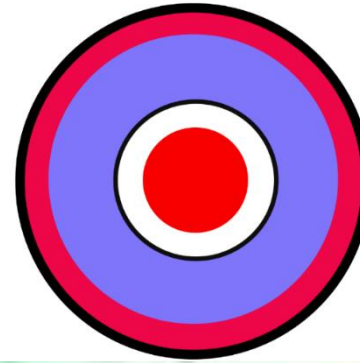


Thérapie



ciblée

Pr. A. HAMZE



Chap. 2.

Innovations thérapeutiques en
oncologie et dans les maladies
auto-immunes: Un exemple
illustratif des inhibiteurs des
kinases



Master I : 2023-2024, UEM-919

LES THÉRAPIES CIBLÉES

I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL

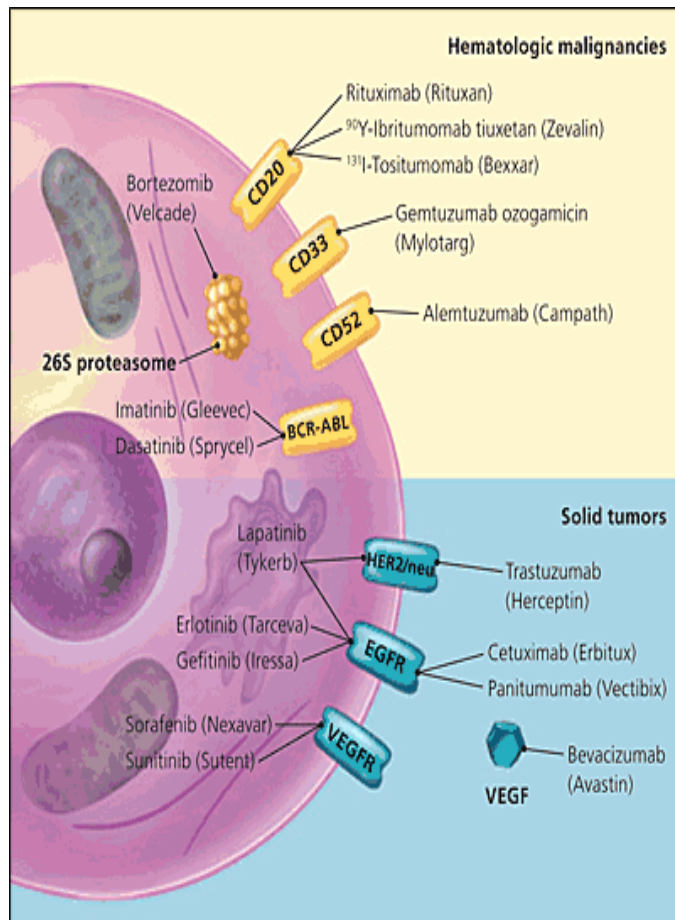
B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible

B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible

C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)



*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

Cancer I. GÉNÉRALITÉS

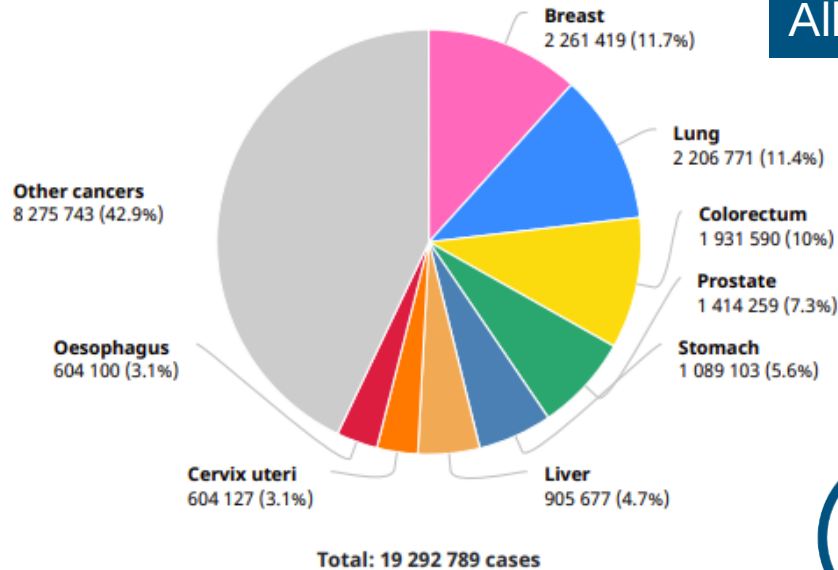


1. Cancer généralités



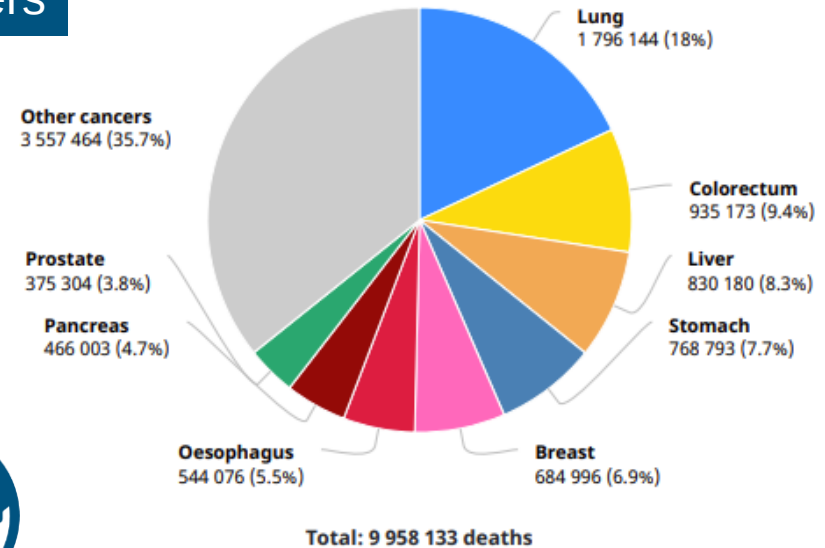
Nouveaux cas

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

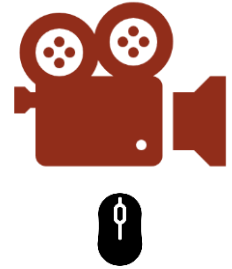


Mortalité

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



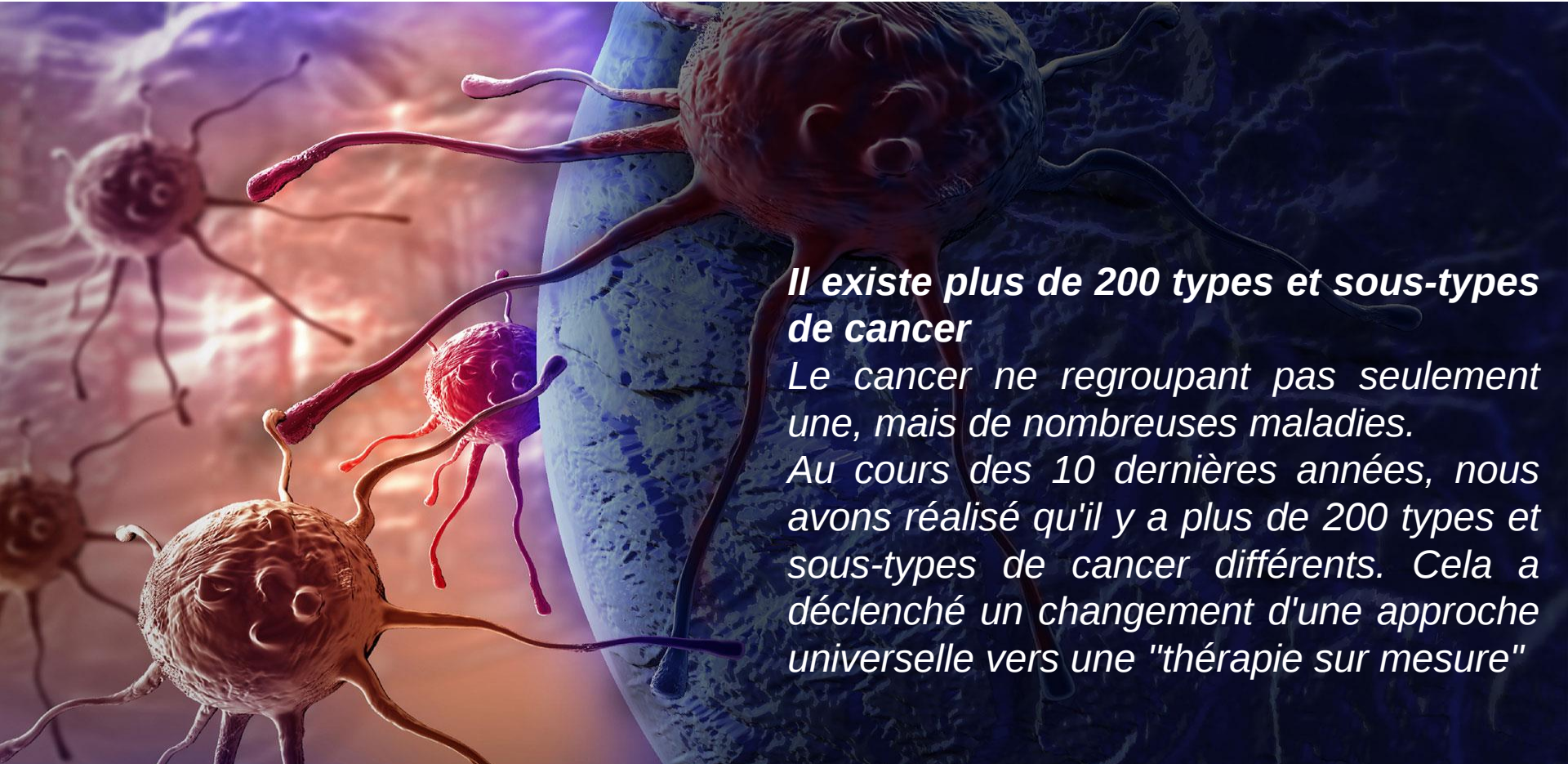
1. Cancer généralités



Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe.

C'est Hippocrate qui, le premier, compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau.

1. Cancer généralités

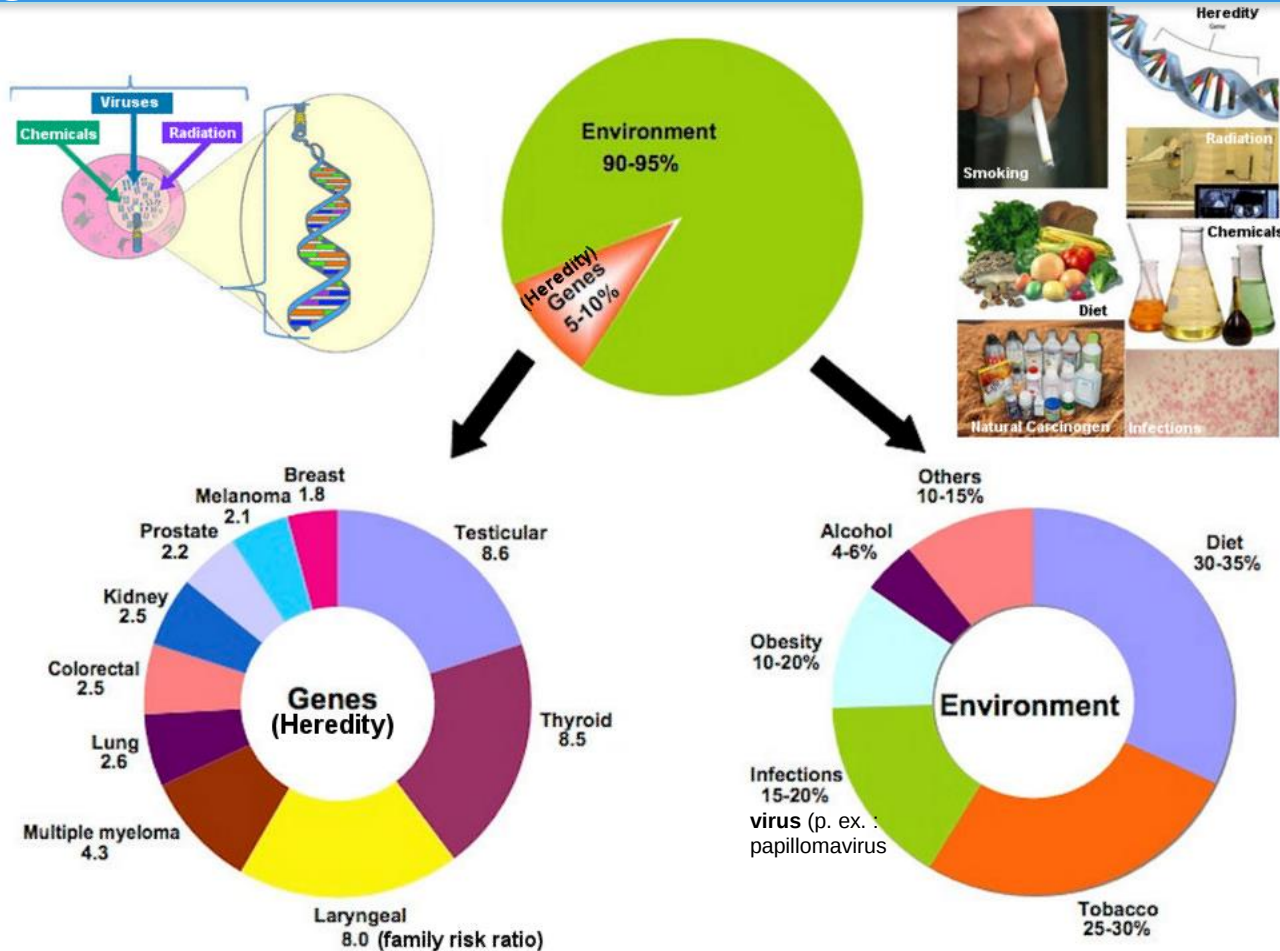


Il existe plus de 200 types et sous-types de cancer

Le cancer ne regroupant pas seulement une, mais de nombreuses maladies.

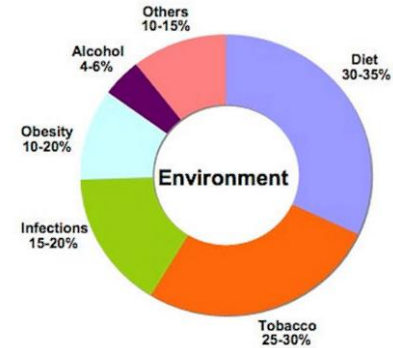
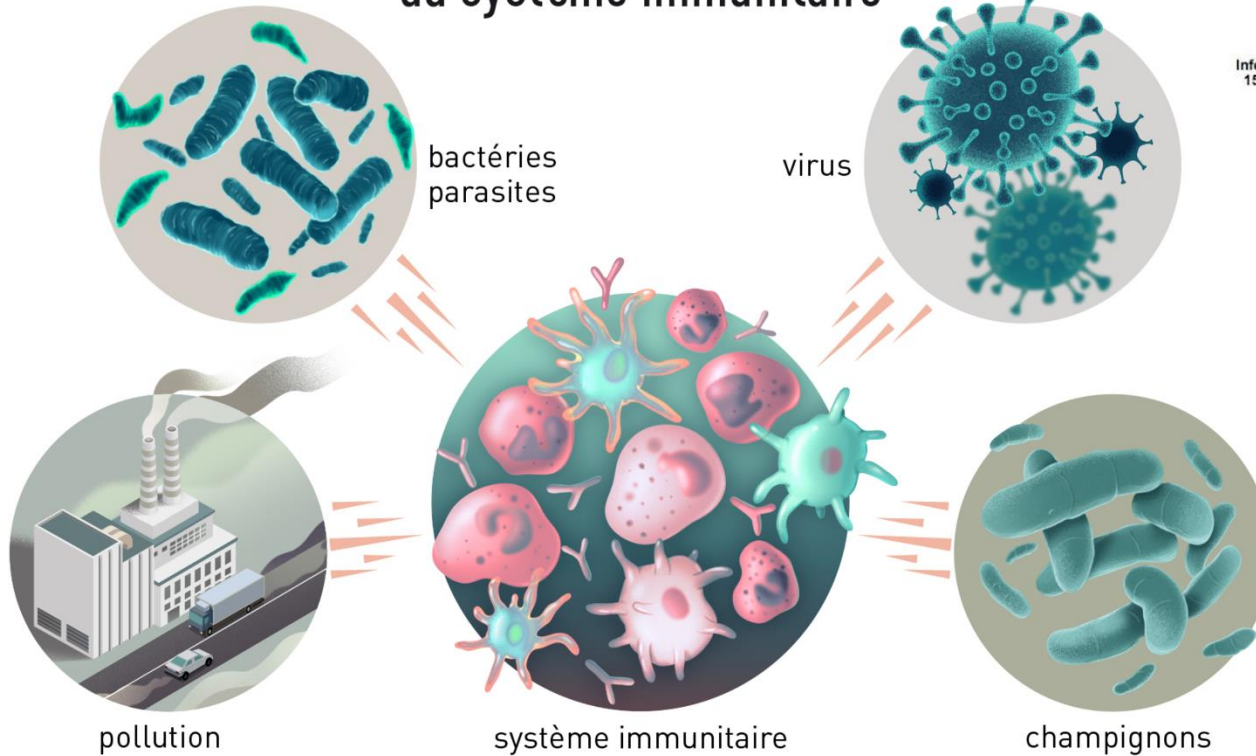
Au cours des 10 dernières années, nous avons réalisé qu'il y a plus de 200 types et sous-types de cancer différents. Cela a déclenché un changement d'une approche universelle vers une "thérapie sur mesure"

1. Cancer généralités



1. Cancer généralités

Les agressions extérieures du système immunitaire



Alcool

15 000

décès par cancer sont attribuables à
l'alcool chaque année en France.

