

Réversion de la *multidrug resistance* des cancers : Espoirs et déceptions

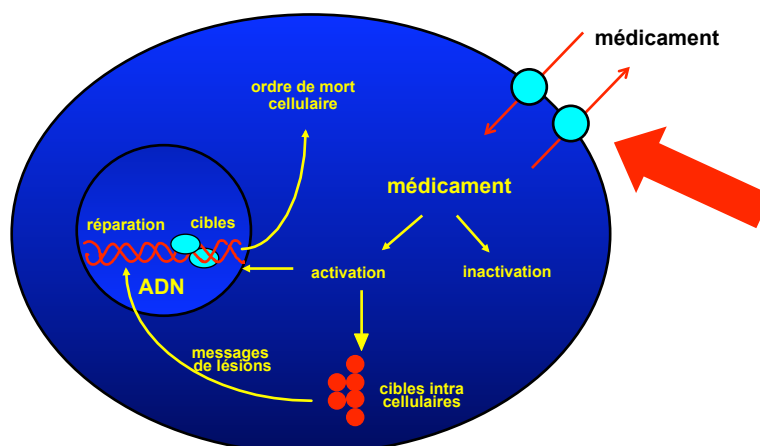


Jacques Robert
INSERM U916
Institut Bergonié
Université de Bordeaux 2



Inserm

Résistance aux médicaments anticancéreux



Le phénotype multidrug résistant

Résistance croisée entre de nombreux médicaments de structures diverses

(anthracyclines, actinomycine D, *vinca*-alcaloïdes) Biedler 1970

Défaut d'accumulation par augmentation de l'efflux actif

(accumulation restaurée par déprivation énergétique) Danø 1973

Surexpression d'une glycoprotéine membranaire de 170 kDa

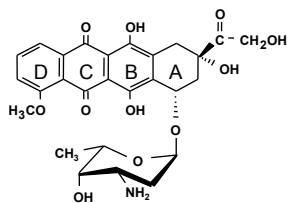
(nommée glycoprotéine P pour perméabilité) Ling 1976

Glycoprotéine P codée par le gène *MDR1*

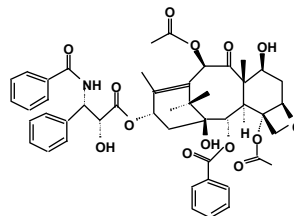
(gène cloné et séquencé par 3 groupes indépendants en 1986)

Réversion possible par de nombreux modulateurs

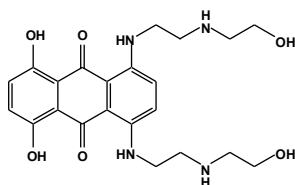
(verapamil, cyclosporine A, nifédipine, etc...) Tsuruo 1981



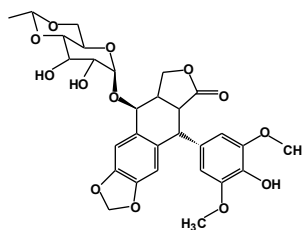
Doxorubicine



Paclitaxel



Mitoxantrone



Étoposide

La glycoprotéine P

Glycoprotéine membranaire de haut poids moléculaire

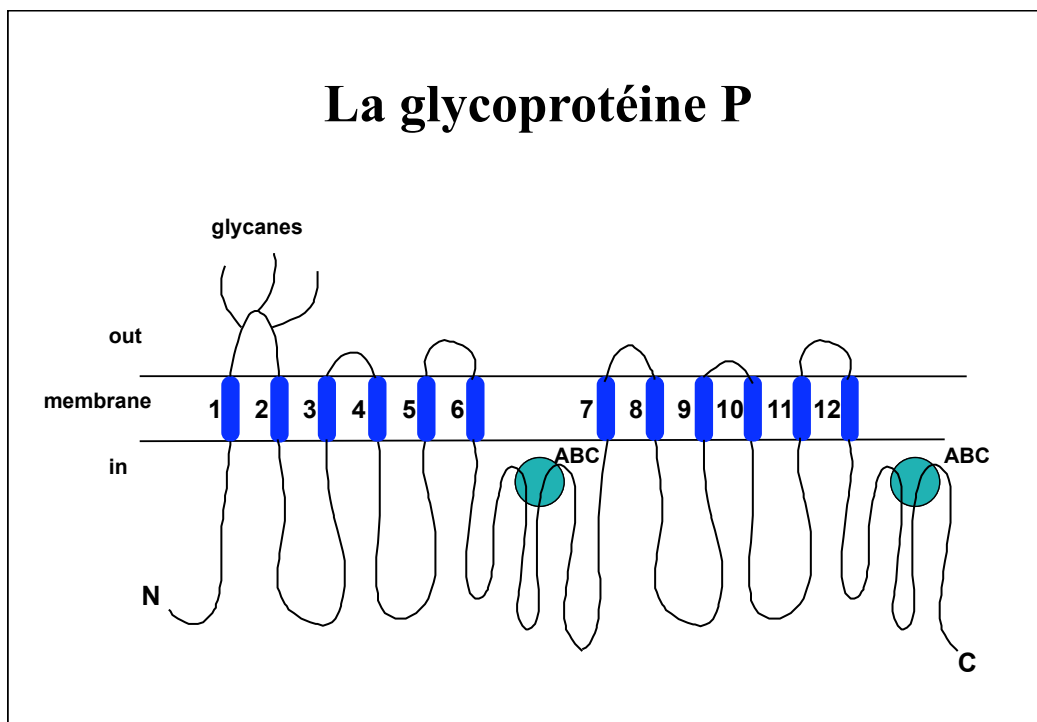
Pompe ATP-dépendante capable de chasser les xénobiotiques hors de la cellule (membre de la famille des ABC protéines)

