

## Actualités sur les nouvelles molécules

● S. Faivre\*, E. Raymond\*

Le développement de nouvelles molécules répondant au concept de chimiothérapie conventionnelle a marqué les derniers mois de l'année 1999. Ces composés ont été sélectionnés en raison d'un profil de tolérance supérieur à celui des composés classiques dont ils dérivent, ou parce qu'ils présentent un mode d'action original. Par ailleurs, le développement exponentiel de nouvelles approches thérapeutiques "non conventionnelles" pose de nombreux problèmes d'évaluation, à la fois en ce qui concerne leur mode d'action biologique et leur efficacité antitumorale.

### AGENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

Parmi les nombreuses molécules conventionnelles, nous retiendrons certains composés récemment développés pour leur mode d'action original. Dans la classe des antimétabolites, l'inhibiteur spécifique de la thymidilate synthase (TS), ZD-9331, a la particularité de ne pas requérir l'étape de polyglutamation intracellulaire nécessaire à l'effet biologique de la plupart des inhibiteurs de TS. Ce composé, exploré en phase I selon plusieurs schémas d'administration (perfusion courte ou continue, administration orale), présente un spectre de toxicité comparable aux autres inhibiteurs de la TS (toxicité hématologique, digestive et parfois cutanée), et a permis d'obtenir des réponses partielles et des stabilisations chez des patients porteurs de cancers ovariens et coliques (1-5). L'élévation de la déoxyuridine dans le plasma des patients est compatible avec l'inhibition effective de la thymidilate synthase, et présente une corrélation avec la toxicité hématologique observée. Le schéma de perfusion courte a été retenu pour les études ultérieures de phase II. En outre, les résultats précliniques montrent un effet cytotoxique synergique lorsque le ZD-9331 est associé au CPT-11, ce qui en fait un candidat intéressant pour ce type de combinaison en clinique.

Un autre composé prometteur est représenté par l'ET-743 (ecteinascidin), dont le mode d'action reste, à ce jour, partiellement élucidé. L'ET-743, isolé à partir de l'anémone sous-marine, *Ecteinascidin turbinata*, est un agent alkylant spécifique des bases guanidiques de l'ADN, mais interagit également avec le réseau des microtubules cellulaires, et bloque la progression du cycle cellulaire en phase tardive S/G2. En préclinique, ce composé était cytotoxique dans des lignées de cancer ovarien et du sein, mais aussi dans des tumeurs moins sensibles telles que le cancer bronchique non à petites cellules ou le mélanome. Dès les études de phase I, une

activité antitumorale a été observée chez des patients porteurs de sarcomes (ostéosarcome et sarcome des tissus mous) et de cancers du sein résistants, avec une toxicité hématologique qui semble aisément contrôlable (6). Les études de phase II sont en cours selon un schéma d'administration intraveineuse continue sur 24 heures pour des patients atteints de sarcomes, de mélanomes, de cancer rénal et du sein.

Dans l'objectif de réduire les toxicités, notamment cumulatives, un nouvel analogue des anthracènediones, le BBR-2778, a été développé en phase I en raison de sa bonne tolérance cardiaque en modèle préclinique. En effet, les modèles murins traités par BBR-2778 n'ont jamais présenté de lésions toxiques cardiaques anatomopathologiques, contrairement aux animaux traités par les anthracènediones classiques telles que la mitoxantrone. Les études de phase I confirment ce profil de tolérance satisfaisant et montrent des signes d'activité tumorale chez des patients atteints de cancer bronchique, du sein et de lymphomes (7, 8).

En ce qui concerne les combinaisons d'agents conventionnels, plusieurs antimétabolites récents, comme le raltitrexed (Tomudex®) ou le MTA (*multitargeted antifolate*), ont été explorés en association avec des composés plus classiques tels que l'oxaliplatine, le CPT-11 ou la gemcitabine. Les résultats préliminaires de la combinaison oxaliplatine-raltitrexed montrent des taux de réponse intéressants de 30 % chez les patients atteints de mésothéliomes (9) et de 40 % chez les patients atteints de cancer du côlon métastatique (10). Les combinaisons MTA-CPT-11 ou MTA-gemcitabine sont en cours d'évaluation.

### AGENTS ANTICANCÉREUX NON CONVENTIONNELS

La compréhension progressive des étapes nécessaires à la carcinogenèse a permis le développement d'agents non conventionnels ciblant chacune de ces étapes. Comme mentionné précédemment, l'évaluation de l'effet de ces agents pose des problèmes nouveaux, pour lesquels une méthodologie rigoureuse, originale et fonctionnelle doit être établie. Les effets biologiques observés ne sont pas toujours nécessaires et/ou suffisants à une activité antitumorale. À ce titre, il n'existe pas toujours une corrélation entre l'effet biologique observé et un effet antitumoral clinique. De plus, le mode de détermination de la dose adéquate reste mal précisé (paramètres pharmacocinétiques classiques, effets sur la cible biologique ?). Enfin, la réponse la plus fréquemment observée est une stabilisation de la maladie, dont il est difficile d'apprécier la signification clinique. L'exemple des inhibiteurs des enzymes farnesyl-transférases

\* Département de médecine, Institut Gustave-Roussy, Villejuif.