- MÊME À FAIBLE DOSE, L'ALCOOL AUGMENTE LE RISQUE DE
CANCERS



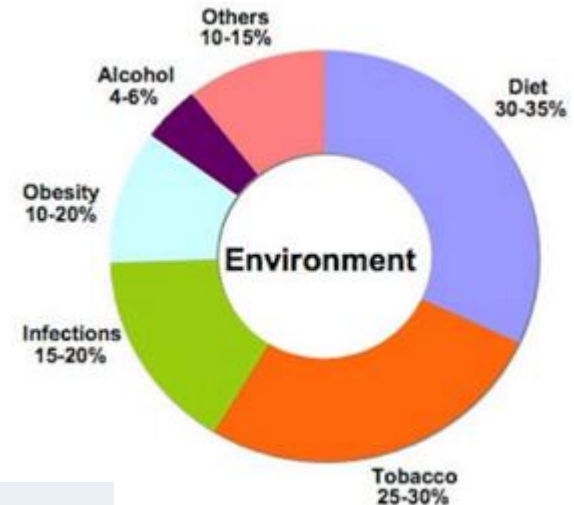
ALCOOL

+

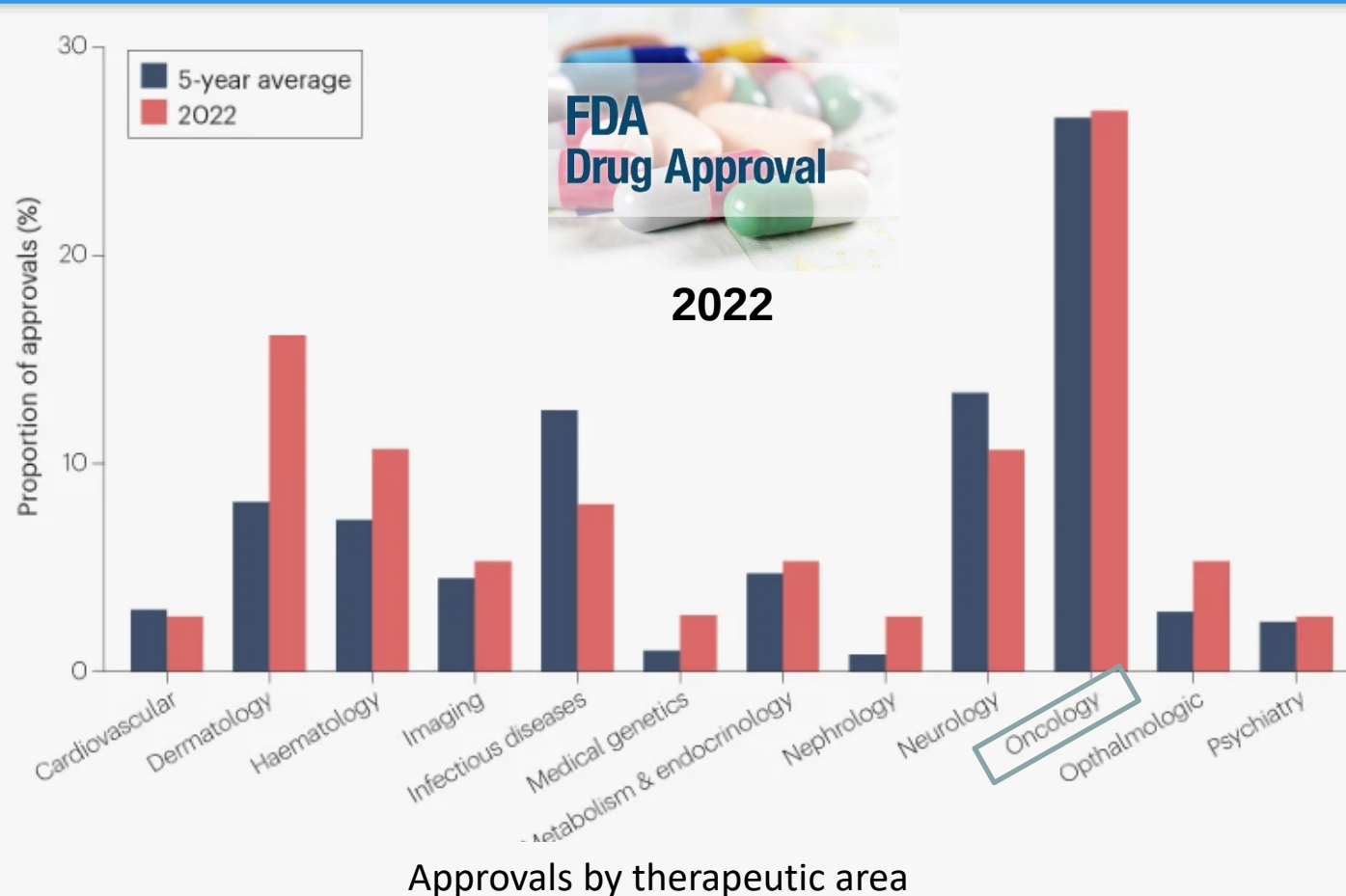


TABAC

= UN RISQUE ACCRU



Les stratégies en chimiothérapie antitumorale





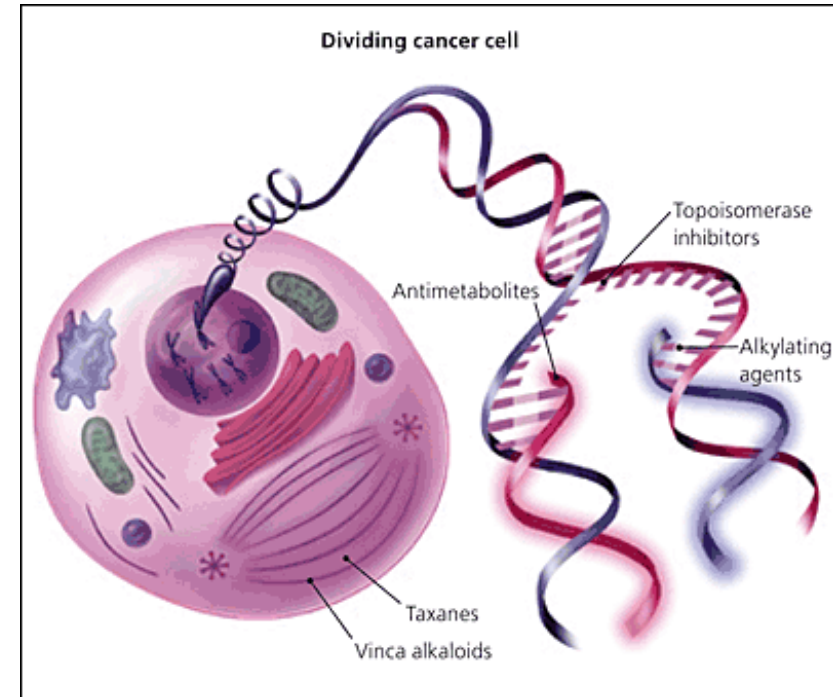
CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE :

« les agents cytotoxiques »

La chimiothérapie conventionnelle

Agents cytotoxiques

- Agents alkylants
- Anti-métabolites / Analogues Nucleosidique
- Inhibiteurs du système tubuline-microtubules ou « antimitotiques »
- Intercalants et inhibiteurs de topoismérase I et II.



La chimiothérapie conventionnelle

CANCER CHEMOTHERAPY

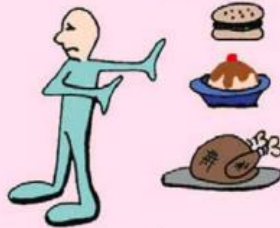
Adverse Reactions and Precautions



Bone marrow suppression



Nausea and vomiting



Anorexia



GI disturbances



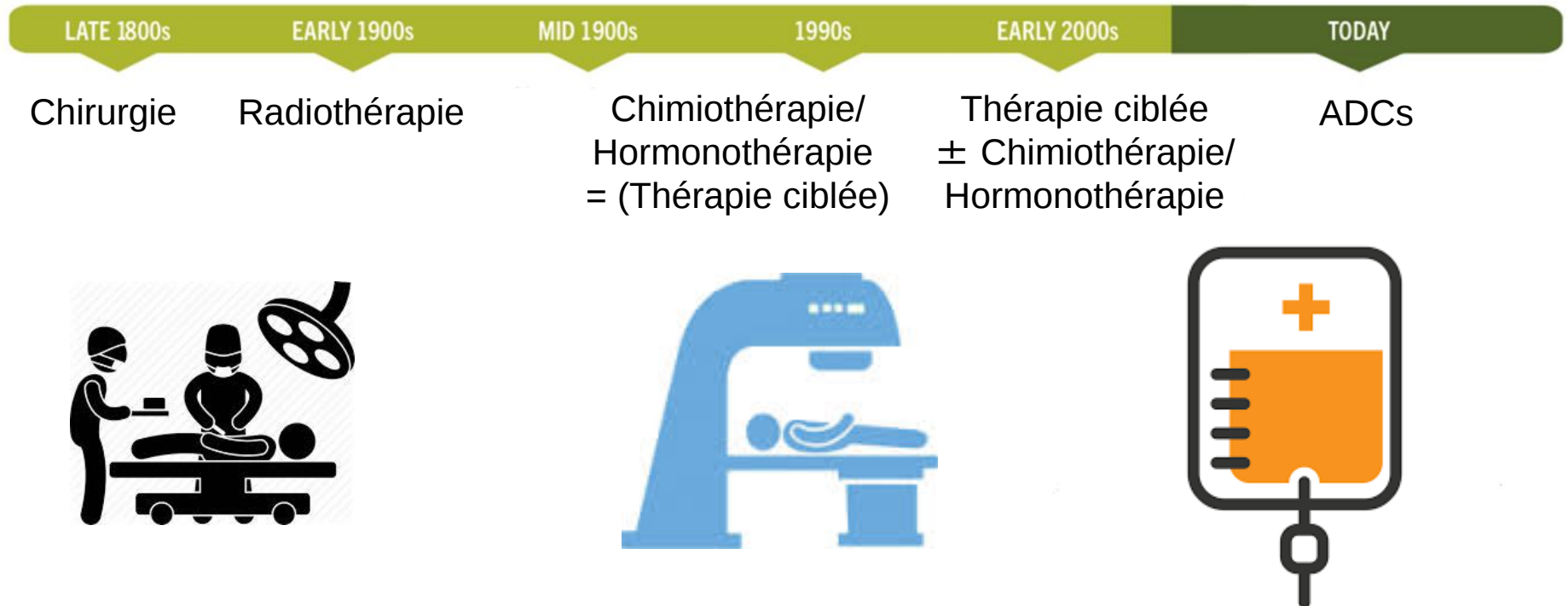
Alopecia



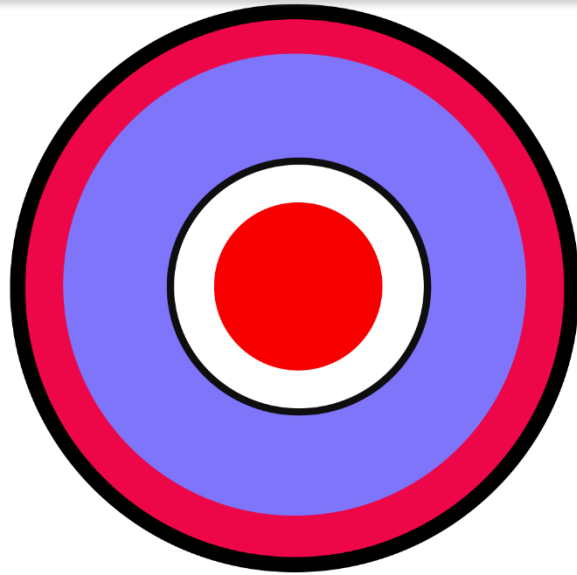
Avoid pregnancy

De la chimiothérapie conventionnelle vers la thérapie ciblée

ÉMERGENCE DES NOUVELLES POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT DU CANCER



THÉRAPIES CIBLÉES



Permet d'éviter les cellules normales et cibler directement les cellules cancéreuses

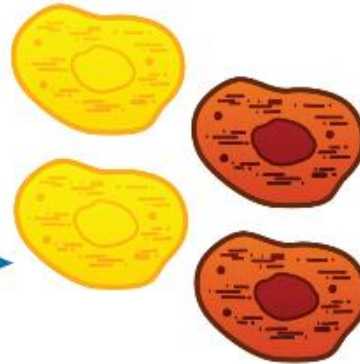
Cellules saines et cancéreuses



Candidat
médicament
(sélectif)

Traitement des cellules

Aucun effet off-target



Seules les cellules
cancéreuses
sont affectées

*L'état du patient
s'améliore*



LES THÉRAPIES CIBLÉES

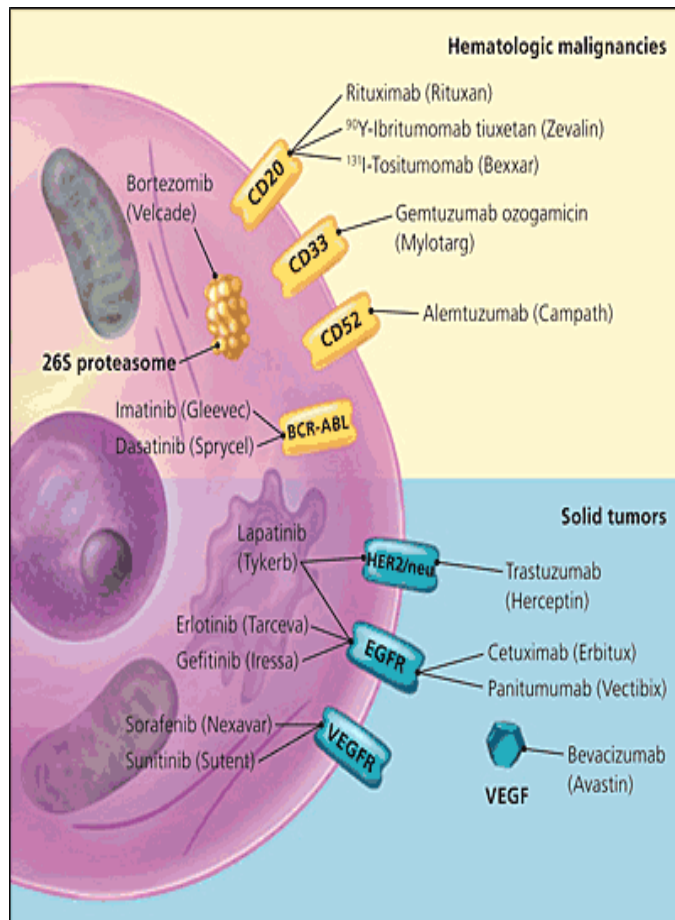
I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

- A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL
- B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