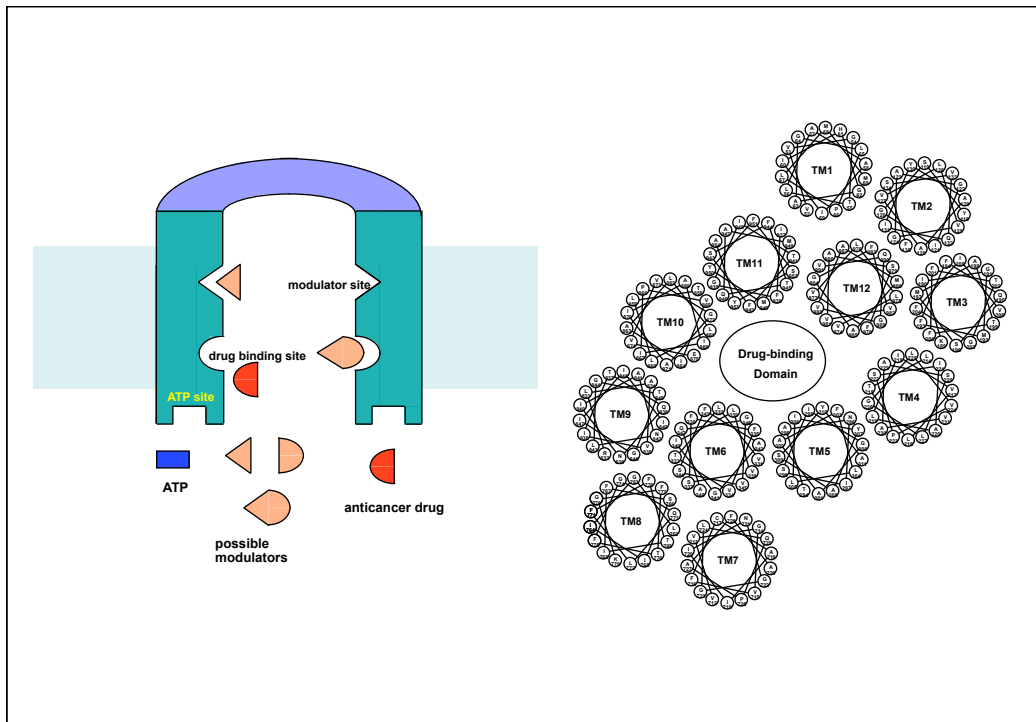
Rôle physiologique dans les organes d'excrétion (foie, rein, côlon) et des endothéliums spécialisés (cerveau, testicule, placenta)

Surexprimée par les cellules tumorales pour se débarrasser des médicaments anticancéreux

Agit probablement par extrusion latérale des molécules de la bicouche lipidique

La glycoprotéine P





Modulation de la MDR

- * **outils chimiques** : surtout des cations lipophiles
 - inhibiteurs des canaux calciques : vérapamil, nicardipine
 - antagonistes de la calmoduline : trifluopérazine
 - peptides cycliques : cyclosporine A
 - quinolines : quinine, quinidine
 - composés d'action hormonale : tamoxifène, progestérone
- * **outils physiques** : encapsulation de médicament
 - liposomes
 - nanosphères de certaines compositions
- * **outils biologiques** :
 - anticorps contre la glycoprotéine P
 - ARNs antisens contre les messagers *MDR1*

