

Tous semblables et tous différents ? Comment choisir dans la multitude des ITK ciblant le même récepteur ?

Jacques Robert

Institut Bergonié et Université Bordeaux Segalen, France

<j.robert@bordeaux.unicancer.fr>

Un peu de pharmaco-chimie pour le clinicien à partir d'un article des PNAS [1]

Nous disposons d'un large panel de petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase (ITK) du récepteur du VEGF, VEGF-R2 (KDR). Dans les cancers du rein, trois de ces molécules sont maintenant approuvées par les agences de réglementation (sunitinib, sorafénib, axitinib), une quatrième le sera prochainement (pazopanib) et plusieurs sont en développement (tivozanib, brivanib, linifanib, cediranib, etc.). Bien qu'agissant sur la même cible, elles ne possèdent pas les mêmes propriétés cliniques ni les mêmes effets indésirables et on peut se demander pourquoi. On peut répondre d'emblée qu'il s'agit d'effets « *off target* », du fait que la spécificité de chacune de ces molécules lui est propre et que des kinases diverses sont différemment ciblées par elles. Ce n'est que partiellement exact : seul le sunitinib est réellement un « *multitarget inhibitor* » (81 kinases), les autres n'ont d'action inhibitrice à des concentrations pertinentes que sur trois à cinq tyrosine kinases. Si la cible est essentiellement la même, tant pour l'efficacité clinique que pour le principal effet indésirable (hypertension artérielle), il faut admettre que des facteurs spécifiques de l'interaction entre le médicament et sa cible sont à l'œuvre pour expliquer ces différences. C'est le pharmaco-chimiste qui doit aborder cette question et rechercher, pour ces molécules, les caractéristiques physico-chimiques de l'interaction de ces molécules avec leur cible, en termes d'affinité, de sélectivité et de structure moléculaire, pour les comparer à ses propriétés pharmacologiques (cytotoxicité, efficacité, toxicité). C'est un tel travail que je voudrais présenter ici en essayant de rendre intelligible au clinicien le langage du pharmaco-chimiste, tout en n'étant moi-même ni l'un ni l'autre...

Les auteurs de cet article ont réalisé et cloné des constructions de la partie intracellulaire du VEGF-R2, comprenant ou non la zone juxta-membranaire (JM), et les ont exprimées, comme cela est classique en biologie moléculaire, dans des cellules d'insecte

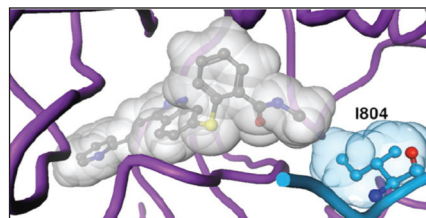


Figure 1. Représentation partielle de la structure cristalline du récepteur du VEGF au niveau de son site d'interaction avec l'axitinib. On voit clairement l'interaction hydrophobe entre l'ITK et le résidu isoleucine 804 du domaine juxtamembranaire du VEGF-R2. Les autres ITK étudiés par les auteurs, ayant des substituants plus volumineux, exercent un clash stérique à ce niveau.

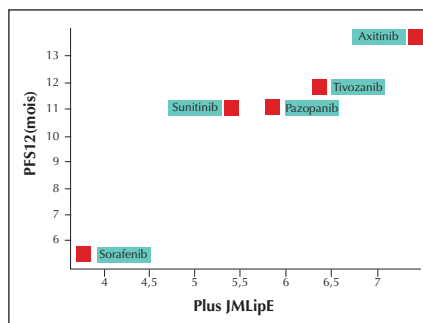


Figure 2. Relation entre le paramètre physico-chimique LipE évalué expérimentalement sur une construction contenant le domaine juxtamembranaire du VEGF-R2, et la survie sans progression de patients traités par un ITK dans le cadre des essais cliniques en première ligne dans les cancers du rein métastatiques recensés dans [2].

afin de les purifier ensuite. Ils ont pu alors évaluer l'affinité de divers ITK sur ces protéines recombinantes et calculer un paramètre, appelé LipE, tenant compte à la fois de cette affinité et de la lipophilie des molécules, afin de le comparer aux propriétés pharmacologiques des ITK. Un premier résultat important est que ce paramètre apparaît beaucoup plus pertinent lorsque l'affinité est évaluée sur les protéines contenant la zone JM que lorsqu'elle est évaluée, comme cela avait été déjà fait, sur les protéines

ne contenant pas la zone JM. La première leçon de ce travail est bien sûr destinée au concepteur et réalisateur de nouvelles molécules de l'immense domaine des ITK, car elle est valable, *a priori*, pour tous les récepteurs à activité tyrosine kinase et pourra servir à ceux qui recherchent des inhibiteurs d'EGFR, MET, RON, ROS, IGFR, FGFR, DDR, TIE ou autres RTK (60 au total...) : il faut prendre en compte le domaine juxtamembranaire pour obtenir des résultats pertinents. Grâce à la cristallisation des protéines recombinantes en présence d'inhibiteurs et à l'étude de diagrammes de diffraction des rayons X, ce résultat se comprend visuellement : le domaine JM interfère avec le domaine de liaison à l'inhibiteur (figure 1).

L'utilisateur de ces molécules peut y trouver également des informations intéressantes. Les auteurs mettent en évidence en effet une relation linéaire entre ce paramètre expérimental, simplement lié à l'affinité des ITK pour leur cible et à une propriété physico-chimique, avec les données pharmacologiques : cytotoxicité des molécules *in vitro* sur des cellules endothéliales ; mais surtout données cliniques obtenues à partir d'une revue systématique des essais réalisés dans les cancers du rein avec cinq ITK différents, en première ligne ou après échec de l'IL-2 [2], le paramètre clinique retenu étant la survie sans progression (figure 2). Ainsi est-il possible d'utiliser des données *in vitro*, bien étayées par une modélisation moléculaire, pour prédire (sans doute grossièrement) l'intérêt clinique d'une molécule... De quoi peut-être sélectionner les molécules que nous propose l'industrie pharmaceutique avant les essais cliniques, car les ITK sont maintenant si nombreux que nous n'aurons jamais assez de patients pour les évaluer tous !

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. McTigue M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 18281-9.
2. Coppin C, et al. *BJU Int* 2011 ; 108 : 1556-63.