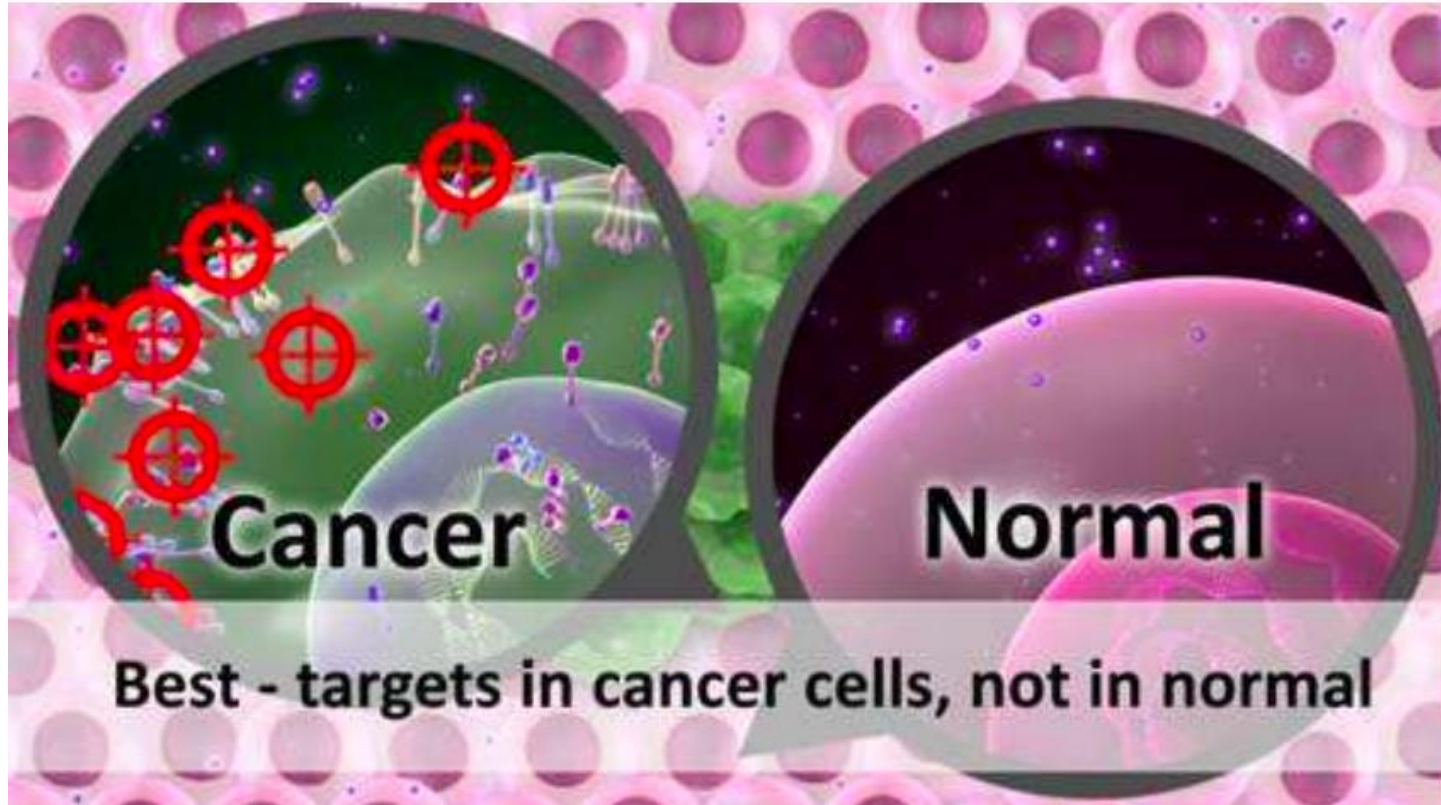
III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

- A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible
- B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible
- C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)



*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

THÉRAPIES CIBLÉES



Classification

Sur la base des acides aminés :

❖ Tyrosine kinases :

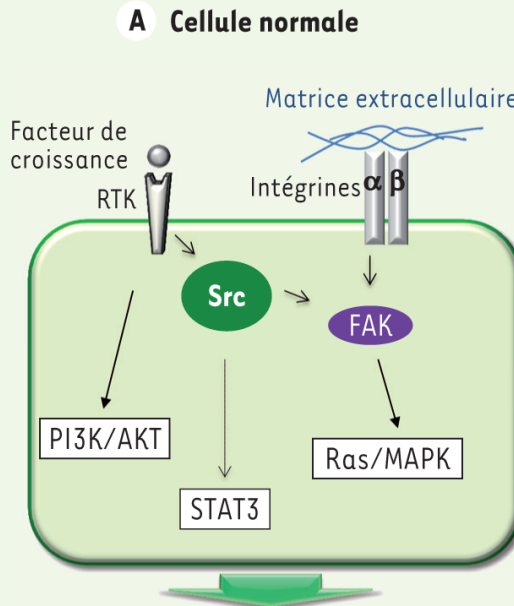
- **Récepteur** (EGFR, FGFR, PDGFR)
- **Non récepteur** (JAK, src, Abl, MAPK)

❖ Serine thréonine

- PKC, Plk, Rho Kinases

Protéines Kinases

A. Signalisations régulées par Src en réponse à l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) et des intégrines dans les cellules normales.

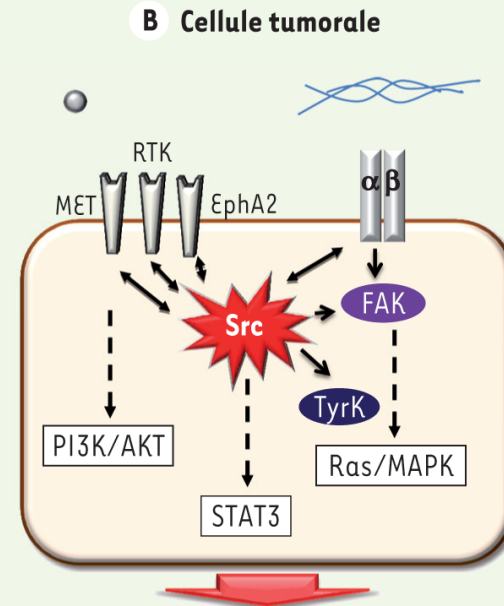


Réponses cellulaires

Prolifération/différenciation
Motilité
Adhésion



B. Signalisations induites par la **dérégulation de Src** dans les cellules tumorales.

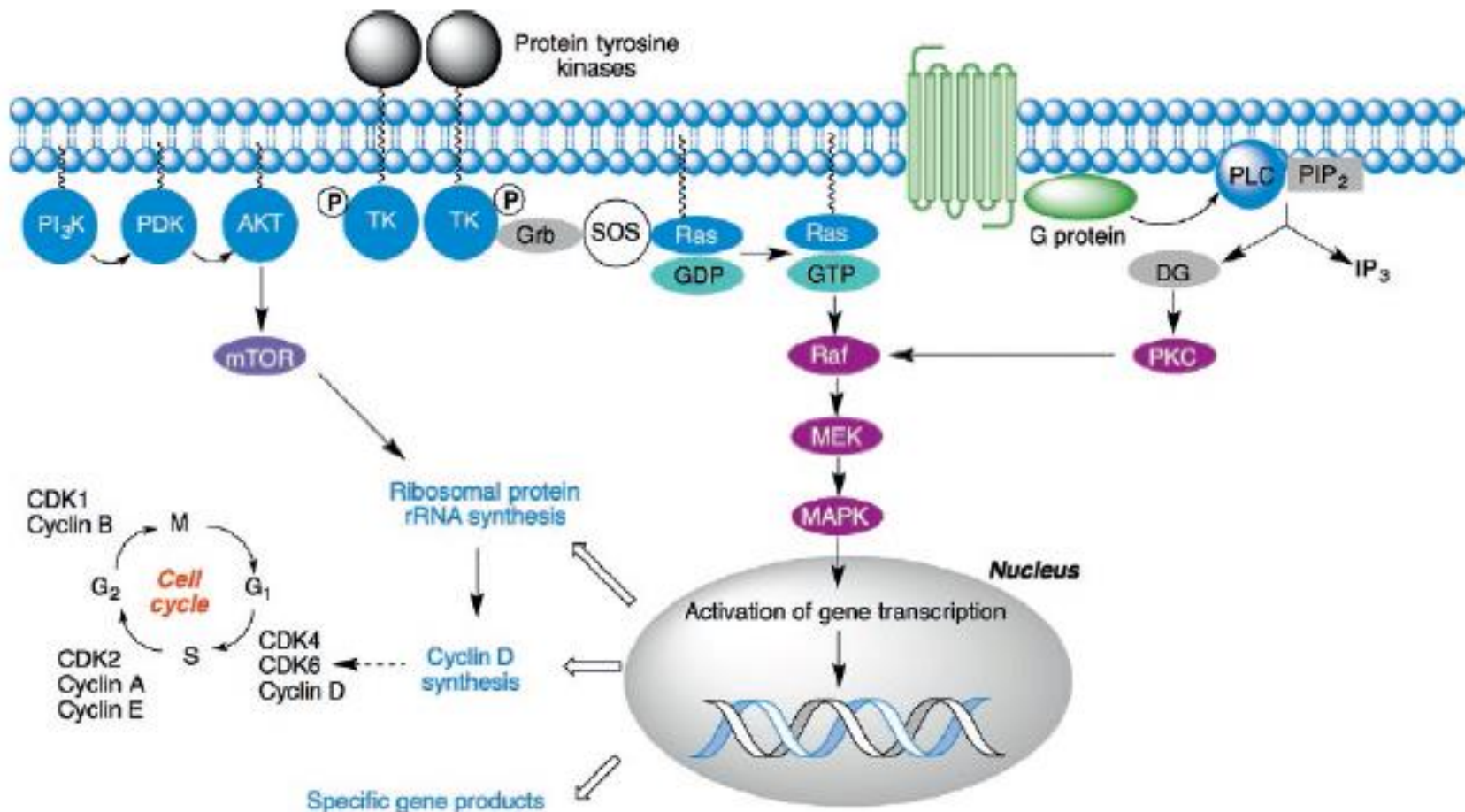


Signalisation tumorale

Prolifération/survie
Invasion
Angiogenèse



Quelques voies de signalisation liées aux kinases.



Kinome humain

Kinase Description

AGC Containing PKA, PKG, PKC families

CAMK Calcium/calmodulin-dependent protein kinase

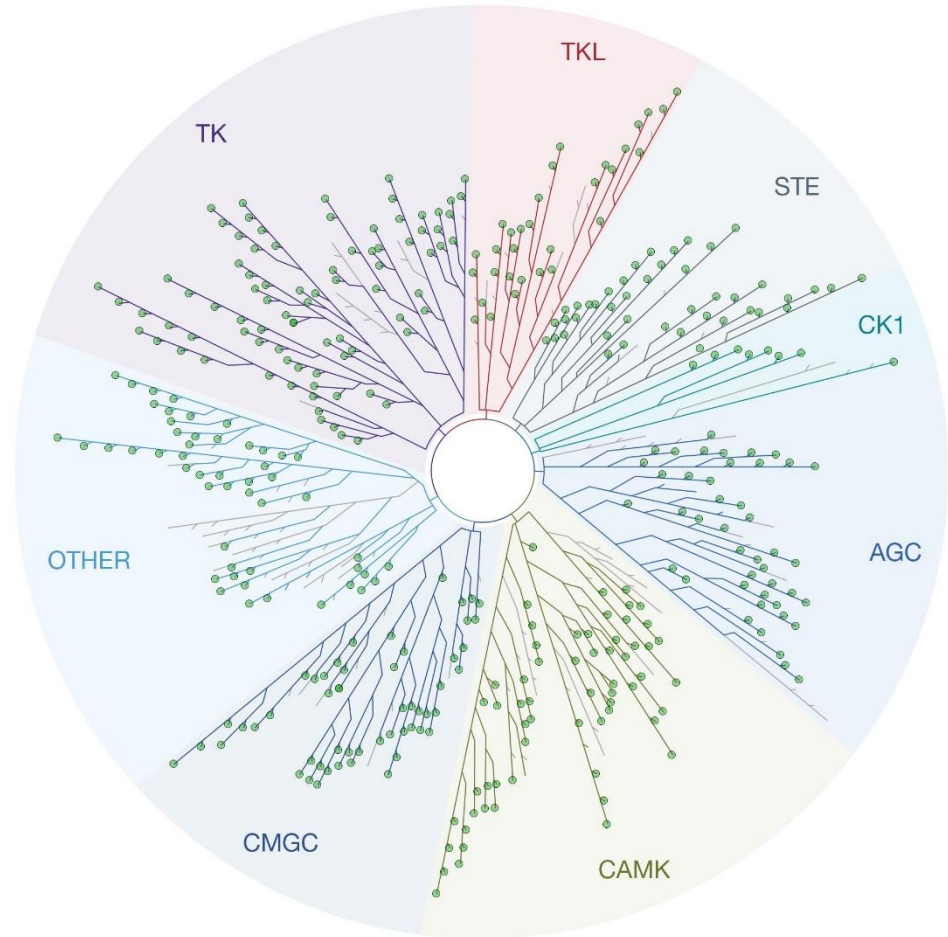
CK1 Casein kinase 1

CMGC Containing CDK, MAPK, GSK3, CLK families

STE Homologs of yeast Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20 kinases

TK Tyrosine kinase

TKL Tyrosine kinase-like





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

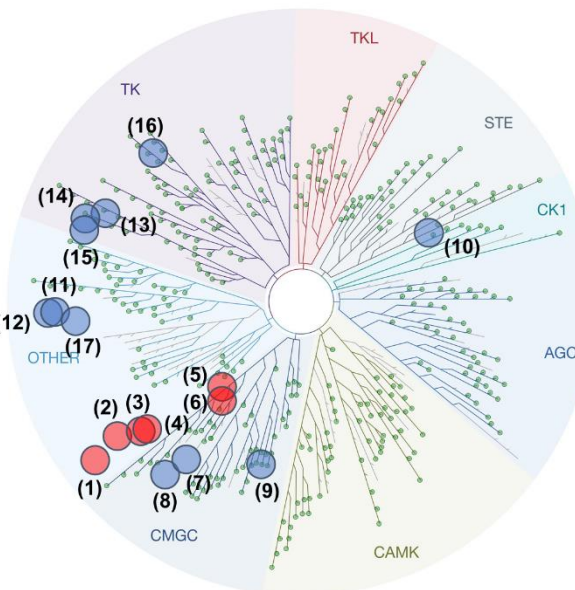
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>



Research paper

Identification of a new series of flavopiridol-like structures as kinase inhibitors with high cytotoxic potency

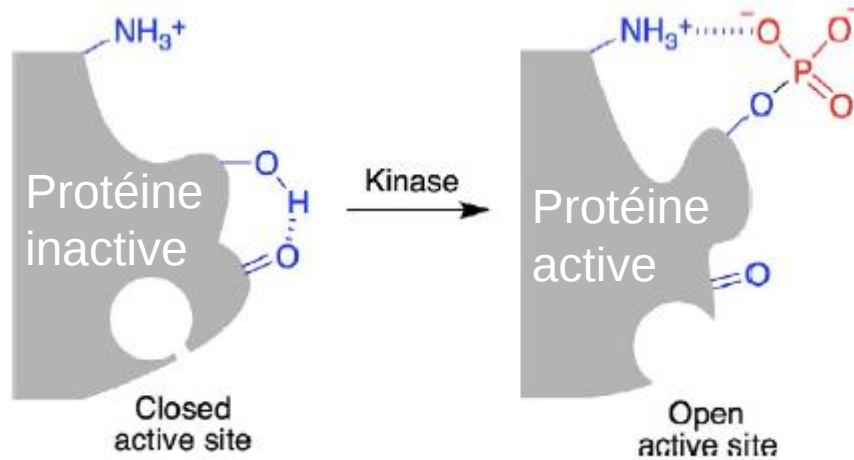
Nada Ibrahim^a, Pascal Bonnet^b, Jean-Daniel Brion^a, Jean-François Peyrat^a,
Jerome Bignon^c, Helene Levaïque^c, Béatrice Josselin^{d,e}, Thomas Robert^{d,e}, Pierre Colas^d,
Stéphane Bach^{d,e}, Samir Messaoudi^a, Mouad Alami^{a,*}, Abdallah Hamze^{a,*}



1. CDK2/CyclinA (CMGC)
2. CDK5/p25 (CMGC)
3. CDK9/CyclinT (CMGC)
4. CDK10/CyclinM (CMGC)
5. GSK3 α (CMGC)
6. GSK3 β (CMGC)
7. CLK1 (CMGC)
8. DYRK1A (CMGC)
9. PIM1 (CAMK)
10. CK1 ϵ (CK1)
11. NEK6 (Other)
12. NEK7 (Other)
13. ABL1 (TK)
14. EGFR (TK)
15. VEGFR-2 (TK)
16. JAK3 (TK)
17. Haspin (Other)

Tyrosine kinases (TK)

Nombreux cancers → surexpression de TKs

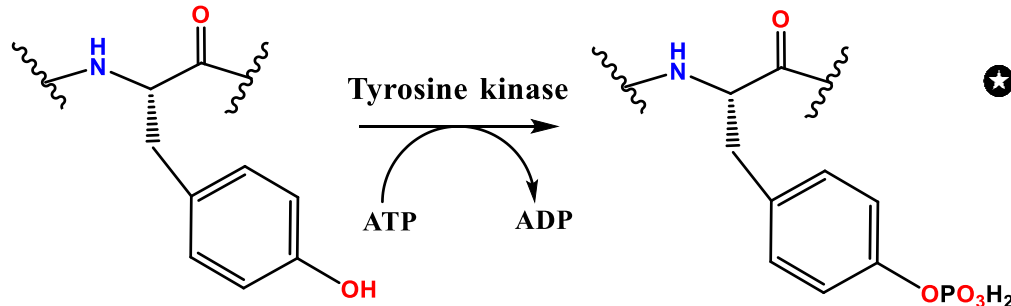


★ Les tyrosine kinases sont des médiateurs importants de la cascade de signalisation, → rôles clés dans la croissance, la différenciation, le métabolisme et l'apoptose.

