert	PD 0183805	Phase I
EGF-R	Zeneca	ZD 1839	Phase II
PKC/Trk ^B	Cephalon/ Kyowa Hakko	CEP 2563 CEP 701	Phase I
PKC ^B	Kyowa Hakko	UCN-01	Phase I/II
PKC ^B	Lilly	LY-333531	Phase III
PKC ^B	Novartis	CGP 41251 (STI 412)	Phase I/II
PDGF-R ^B	Sugen	SU 6668	Phase I
VEGF-R	Novartis/Schering	CGP 79787 (PTK787/ZK22584)	Phase I
VEGF-R	Pfizer/ OSI Pharmaceuticals	CP-564 959	PCD
VEGF-R	Sugen	SU 5416	Phase II
VEGF-R	Zeneca	ZD 4190	PCD

^AProtein kinase targeted. A number of these molecules are broad-spectrum kinase inhibitors. ^BStaurosporine class represents examples of broad-spectrum kinase inhibitors. PCD, preclinical development. These compounds may have progressed to phase I clinical trials.

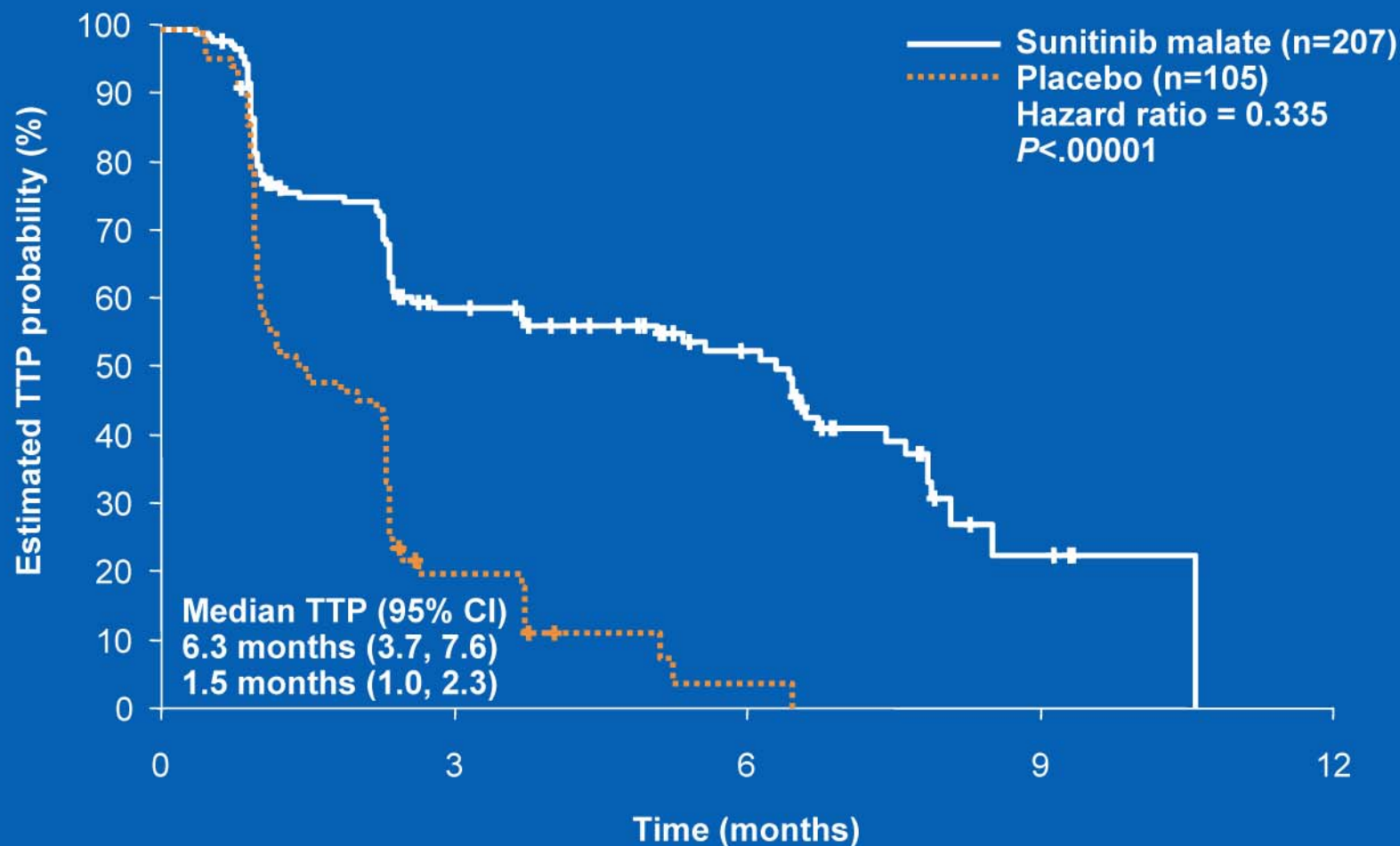
Sunitinib malate: an oral, multi-targeted receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor



- ▶ Small molecule indolinone
- ▶ ATP site-directed competitive inhibitor
 - Directly binds to kinase domain to prevent phosphorylation and activation

Sunitinib malate trial: phase III GIST

Time to tumor progression (TTP)



Demetri GD et al. Presented at: 2005 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17, 2005; Orlando, Fla. Abstract 4000.