Modulation de la MDR

Première génération de modulateurs

Des composés d'origine diverse,
pharmacologiquement actifs sur d'autres cibles

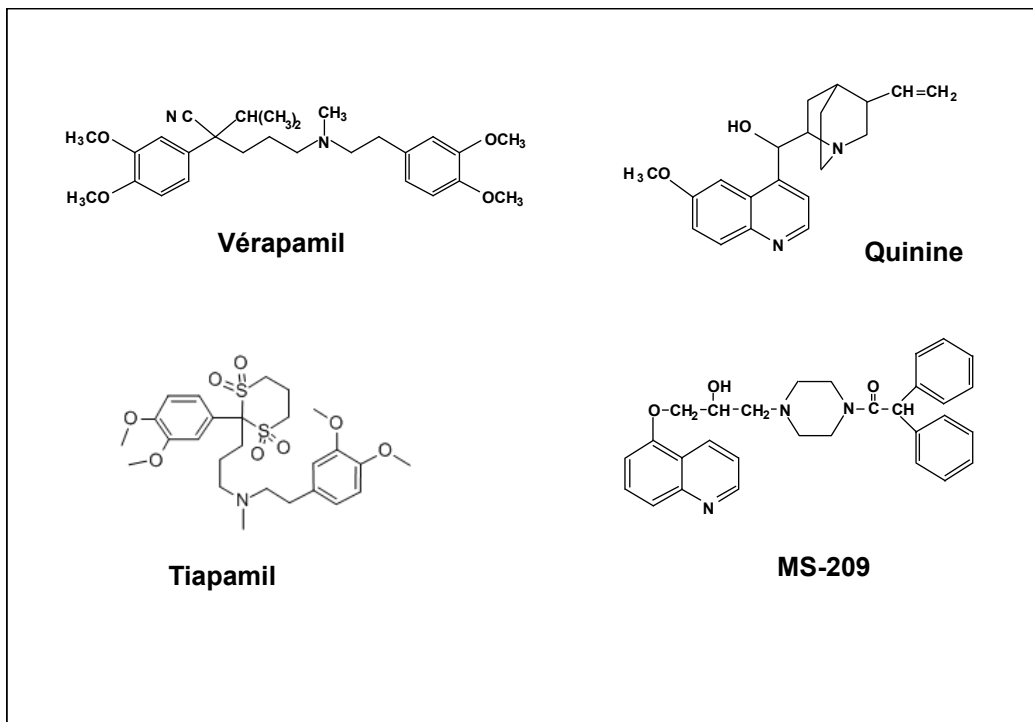
Vérapamil	Anti-hypertenseur
Nicardipine	Anti-hypertenseur
Trifluopérazine	Antipsychotique
Cyclosporine A	Immunosuppresseur
Quinine / Quinidine	Antiparasitaire / antiarythmique
Amiodarone	Antiarythmique
Tamoxifène	Anti-œstrogène
Dipyridamole	Antithrombotique

Modulation de la MDR

Deuxième génération de modulateurs

Des dérivés structuraux des molécules de première génération

Vérapamil	Dexvérapamil
Nicardipine	Dexniguldipine
Trifluopérazine	<i>trans</i> -flupentixol
Cyclosporine A	PSC-833 (Valspodar)
Quinine / Quinidine	MS-209 (Doféquidar)
Amiodarone	
Tamoxifène	Torémifène
Dipyridamole	BIBW-22BS