★ Une TK est une enzyme qui peut transférer un **groupe phosphate** de l'**ATP** vers une **protéine dans une cellule**. Il fonctionne comme un interrupteur «**marche**» ou «**arrêt**» dans de nombreuses fonctions cellulaires.

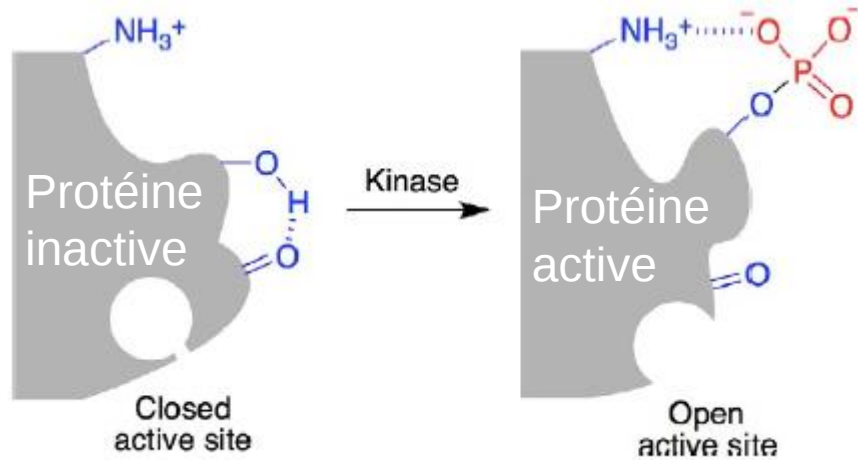
★ Les TK sont impliquées dans plusieurs étapes du développement et de la progression néoplasiques.

TKs → phosphorylation de l'OH phénolique d'un Tyr.

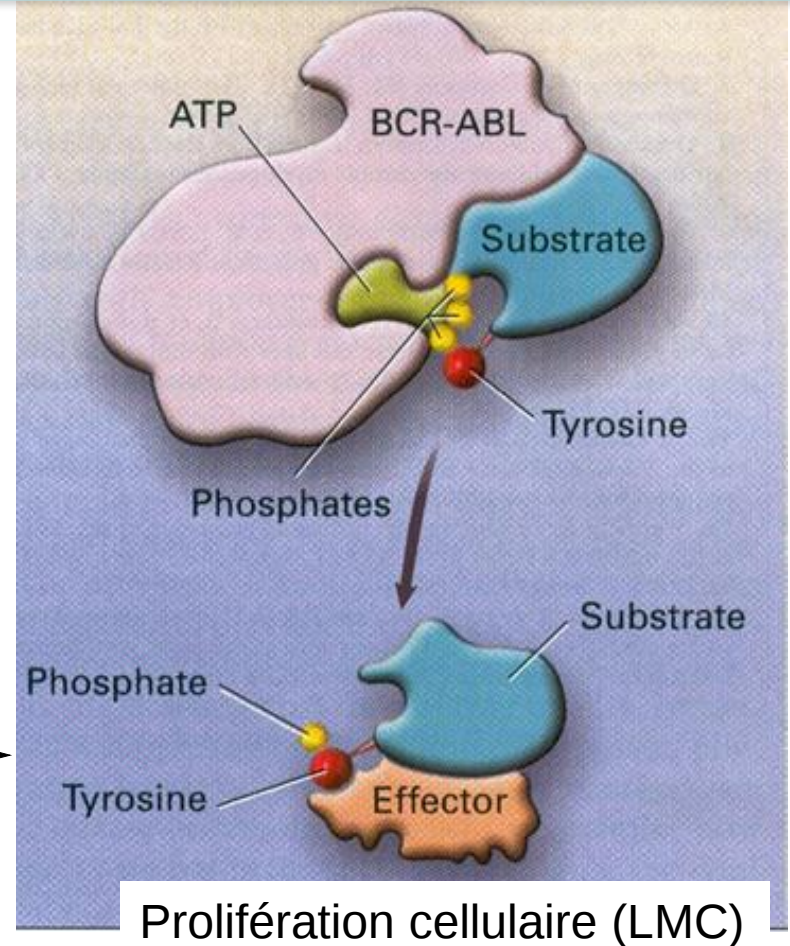
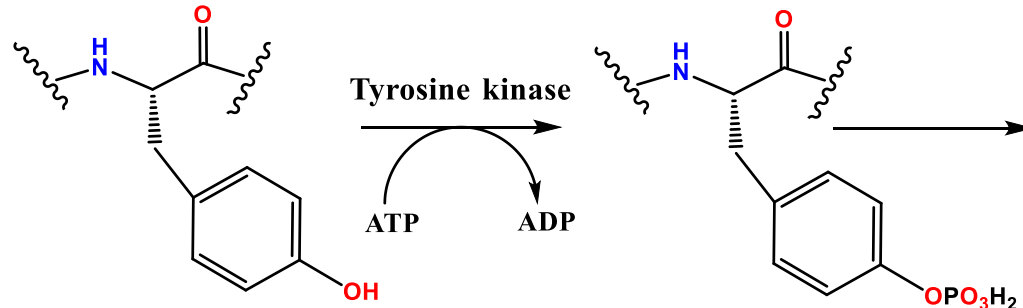


Tyrosine kinases (TK) et cancer

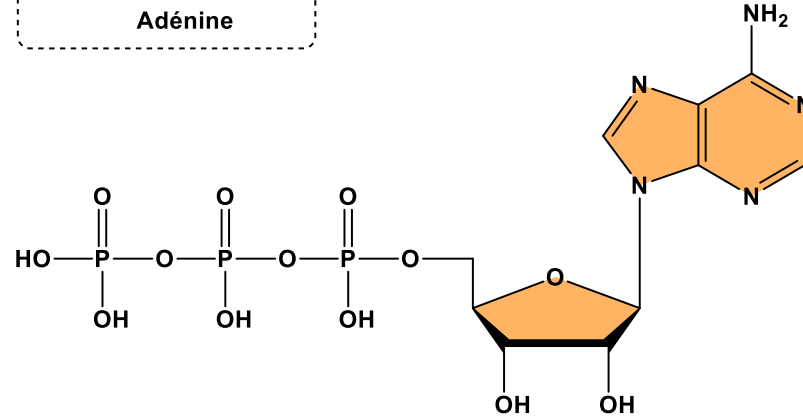
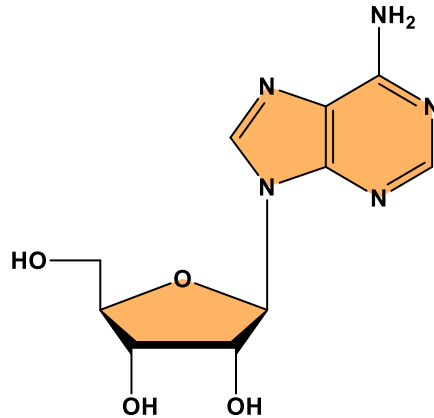
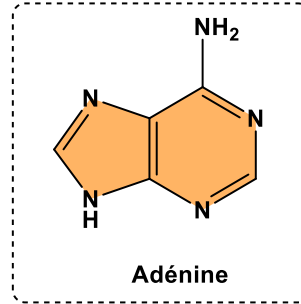
Nombreux cancers → surexpression de TKs



TKs → phosphorylation de l'OH phénolique d'un Tyr.



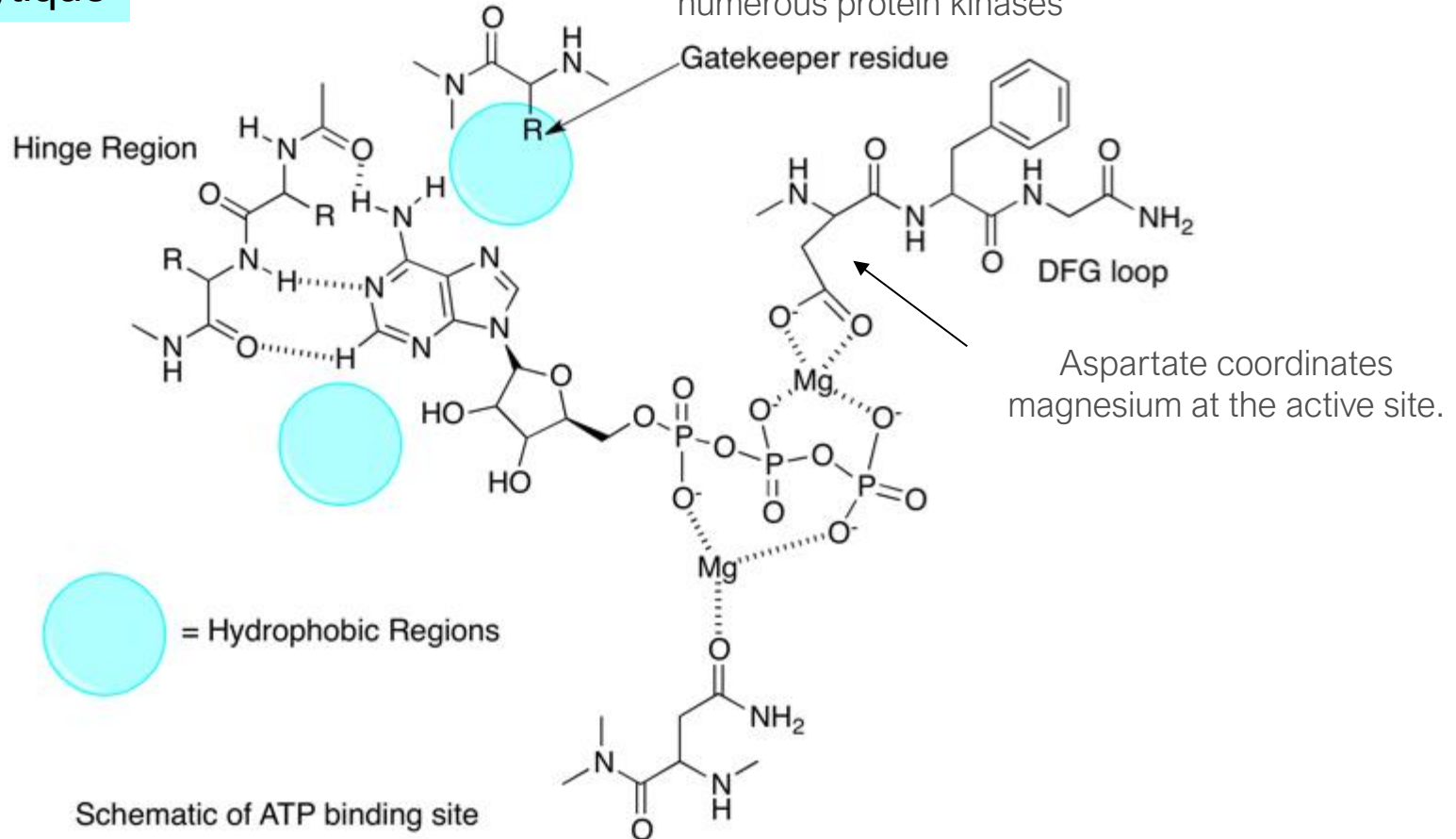
Adénine, adénosine et ATP



Tyrosine kinases (TK) site de fixation de l'ATP

TK: Site catalytique

Play a role in influencing the sensitivity of inhibitors in numerous protein kinases



Tyrosine kinases (TK) : Principales cibles thérapeutiques

Les ITK ciblent spécifiquement différents types de TK parmi lesquelles :



Les TK Bcr-Abl que l'on retrouve dans certaines **leucémies** (leucémie myéloïdes chroniques et **leucémies aiguës** lymphoblastiques)



Les TK des récepteurs à l'Human Epidermal growth factor (HEGFR) que l'on retrouve dans de nombreux cancers notamment du **sein**, des **poumons**, des **ovaires** et des **reins**, du **colon**, **ORL**...



Les TK des récepteurs vascular endothelial growth factor (VEGFR) qui agissent sur l'**angiogenèse**



Les TK du Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) qui est impliqué dans la **croissance**, la **différenciation** et la **prolifération cellulaire**.

Certains ITK sont capables de jouer sur différents tableaux (multi-cibles) permettant ainsi de bloquer différentes voies du processus d'oncogenèse (bloquant par exemple la voie liée aux récepteurs HEGFR ou VEGFR).

III. Inhibiteurs des protéines Tyrosine Kinase Non Récepteurs (NRTKi)

Contrairement aux récepteurs de protéines tyrosine kinases (RTK), le sous-groupe des tyrosine kinases, les protéines tyrosine kinases non récepteurs sont des enzymes cytoplasmiques.

A. NRTKi ciblant la protéine BCR-ABL

B. NRTKi ciblant la protéine Bruton's (BTK)

C. NRTKi ciblant la protéine Src

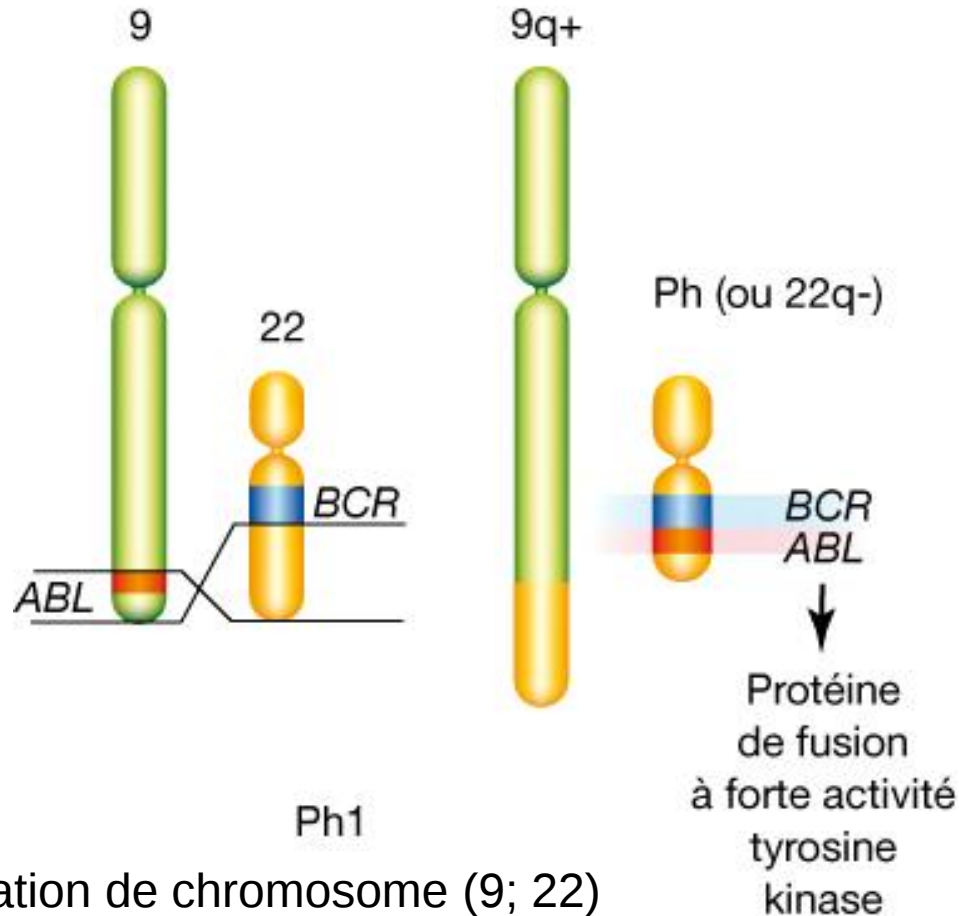
D. NRTKi ciblant la protéine Janus (JAK)