est une bonne illustration de ces problèmes d'évaluation. La protéine Ras, nécessaire à la transcription de certains gènes et à la prolifération cellulaire, est hyperactivée par mutation dans environ 30 % de l'ensemble des cancers, dont 90 % des cancers du pancréas et 50 % des cancers du côlon. L'étape enzymatique de farnesylation de la protéine Ras est assurée par les farnesyl-transférases. Cette étape est indispensable à la médiation des effets de Ras, puisqu'elle lui permet une localisation au niveau de la membrane cellulaire, qui est son lieu privilégié d'action et d'interaction. Plusieurs composés inhibiteurs des enzymes farnesyl-transférases ont été sélectionnés, certains administrables par voie orale (11-14) ou intraveineuse (15), et sont actuellement en cours d'études de phase I. La toxicité limitante est le plus souvent la myélosuppression (thrombopénie, neutropénie), la toxicité gastro-intestinale (nausées/vomissements, diarrhée) étant principalement observée lors de l'administration orale. Les concentrations plasmatiques obtenues permettent de mettre en évidence un effet biologique sélectif (inhibition de la farnesylation de plusieurs molécules cibles). Bien que les inhibiteurs des farnesyl-transférases (IFTs) ciblent une voie de signalisation cellulaire précise, plusieurs arguments indiquent que les effets antitumoraux observés ne sont pas forcément attribuables à leur effet biologique spécifique : la farnesylation de Ras, inhibée par les IFTs, n'est ni nécessaire, ni suffisante à l'action de ces composés ; une inhibition de croissance est observée dans des lignées cellulaires non mutées pour Ras après exposition aux IFTs ; la sensibilité des cellules aux IFTs est indépendante du statut de Ras ; enfin, malgré leur probable effet cytotatique, les toxicités observées (myélosuppression, toxicité gastro-intestinale, fatigue) traduisent également des effets analogues à ceux des agents cytotoxiques.

D'autres approches, comme celles des oligo-nucléotides antisens, permettent de cibler la protéine Ras ou la classe des protéines kinases (A ou C). Les molécules de deuxième génération sont représentées par des molécules hybrides constituées d'un squelette mixte d'ADN et d'ARN et ont une stabilité nettement supérieure à celle des molécules de première génération (16), ce qui permet d'améliorer de façon importante l'effet biologique recherché. Dans le cadre des essais cliniques de phase I, on observe une toxicité spécifique modérée (fièvre, frissons, urticaire) probablement liée à l'activation du complément. Ces composés permettent d'obtenir en monothérapie des stabilisations tumorales (17). Par ailleurs, des études de combinaison sont actuellement en cours avec des agents cytotoxiques conventionnels (5-FU et acide folinique), avec plusieurs réponses tumorales chez ces patients réfractaires aux traitements antérieurs (18).

L'inhibition de l'angiogenèse représente un autre enjeu considérable des thérapeutiques anticancéreuses. Parmi les multiples composés inhibiteurs de l'angiogenèse, le SU5416 cible spécifiquement le récepteur Flk1 du facteur angiogénique VEGF, qui semble jouer un rôle important dans les phénomènes de néo-angiogenèse. S'il ne possède pas in vitro d'effet cytotoxique propre, cet inhibiteur a démontré son efficacité contre plusieurs modèles de xénogreffes implantées chez la souris nude. Le spectre de toxicité non hématologique (nausées/vomissements, céphalées) réversible en 24-48 heures pourrait en faire un candidat de choix en association simultanée ou séquentielle avec des agents cytotoxiques convention-

nels (19, 20). L'effet biologique observé est une diminution transitoire du VEGF, se normalisant avant l'injection suivante.

Enfin, certaines approches se proposent de moduler les chimiothérapies conventionnelles, comme pour l'inhibition de la cyclooxygénase 2 (COX-2). La COX-2 est une enzyme impliquée dans la conversion de composés dérivés de l'acide arachidonique. Elle est surexprimée dans la plupart des tumeurs solides malignes. Plusieurs arguments indiquent que la COX-2 est impliquée dans les signaux intracellulaires anti-apoptotiques et probablement dans la résistance de lignées malignes gastriques à la mitomycine C. L'étude in vitro réalisée par Hsueh (21) confirme que l'augmentation d'expression de la COX-2 induite par la mitomycine C pourrait constituer un signal anti-apoptotique. De plus, l'auteur démontre que l'utilisation concomitante d'un inhibiteur spécifique de la COX-2 dans une lignée maligne gastrique augmente le taux d'apoptose induite par la mitomycine C (20 % versus 4 %). Si les effets observés in vitro sont transférables in vivo, l'inhibition de la COX-2 pourrait donc constituer une voie simple d'optimisation de certains agents de chimiothérapie conventionnelle.

## CONCLUSION

De nouvelles molécules de chimiothérapie conventionnelle permettent de limiter la toxicité observée avec les composés classiques ou d'obtenir une activité antitumorale par des mécanismes d'action originaux, comme pour l'ET-743. Parallèlement aux agents conventionnels, l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques pose des problèmes méthodologiques d'évaluation de l'activité de ces composés. Même si des effets secondaires tels que la myélotoxicité sont parfois observés, l'intérêt de ces agents réside dans la non-juxtaposition de leur spectre de toxicité avec celui des chimiothérapies conventionnelles. De plus, la mise en évidence d'une activité antitumorale objective pour plusieurs d'entre eux devrait permettre de les associer aux agents cytotoxiques classiques. ■

## R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Goh B.C. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 653.
2. Jackman A.L. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 654.
3. Rha S.Y. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 655.
4. De Jonge M.J.A. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 656.
5. Rees C. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 657.
6. Cvitkovic E. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 690.
7. Faivre S. *Proc Am Ass Cancer Res* 1999 ; 40 : abstr. 772.
8. Bernareggi A. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 730.
9. Daniel C. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 1844.
10. Ychou M. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 986.
11. Adjei A.A. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 598.
12. Hurwitz M.I. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 599.
13. Eskens F. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 600.
14. Hudis G.R. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 601.
15. Britten C.D. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 597.
16. Chen H. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 610.
17. Advani R. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 609.
18. Mani S. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 608.
19. Rosen L. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 618.
20. Cropp G. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 619.
21. Hsueh C.T. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : abstr. 606.