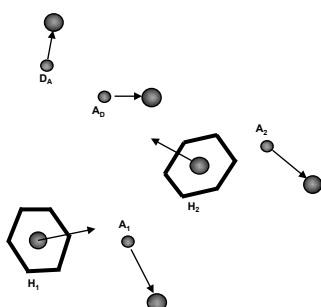


Modulation de la MDR

Troisième génération de modulateurs

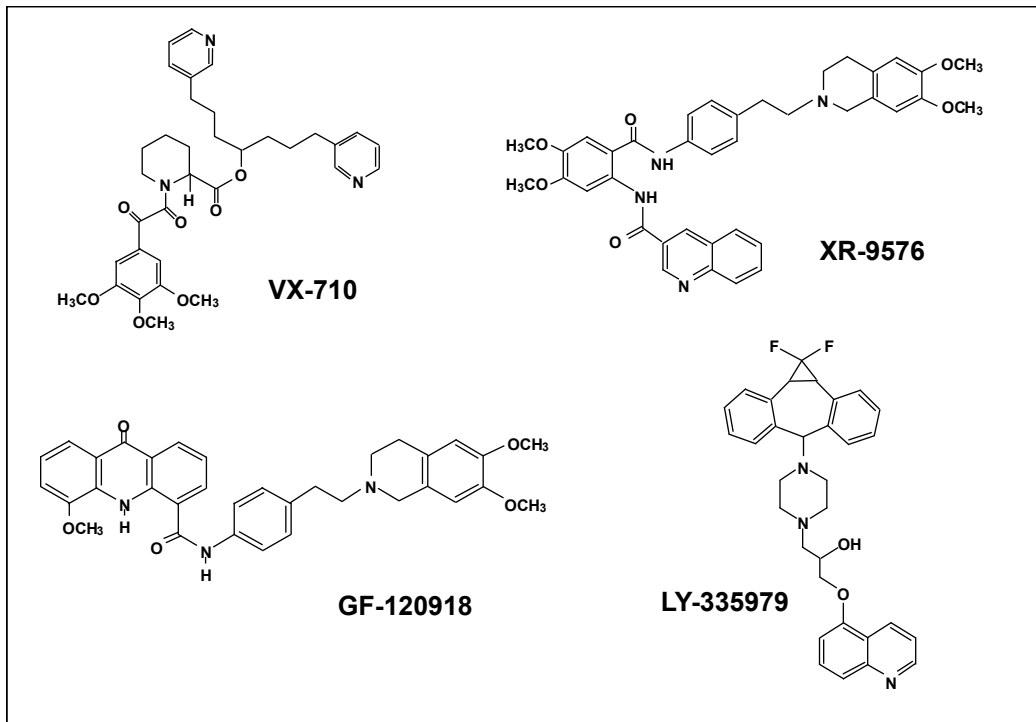
Molécules sélectionnées sur criblage à grande échelle

Molécules spécialement conçues
pour interagir avec la glycoprotéine P



Distances [Å]	
H ₁ + A ₁	4.5 ± 0.7
H ₂ + A ₁	5.0 ± 0.6
H ₁ + A ₂	7.4 ± 1.0
H ₂ + A ₂	2.7 ± 0.1
H ₁ + A ₀	7.4 ± 0.6
H ₂ + A ₀	5.0 ± 0.3
H ₁ + D _A	8.8 ± 0.3
H ₂ + D _A	6.9 ± 0.3
H ₁ + H ₂	6.5 ± 0.8
A ₁ + A ₂	6.6 ± 1.0
A ₁ + A ₀	5.6 ± 0.4
A ₁ + D _A	8.1 ± 0.6
A ₂ + D _A	9.1 ± 0.5
Plane angle [°]	
H ₁ /H ₂	88 ± 12

Biricodar (VX 710)
Élacridar (GF-120918)
Zosuquidar (LY-335979)
Tariquidar (XR-9576)



Modulation de la MDR

Bilan des essais cliniques

1. Le vérapamil a prouvé la validité du concept, et des répondeurs ont pu être recrutés parmi des patients clairement résistants (leucémies aiguës, myélomes, lymphomes non-Hodgkiniens) ;
2. Les cyclosporines et les quinolines ont également montré un intérêt potentiel dans les cancers hématologiques ;
3. Aucun résultat positif incontestable n'a été obtenu dans les tumeurs solides avec les modulateurs testés;
4. La toxicité d'organe de nombreux composés n'a pas permis leur évaluation en phase III.

Modulation de la MDR

Pourquoi ces échecs ?

- 1. La MDR n'est pas un mécanisme de résistance efficace dans les tumeurs solides (résistance multifactorielle) ;**
- 2. Les doses de modulateur n'ont pas été assez élevées ;**
- 3. Le schéma de l'association n'a pas été optimisé ;**
- 4. Le protocole des essais ne pouvait pas permettre d'aboutir à des conclusions nettes.**

Modulation de la MDR

Lignes de conduite pour les essais cliniques

- 1. Choisir la pathologie, l'anticancéreux et le modulateur sur des bases rationnelles issues d'études précliniques ;**
- 2. Utiliser l'anticancéreux à sa dose conventionnelle et augmenter progressivement la dose de modulateur ;**
- 3. Évaluer la pharmacocinétique de l'anticancéreux et du modulateur ;**
- 4. Sélectionner les patients dont la tumeur présente le phénotype MDR ;**
- 5. Documenter de façon irréfutable la résistance clinique de la tumeur à l'anticancéreux envisagé.**

Modulation de la MDR

Quelle est la situation en 2011 ?

La recherche de molécules totalement non-toxiques a freiné le développement de la recherche d'agents de réversion ;

Aucune molécule n'a fait l'objet d'une demande d'AMM ;

Les essais cliniques de réversion ont été abandonnés ;

L'arrivée des thérapies ciblées a réorienté les moyens vers la recherche de cibles plus pertinentes que la MDR.