**LES INHIBITEURS DES VOIES
DE LA SIGNALISATION TUMORALE :**

... Première découverte

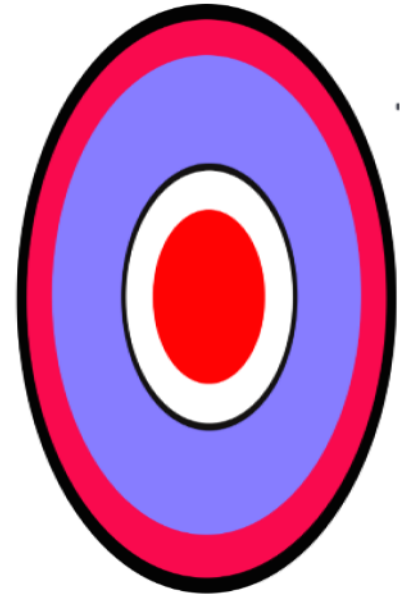
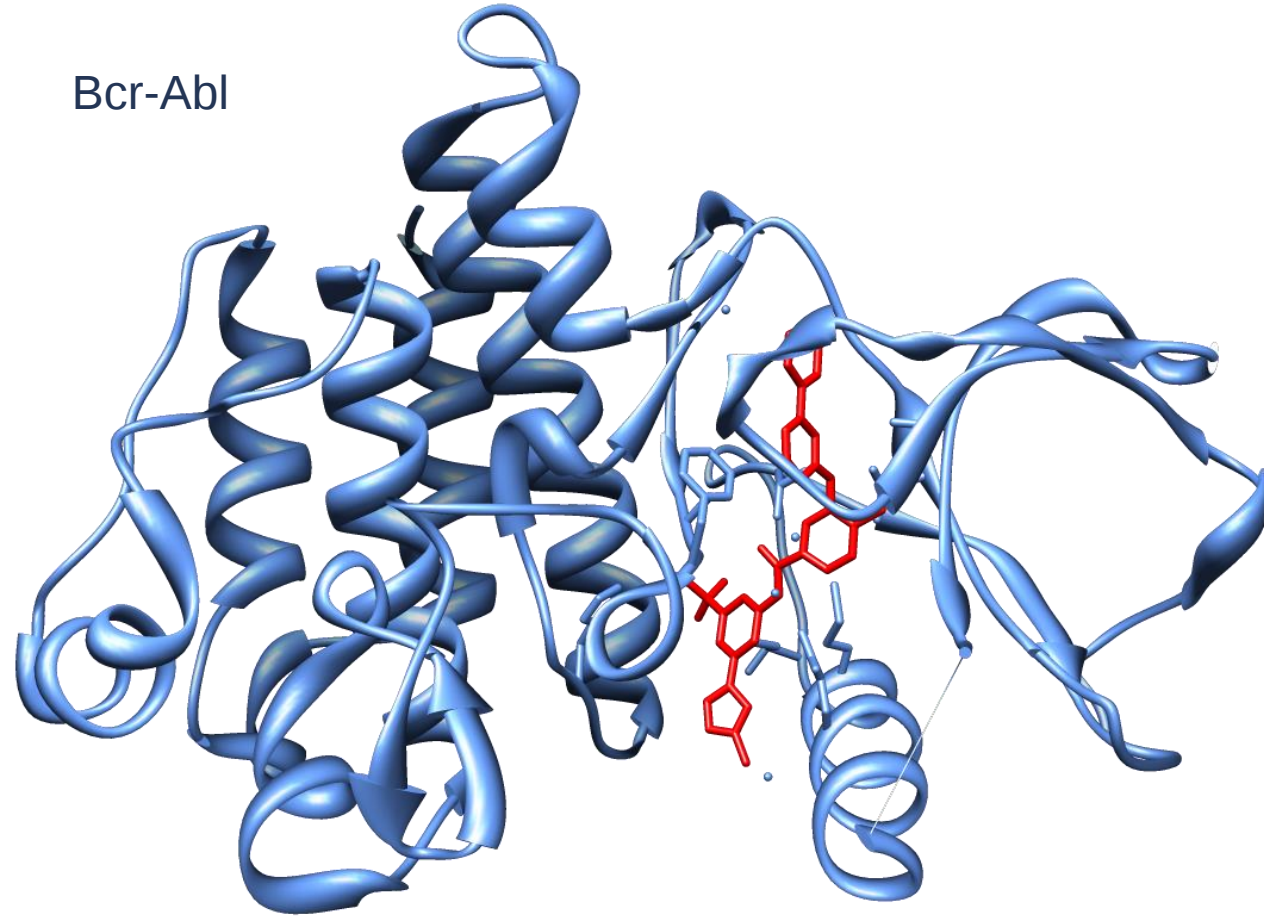
Translocation de chromosome (9; 22) / Protéine Bcr-Abl oncogène



Translocation de chromosome (9; 22)

Bcr-Abl : cible pour la conception des médicaments

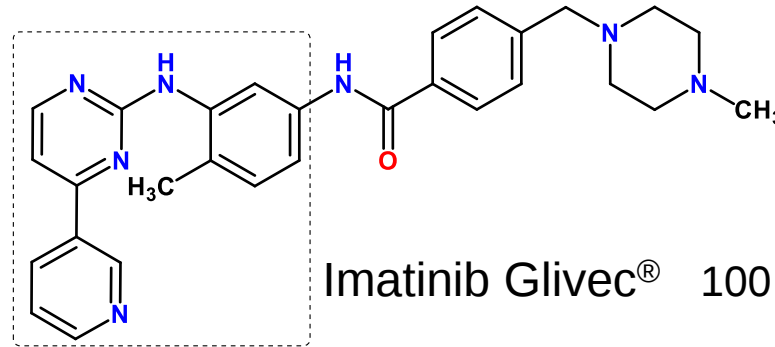
Bcr-Abl



1.1. Inhibiteurs de 1^{ère} G :

Le chef de file : imatinib Glivec[®]

- **premier antitumoral (inhibiteur de TK) non cytotoxique contre la LMC, AMM 2001**
- découvert à la suite des observations des effets inhibiteurs de kinases dans la série des (2-phénylamino)pyrimidines.

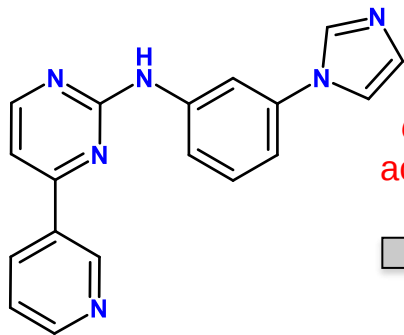


Imatinib Glivec[®] 100 et 400 mg cp pellic

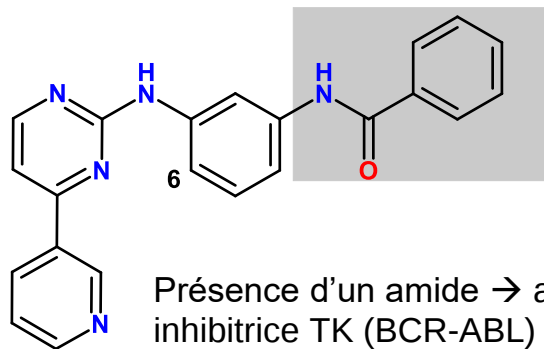
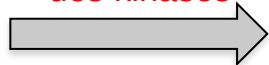


- **inhibiteur spécifique ATP compétitif**
 - actif par VO

Découverte et optimisation PK de l'imatinib



Optimisation:
activité inhibitrice
des kinases



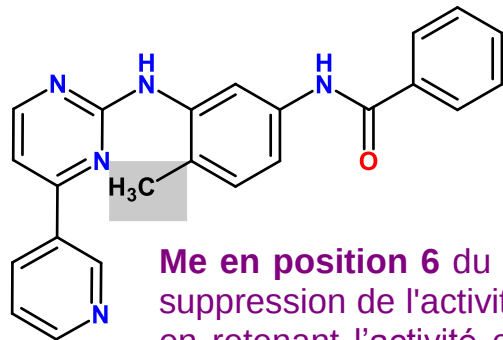
Présence d'un amide → activité duale
inhibitrice TK (BCR-ABL) et PKC.

**Restriction
conformationnelle**



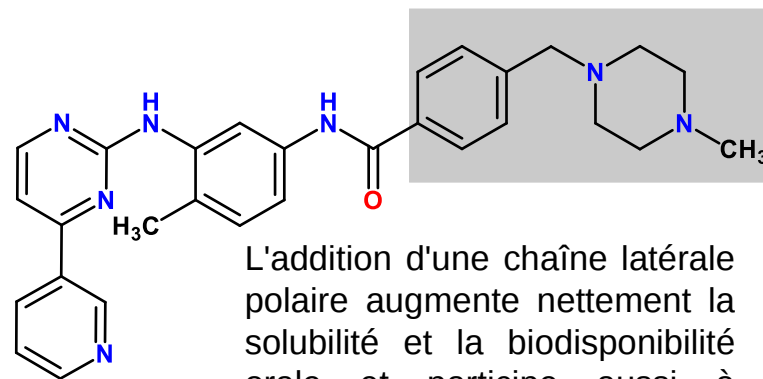
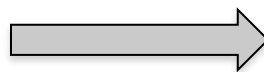
Série des (phénylamino)pyrimidines

HTS : inhibition de protéine kinase C (PKC)



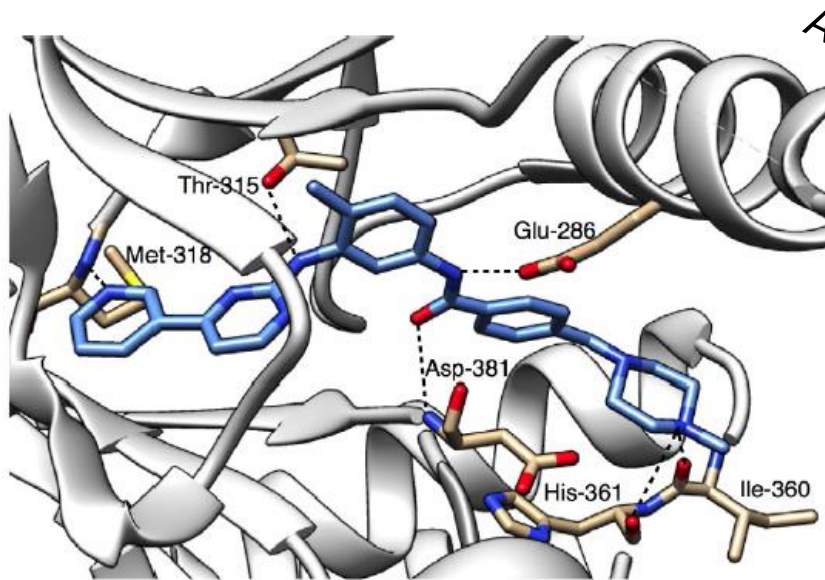
Me en position 6 du cycle diaminophényle →
suppression de l'activité inhibitrice de PKC tout
en retenant l'activité contre TK (augmentation
de la sélectivité)
spécificité TK/PKC +++

**Amélioration des
propriétés ADME**

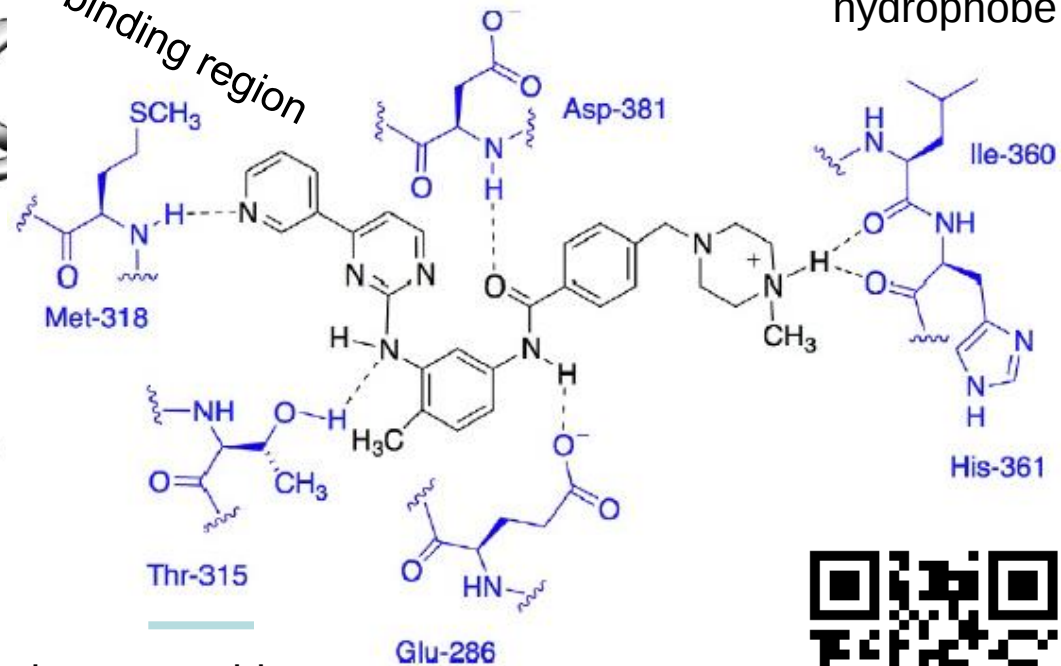


L'addition d'une chaîne latérale
polaire augmente nettement la
solubilité et la biodisponibilité
orale et participe aussi à
l'interaction avec le site actif de
l'enzyme.

Interaction de l'imatinib avec Bcr-Abl TK



ATP binding region

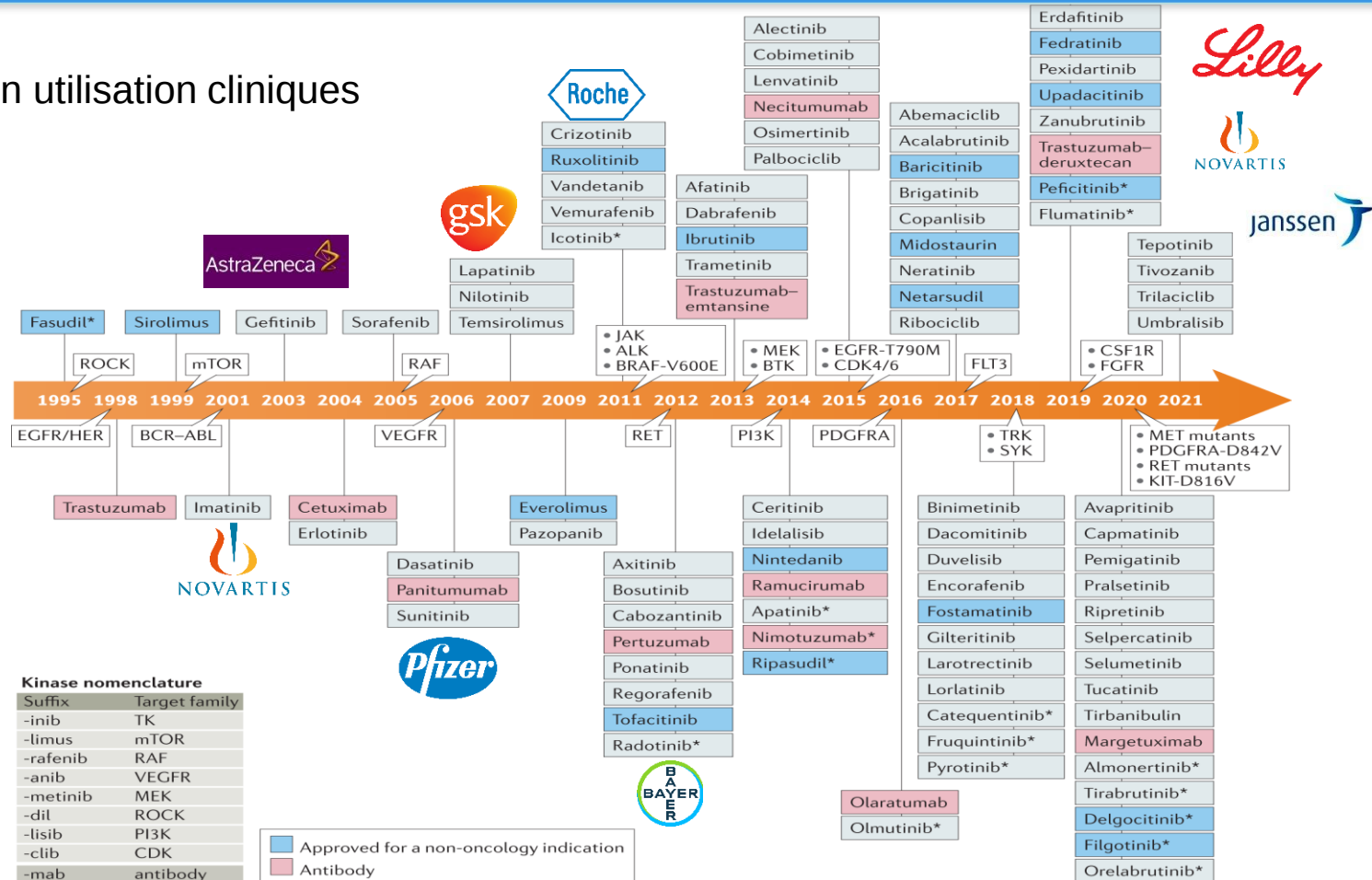


Gatekeeper residue



Approved TKI

En 2023,
> 80 ITK en utilisation cliniques



Trends in kinase drug discovery: targets, indications and inhibitor design. Nat Rev Drug Discov (2021).