Figure reprinted with permission solely for use in this Investigator Slide Set.

Modificateurs des réponses biologiques (2)

- Inhibiteurs du protéasome

- **bortézomib**

- exerce indirectement des effets pro-apoptotiques et inhibe la croissance cellulaire

➔ traitement de seconde intention du lymphome multiple

- interleukines

- **adesleukine**

- interleukine 2 (inducteur de réponses inflammatoires entraînant la destruction de certaines tumeurs).

A Ciechanover, A. Hershko et I. Rose (Prix Nobel de chimie 2004) ont découvert le mécanisme permettant à la cellule de dégrader les protéines devenues elles-mêmes potentiellement dangereuses. En effet, les protéines mal repliées ou incomplètes sont reconnues par la cellule par l'intermédiaire d'une petite protéine, l'ubiquitine. L'ubiquitine fixée sur la protéine est un signal de dégradation qui envoie les protéines anormales dans la poubelle de la cellule, le protéasome.

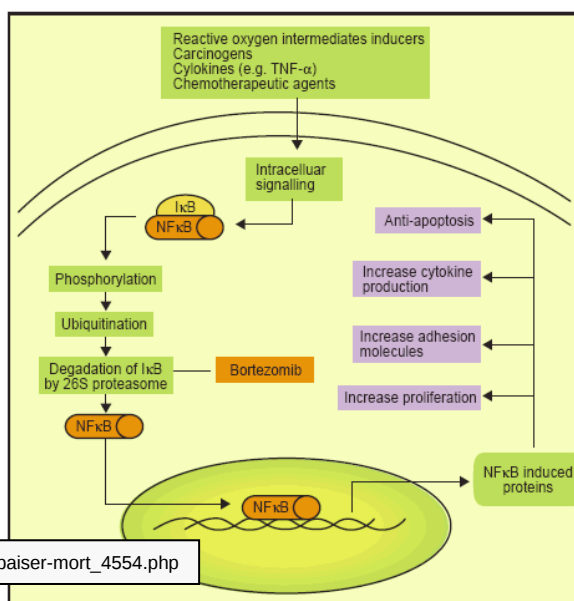
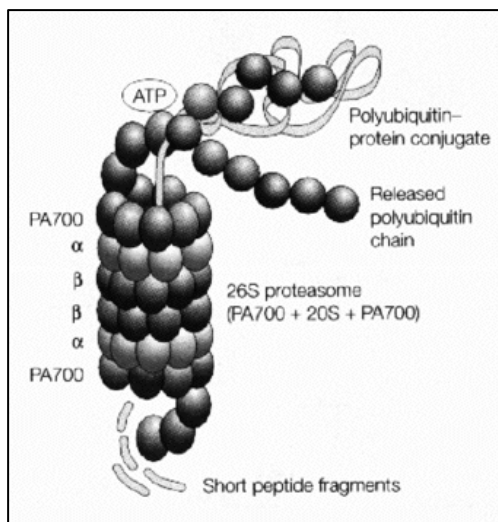
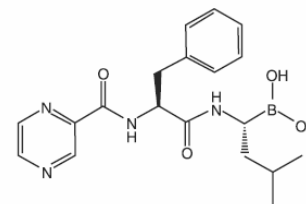


Fig 4. — NF-κB as a therapeutic target of bortezomib. Various factors including TNF-α and chemotherapy induce the degradation of IκB via the ubiquitin-proteasome pathway, resulting in the activation of NF-κB and its subsequent translocation in the cell nucleus where it transcribes genes that contribute to the growth and survival of myeloma cell, their resistance to chemotherapy, and enhances their interaction with the bone marrow microenvironment. Bortezomib blocks the degradation of IκB by the 26S proteasome and hence abrogates the oncogenic effects of NF-κB activation.

Chng et al. Cancer Control. 2005 Apr;12(2):91-104.

The chemical name for bortezomib, the monomeric boronic acid, is [(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarbonyl)amino]propyl]amino]butyl]boronic acid. Bortezomib has the following chemical structure:



Autres molécules à action anti-cancéreuse

- **Asparaginase**
 - détruit l'asparagine et freine la synthèse protéique
 - ➔ utilisée dans le traitement de la leucémie lymphoblastique
- **Témoporfine**
 - agent photosensibilisant
 - ➔ carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou.
- **Trétinoïne** (acide rétinoïque *all-trans*)
 - analogue de la vitamine A induisant la différenciation/maturation des cellules promyélocytaires immatures
 - ➔ leucémie promyélocytaire aiguë.

Le domaine des agents anticancéreux est en développement TRES rapide et livre un grand nombre de nouvelles molécules, souvent, le fruit de recherches pointues en biologie cellulaire fondamentale. Mais les applications sont aussi très spécifiques..., les prix TRES élevés*..., et l'émotion publique importante. Suivez-donc l'actualité thérapeutique ...

* coût d'un traitement initial (un an) au trastuzumab (HERCEPTINE®) pour le cancer du sein: 36.000 €.