Clinically validated kinase targets

BCR-Abl - fusion kinase in some cancers; NRTK; activates numerous pathways

cKit - RTK; activates numerous MAP-Kinase pathways

EGFR - epidermal growth factor receptor; also ErbB1; RTK

VEGFR - vascular endothelial growth factor receptor; RTK

PDGFR - platelet derived growth factor receptor; RTK

ErbB - (also called HER) other RTK's important in regulating growth

ALK - anaplastic lymphoma kinase; NRTK

B-raf - Ser/Thr kinase; MAP/ERK pathway

JAK - Janus kinase; NRTK; part of JAK-STAT pathway

BTK - Bruton's tyrosine kinase; important in B-cell development

MET - cMET or HGFR; RTK; activates numerous pathways

CDK - cyclin-dependent kinase; Ser/Thr kinase; help regulate cell cycle

Rho - also ROCK; Ser/Thr kinase; associated with degenerative diseases

TRK - tropomyosin receptor kinase; RTK; activates MAP and PI3 pathways

Syk - spleen tyrosine kinase; NRTK

Flt3 - also CD135; RTK; one of most frequently mutated genes in AML

PI3K - phosphoinositol 3 kinase; lipid kinase; PI3 involved in diverse signaling

FKBP/mTor - mammalian target of rapamycin; Ser/Thr kinase; FKBP

association necessary for activity

Inhibiteurs TKI et biomarqueurs du cancer



Biomarqueurs du cancer

Retrouvez ci-dessous les marqueurs tumoraux et les trait

CPNPC

ALK

BRAF V600

EGFR

PD-L1

ROS1

Côlorectal

EGFR

Gastrique

HER2

LAL (h)

BCR-ABL Philadelphia Chromosome+

BCR-ABL, Philadelphia Chromosome+

Les traitements associés à ce Biomarqueur

[Imatinib](#) [Dasatinib](#) [Ponatinib](#) [Dasatinib](#) [Dasatinib](#) [Imatinib](#)

Imatinib

Est indiqué dans le traitement : des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie ; des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie. [Plus d'informations sur : Imatinib](#)

Dasatinib

Est indiqué chez des patients adultes atteints de : leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur. Est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de : LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. [Plus d'informations sur : Dasatinib](#)

Inhibiteurs TKI et biomarqueurs du cancer



Biomarqueurs du cancer

Retrouvez ci-dessous les marqueurs tumoraux et les trait

CPNPC

ALK

BRAF V600

EGFR

PD-L1

ROS1

Côlorectal

EGFR

Gastrique

HER2

LAL (h)

BCR-ABL, Philadelphia Chromosome+

ALK

Les traitements associés à ce Biomarqueur

[Crizotinib](#) [Brigatinib](#) [Ceritinib](#) [Alectinib](#) [Lorlatinib](#)

Crizotinib

Est indiqué en monothérapie : En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. [Plus d'informations sur :](#)

[Crizotinib](#)

Brigatinib

est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ ; est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé ALK-positif et prétraités par [crizotinib](#). [Plus d'informations sur :](#) [Brigatinib](#)

3.1. Imatinib : mécanisme d'action

➤ puissant inhibiteur de TPK :

en particulier les protéines kinases : (protéine BCR- ABL Abelson), dites **protéines leucémogènes** car surexprimées dans les leucémies, mais,

également inhibiteur d'autres protéines kinases impliquées dans la signalisation et le trafic cellulaires : R-PDGF et R-C- kit, impliquées **dans une forme rare de c. gastrique**.

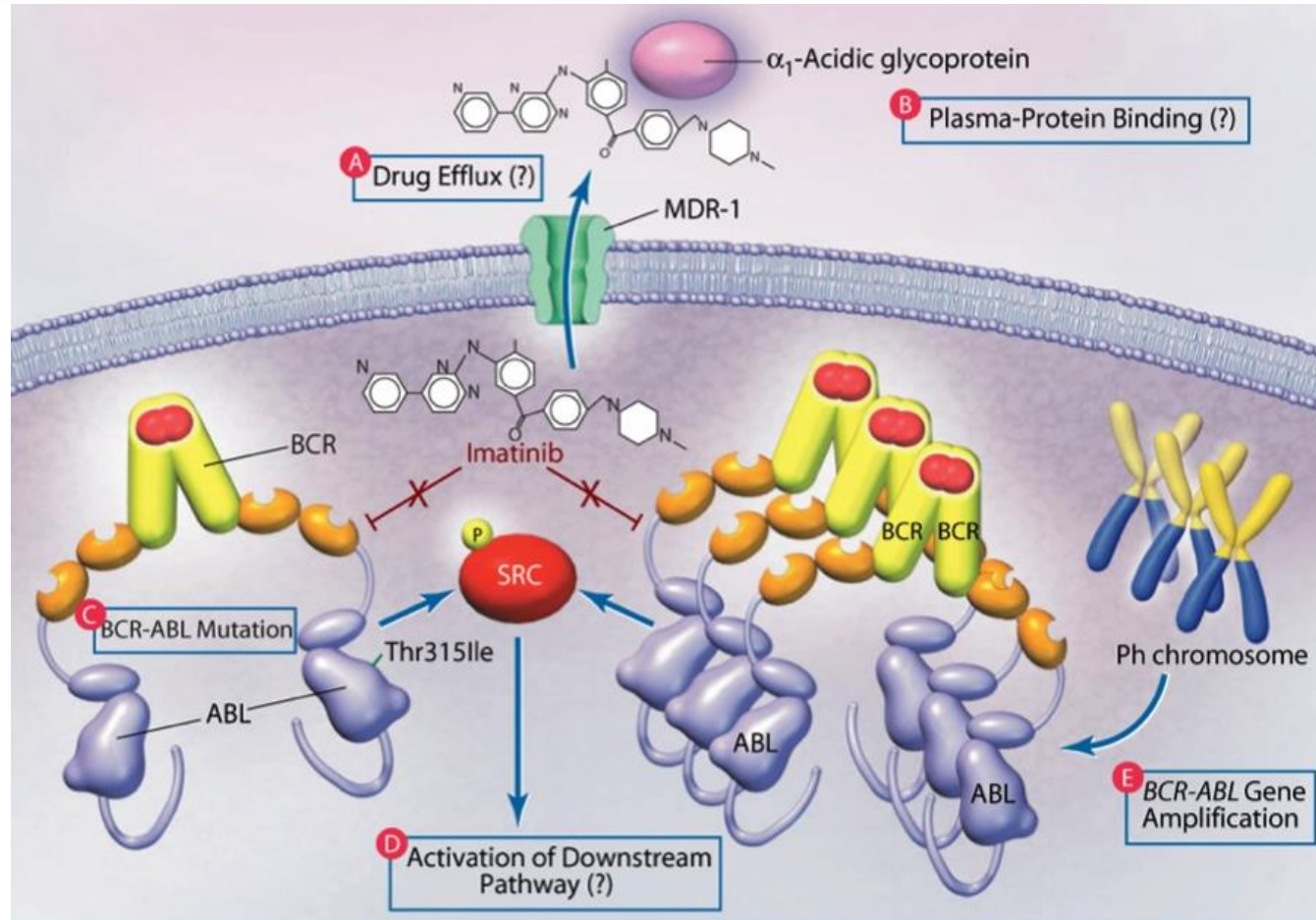
👉 se fixe dans la poche de la protéine qui fixe l'ATP (adénosine).



**Mais
CHIMIORÉSISTANCE !!**



Limitations des thérapies ciblées par l'imatinib : développement de la résistance

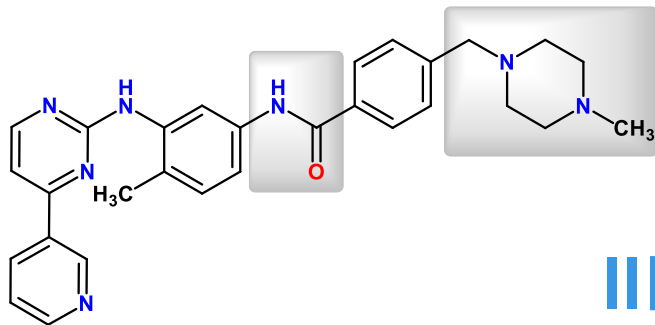


Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)

Imatinib Glivec® (AMM : 2001)



- Substrat pour le P-GP
- Chimiorésistance

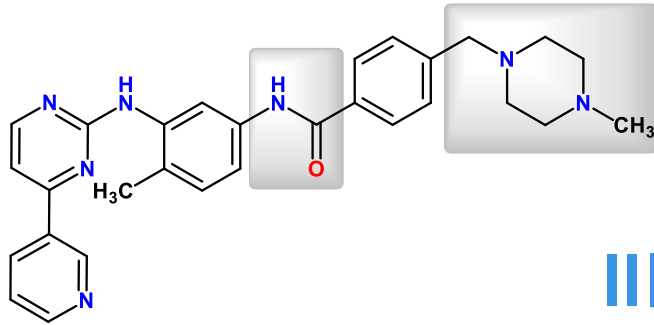


Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)

Imatinib Glivec® (AMM : 2001)



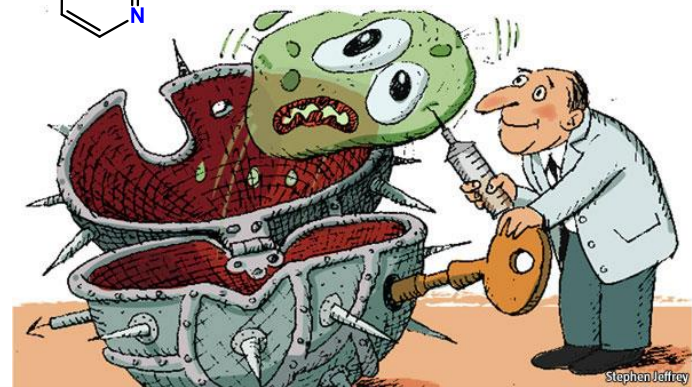
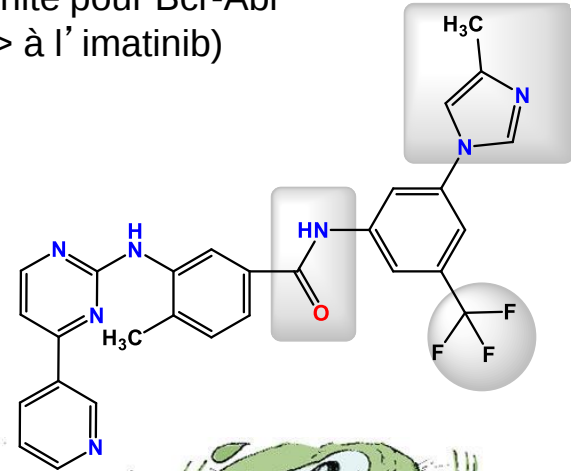
- Substrat pour le P-GP
- Chimiorésistance



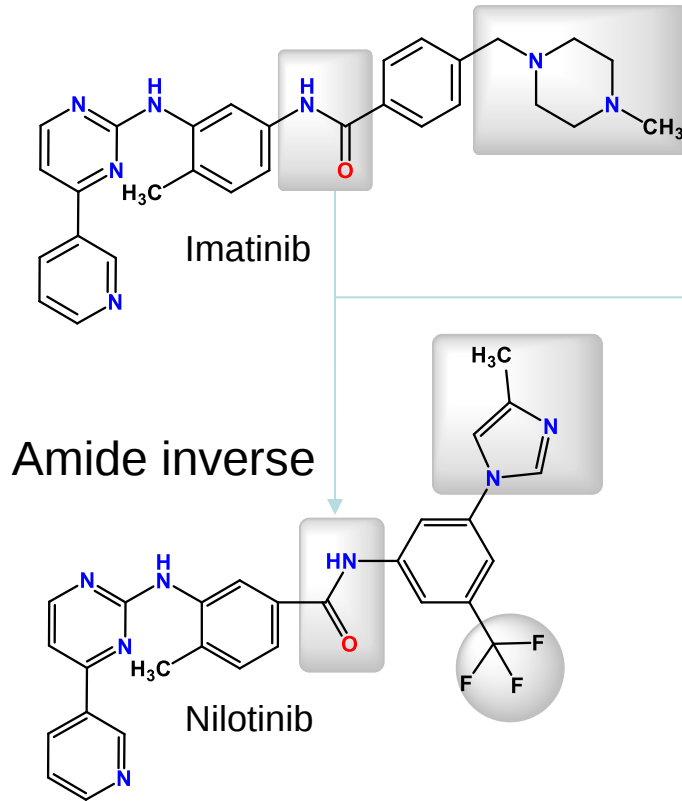
Nilotinib Tasigna® (AMM : 2007)



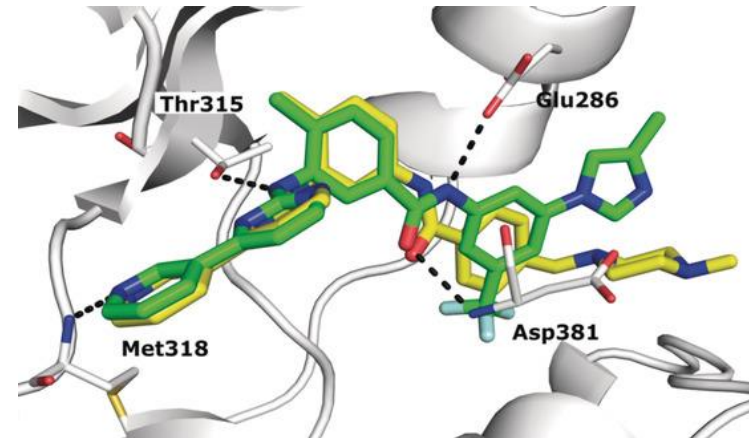
- Non substrat du transporteur P-GP
- Forte affinité pour Bcr-Abl
(30 X > à l'imatinib)



Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)

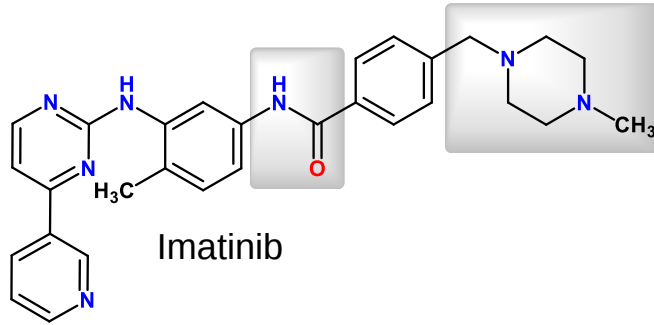


L'amide inversé du nilotinib par rapport à l'imatinib conduit à une orientation différente vers la poche hydrophobe de l'enzyme.

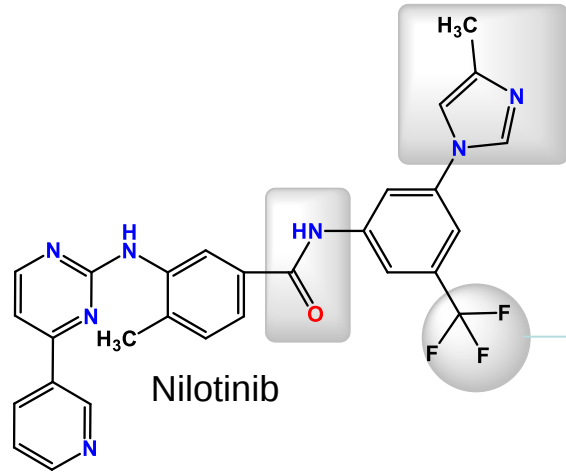


Co-crystal structure of **nilotinib (8; C green)** in complex with c-Abl (PDB ID: 3CS9) with that with imatinib (**7; C yellow**) superimposed (PDB ID: 1IEP)

Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)

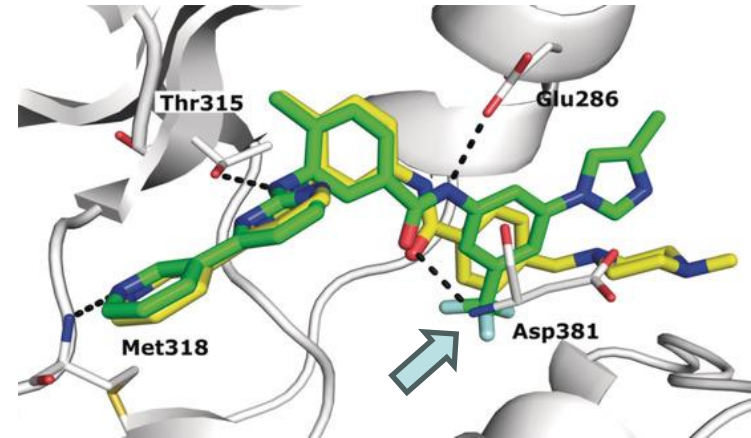


Imatinib

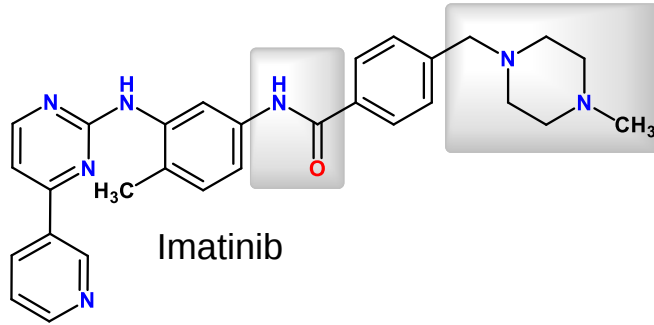


Nilotinib

Le groupement trifluorométhyle du nilotinib remplit mieux la poche hydrophobe et stabilise la forme inactive de la boucle d'activation.



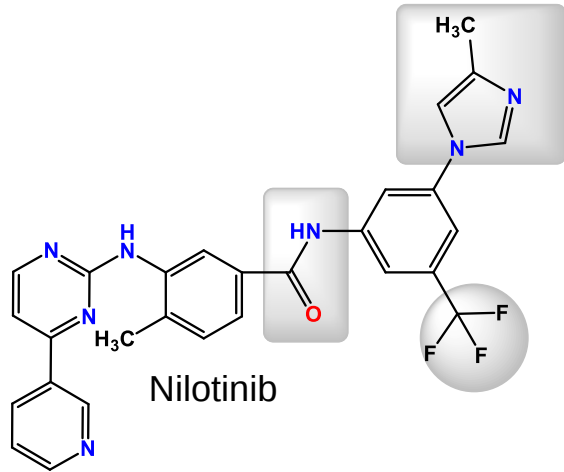
3.1. Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)



Imatinib

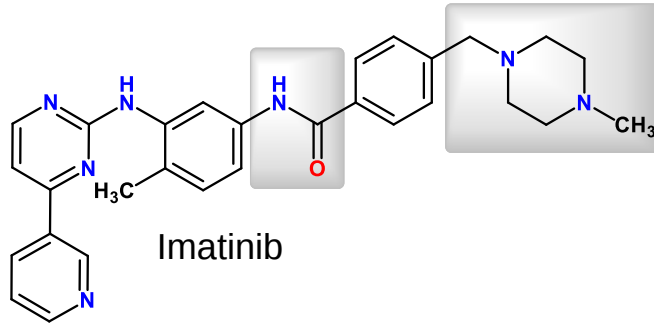


In vitro, le nilotinib inhibe la prolifération cellulaire de 32 des 33 lignées cellulaires résistantes à l'imatinib.



Nilotinib

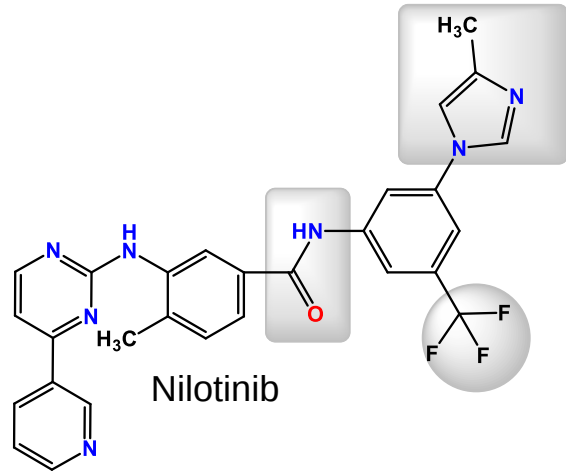
Combattre la chimiorésistance : de l'imatinib à la nilotinib (ITK 2^{ème} G)



Imatinib



In vitro, le nilotinib inhibe la prolifération cellulaire de 32 des 33 lignées cellulaires résistantes à l'imatinib.



Nilotinib



Cependant, les souches BCR-ABL avec mutation de l'acide aminé "gatekeeper" **Thr315Ile** n'a pas pu être inhibé en raison d'un empêchement stérique et la perte de la liaison hydrogène avec le ligand.

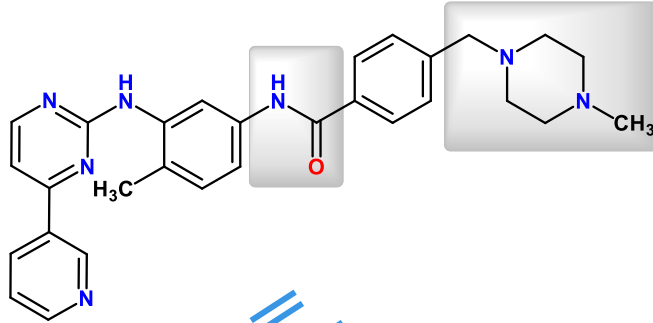
Table 1: Effect on wild-type and mutant Ba/F3 cellular proliferation of BCR-ABL inhibitors.

Compound	Wild-type	Gly250Glu	Tyr253Phe	IC ₅₀ in nM Glu255Lys	Thr315Ile	Met351Tyr
Imatinib ^[60]	678	3329	> 7000	5567	> 10000	1682
Nilotinib ^[60]	25	145	700	548	> 10000	38

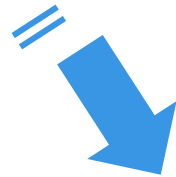
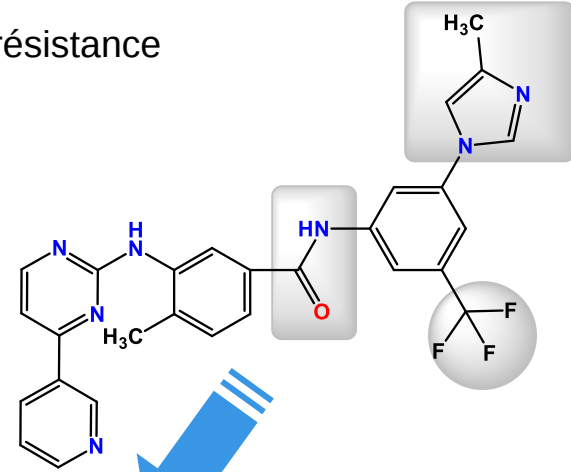
Combattre la chimiorésistance : ponatinib, ITK 3^{ème} G

Imatinib, Glivec®

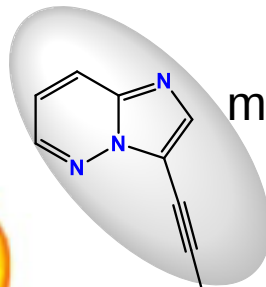
- mutant T315I de Bcr-Abl kinase → résistance



Nilotinib, Tasigna®



Ponatinib Iclusig®, AMM : 2012

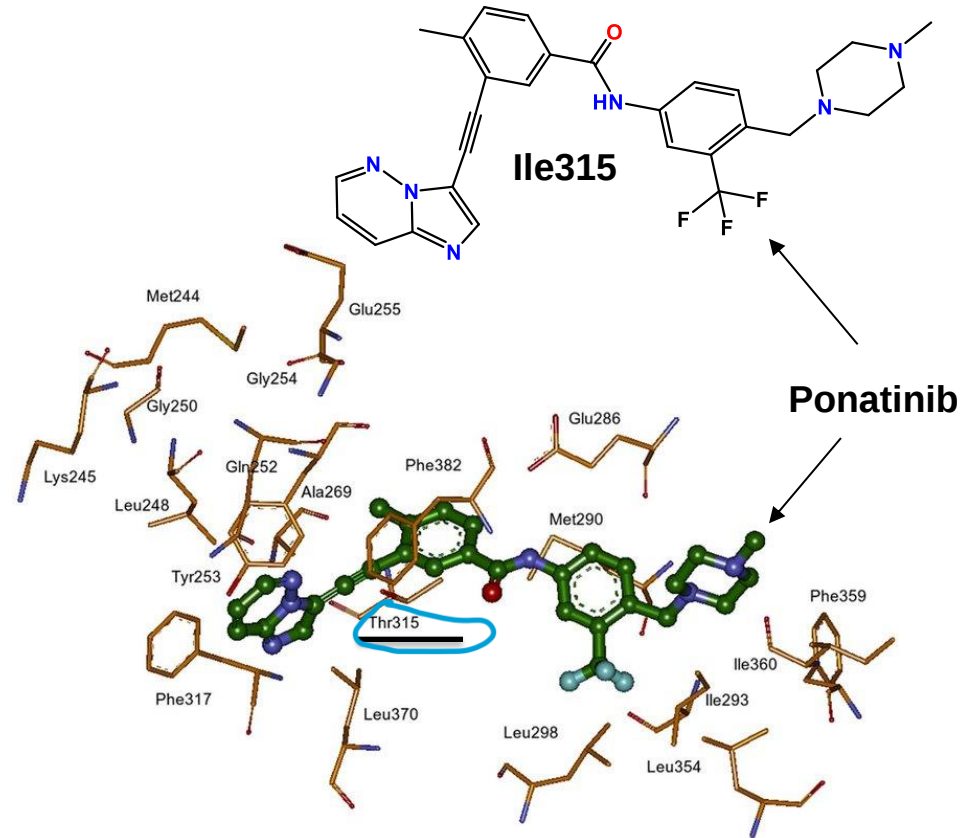
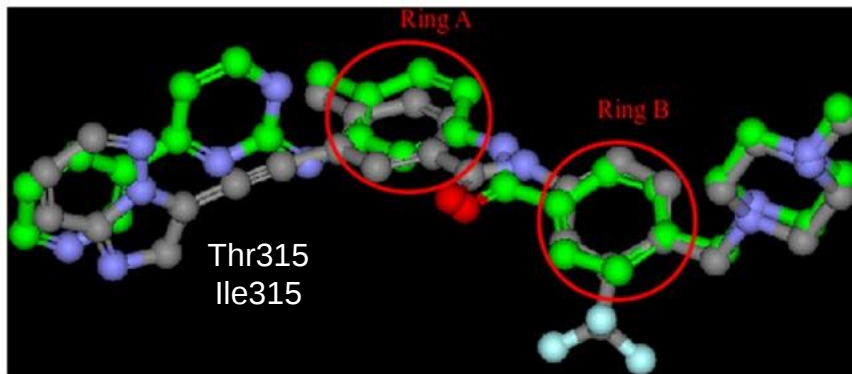
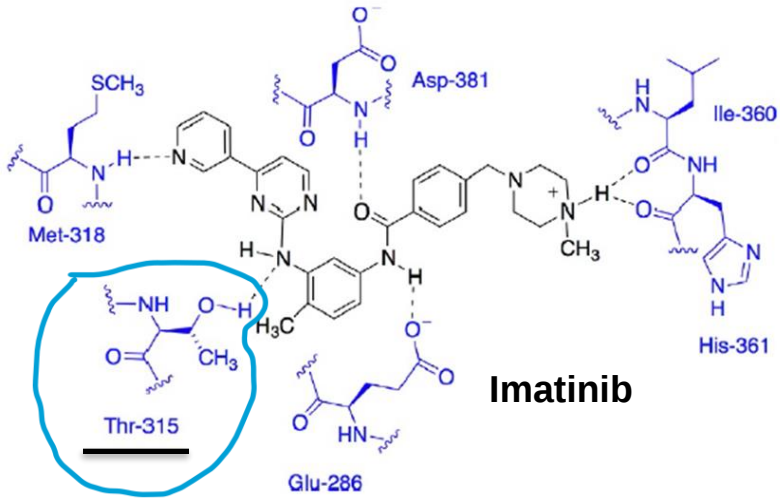


molécule chimère

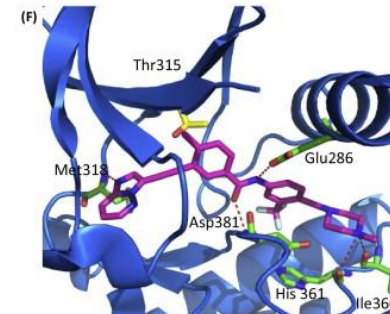
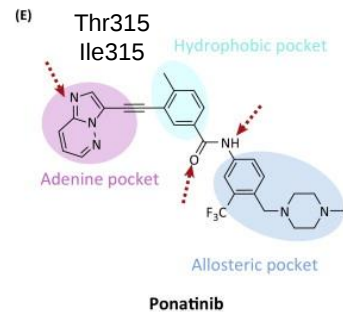
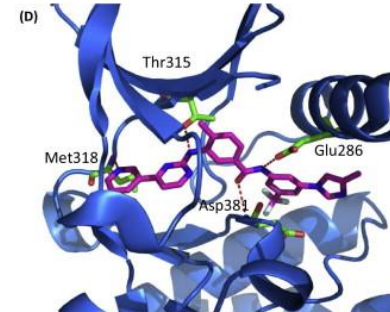
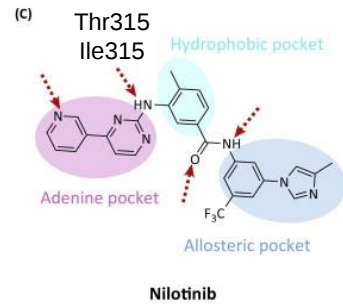
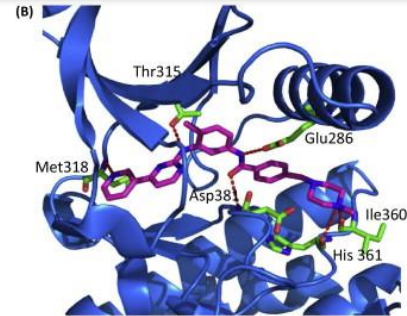
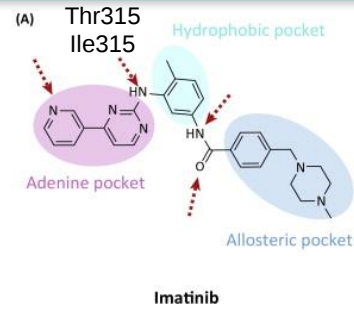
- Présence d'une triple liaison → Forte affinité de liaison à la fois à la protéine Bcr-Abl native et aux formes mutantes de l'Abl-kinase.

Combattre la chimiorésistance : ponatinib, ITK 3^{ème} G

- mutant **T315I** de Bcr-Abl kinase → résistance



Combattre la chimiorésistance : ponatinib, ITK 3^{ème} G



LES THÉRAPIES CIBLÉES

I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL

B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

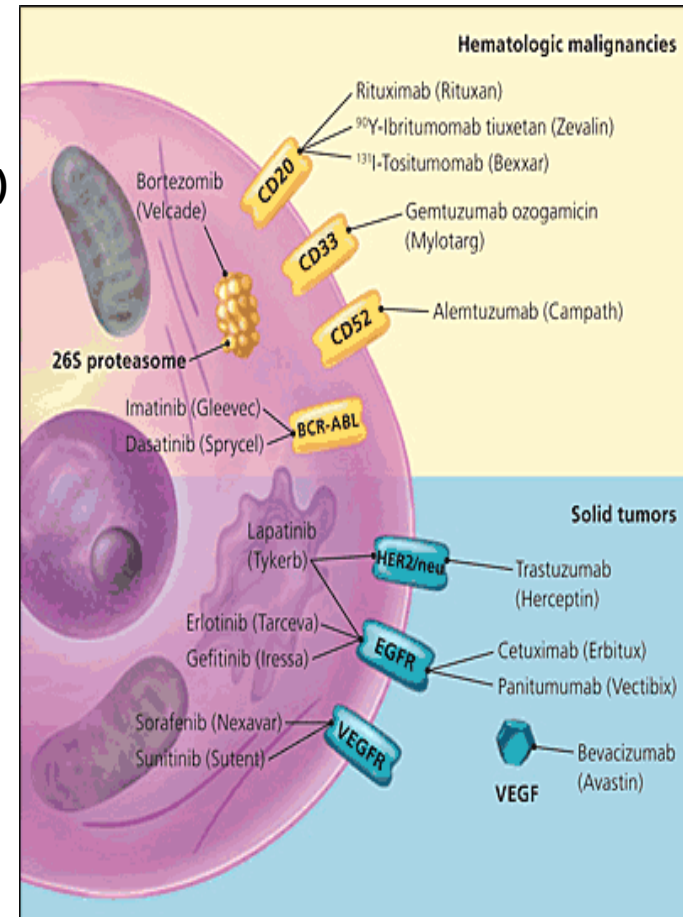
III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible

B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible

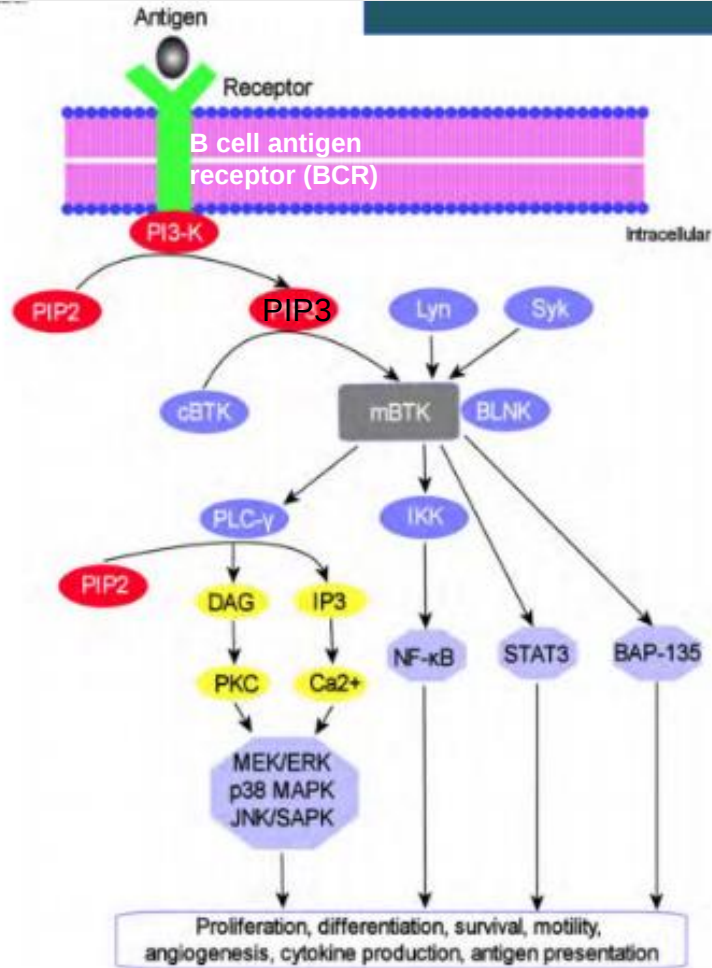
C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)

IV. Développement d'inhibiteurs de Janus Kinase JAK



*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

B. NTRKI ciblant la protéine tyrosine kinase Bruton's (BTK)

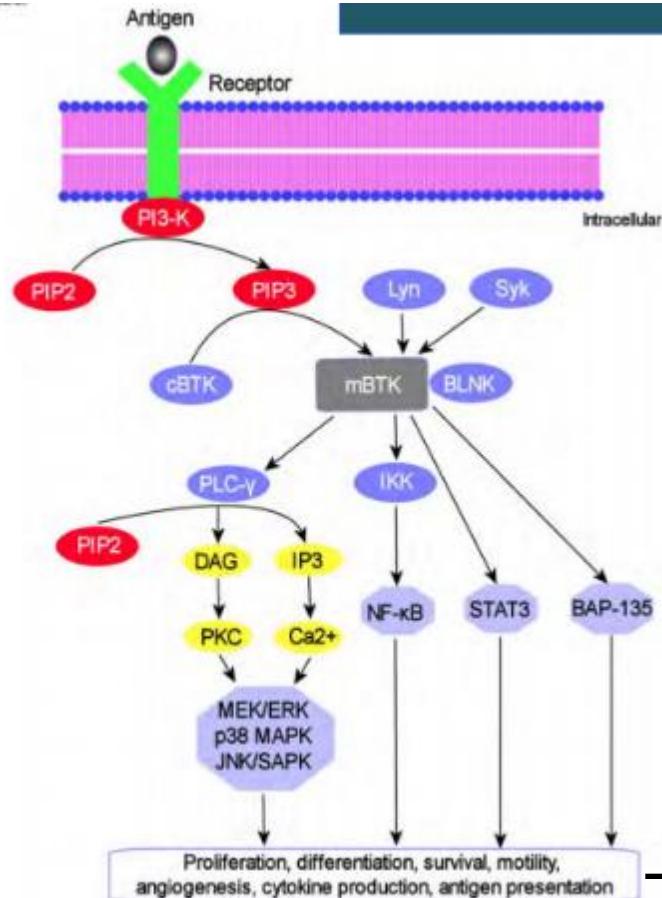


La protéine **BTK** joue un rôle crucial dans la maturation des cellules B.

Le **BTK** se lie avec le phosphatidylinositol (3,4,5) - trisphosphate (PIP3).

La liaison au **PIP3** conduit la BTK à phosphoryler la phospholipase C (PLC), qui à son tour hydrolyse le PIP2 en deux seconds messagers: l'inositol triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG), qui continuent ensuite à moduler l'activité des protéines en aval lors de la signalisation des cellules B.

B. NTRKI ciblant la protéine tyrosine kinase Bruton's (BTK)



Médicaments approuvés qui inhibent la BTK:

Ibrutinib (PCI-32765), un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton. Il s'agit du premier inhibiteur de TK **irréversible** cliniquement viable.* (Janssen Pharmaceutical)

Acalabrutinib, approuvé en octobre 2017 pour le lymphome à cellules du manteau en rechute

*Dubovsky et al Blood 2013; 122: 2539-49

The beginning

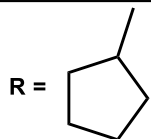
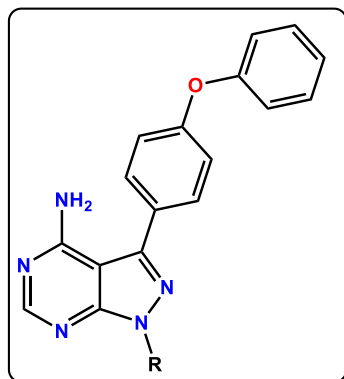


Ibrutinib

Original scaffold

Ibrutinib is a **first-in-class**, potent, orally administered covalently-binding inhibitor of BTK.

B. Ibrutinib: découverte

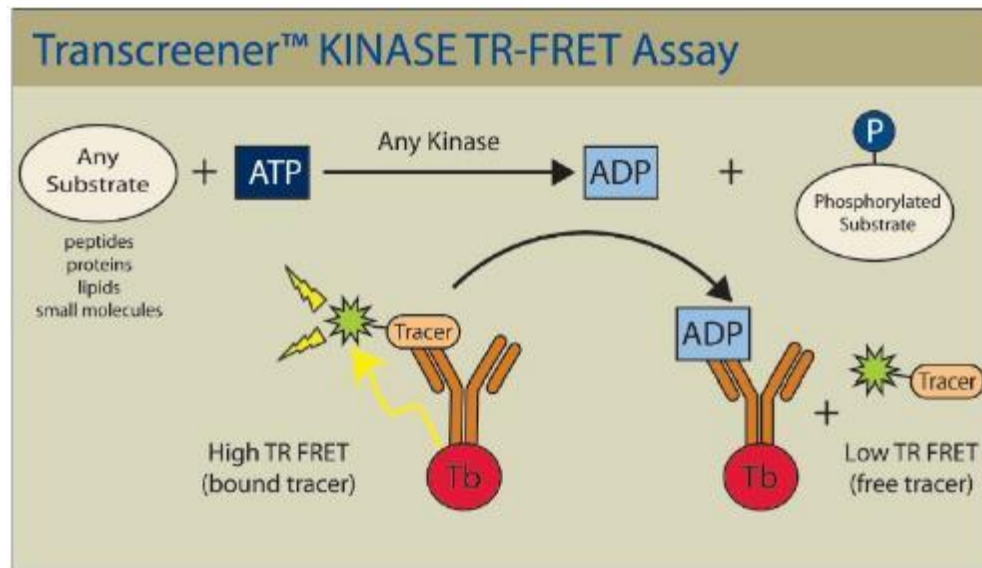


The beginning



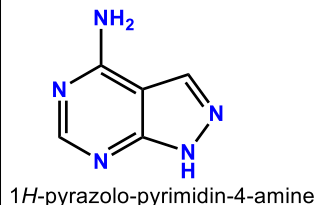
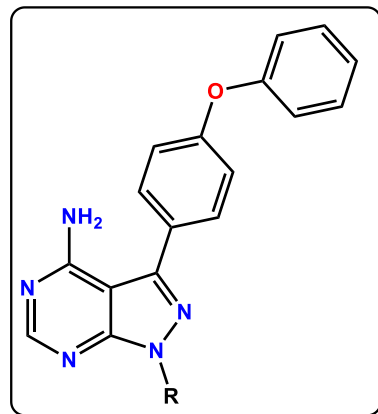
Original scaffold

Use of FRET based biochemical enzymology assay

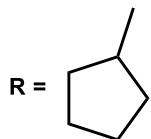


Immunoassays that directly detect the formation of ADP using anti-ADP antibodies
→ **High-throughput screening (HTS).**

B. Ibrutinib: découverte



1H-pyrazolo-pyrimidin-4-amine



Cpd. 1

Original scaffold

BTK: plays a crucial role in B-cell maturation

LcK: lymphocyte-specific protein tyrosine kinase

Src : Non-receptor TK plays an important role in the regulation of cell growth.

ItK: interleukin-2-inducible T-cell kinase

Cpd. 1 a été identifié par un dosage enzymologique biochimique basé sur FRET → $IC_{50} = 8.2$ nM

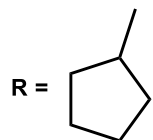
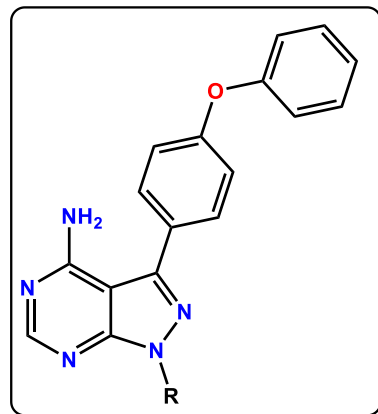
Le criblage contre plus de 100 kinases a montré que le composé **1** présentait une activité élevée envers les kinases **Btk** et **Lck**.

Table 1. Selectivity screening results of compound **1**.^[a]

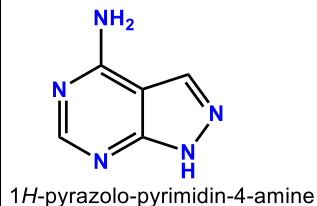
Kinase	Activity remaining [%]	Kinase	Activity remaining [%]
Abl	5.1	Btk	0
Aurora A	> 30	Fgr	0
CSK	1.4	Fyn	0.2
EGFR	3.5	Hck	0.3
INSR	> 30	Lck	0.1
JAK1	> 30	Lyn	0
JNK3	> 30	Src	0.1
Kit	0.7	Yes	0
p38 α	> 30	Bmx	0
Syk	> 30	Itk	10

[a] Binding assay at Ambit Biosciences, concentration of **1** is 10 μ M.

B. Ibrutinib: découverte



Cpd. 1



Original scaffold



Contrôle de la sélectivité

Cpd. 1 a été identifié par un dosage enzymologique biochimique basé sur FRET → $IC_{50} = 8.2 \text{ nM}$

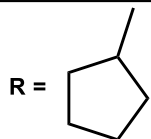
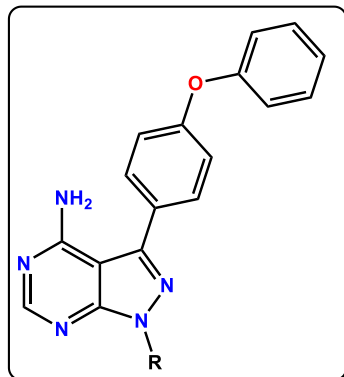
Le criblage contre plus de 100 kinases a montré que le composé **1** présentait une activité élevée envers les kinases **Btk** et **Lck**.

Table 1. Selectivity screening results of compound **1**.^[a]

Kinase	Activity remaining [%]	Kinase	Activity remaining [%]
Abl	5.1	Btk	0
Aurora A	> 30	Fgr	0
CSK	1.4	Fyn	0.2
EGFR	3.5	Hck	0.3
INSR	> 30	Lck	0.1
JAK1	> 30	Lyn	0
JNK3	> 30	Src	0.1
Kit	0.7	Yes	0
p38 α	> 30	Bmx	0
Syk	> 30	Itk	10

[a] Binding assay at Ambit Biosciences, concentration of **1** is 10 μM .

B. Ibrutinib: découverte



Cpd. 1

Cpd. 1 a été identifié par un dosage enzymologique biochimique basé sur FRET → $IC_{50} = 8.2 \text{ nM}$

Le criblage contre plus de 100 kinases a montré que le composé **1** présentait une activité élevée envers les kinases **Btk** et **Lck**.



Modèle d'homologie basé sur les structures de rayons X connues du domaine **Btk kinase 1K2P** et **Lck 1QPE**.



L'alignement des séquences **Btk** et **Lck** a révélé que la **Cys481** dans Btk était un site nucléophile, qui pourrait potentiellement former un **complexe covalent** entre **Btk** et un **inhibiteur électrophile**.

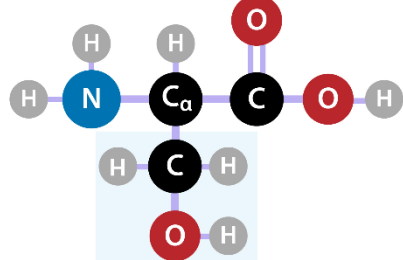
Table 2. Selected residues of Lck and Btk.

Kinase	Sequence Number in Btk								
	427	428	474	475	476	477	480	481	528
Btk	V	A	T	E	Y	M	G	C	L
Lck	V	A	T	E	Y	M	G	S	L

B. Ibrutinib: découverte

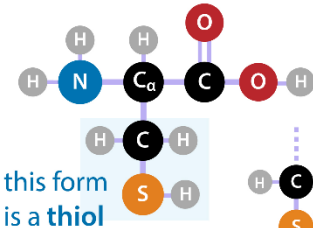
Serine

Nickname: **Ser** Initial: **S**



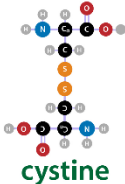
Cysteine

Nickname: **Cys** Initial: **C**



this form is a thiol

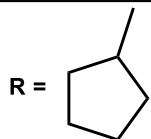
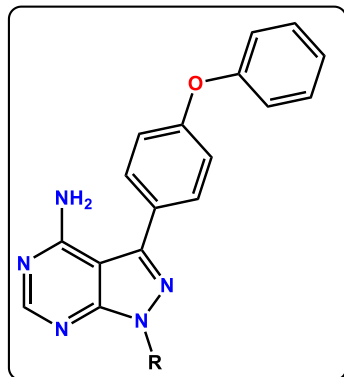
it can oxidize & form crosslinks



it can deprotonate thiolate

Table 2. Selected residues of Lck and Btk.									
Kinase	Sequence Number in Btk								
	427	428	474	475	476	477	480	481	528
Btk	V	A	T	E	Y	M	G	C	L
Lck	V	A	T	E	Y	M	G	S	L

B. Ibrutinib: découverte



Cpd. 1



Cpd. 1 a été identifié par un dosage enzymologique biochimique basé sur FRET → $IC_{50} = 8.2 \text{ nM}$

Le criblage contre plus de 100 kinases a montré que le composé **1** présentait une activité élevée envers les kinases **Btk** et **Lck**.



Modèle d'homologie basé sur les structures de rayons X connues du domaine **Btk kinase 1K2P** et **Lck 1QPE**.



L'alignement des séquences **Btk** et **Lck** a révélé que la **Cys481** dans Btk était un site nucléophile, qui pourrait potentiellement former un **complexe covalent** entre **Btk** et un **inhibiteur électrophile**.



Développement d'un inhibiteur sélectif du **Btk** grâce à un **centre électrophile** capable d'**inactiver irréversiblement** la **cible**.

B. Ibrutinib: découverte

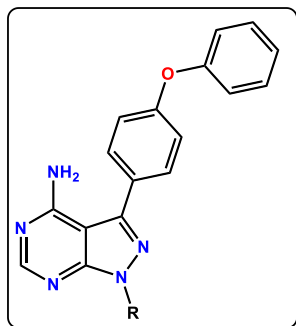


Table 3. Assay data for irreversible inhibitors.

Compd	R	Btk IC ₅₀ [nM]
4	acrylamide	0.72
5		20
6		0.52
7	vinyl sulfonamide	0.58
8	propiolamide	0.72
9		3.6

Table 3. Assay data for irreversible inhibitors.

Compd	R	Btk IC ₅₀ [nM]
10		0.58
11		1.6
12		1.9
13		<0.5
14		1.4
15		2.5

B. Ibrutinib: découverte

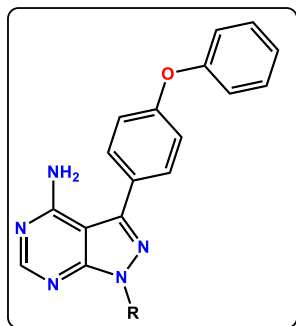


Table 3. Assay data for irreversible inhibitors.

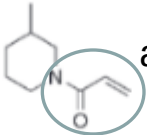
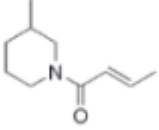
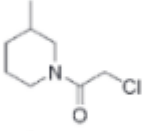
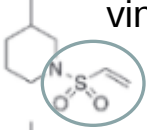
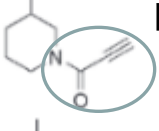
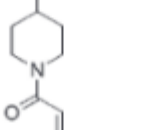
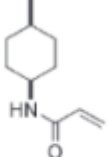
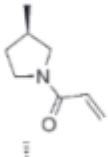
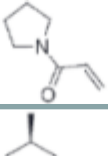
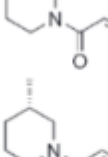
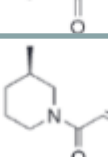
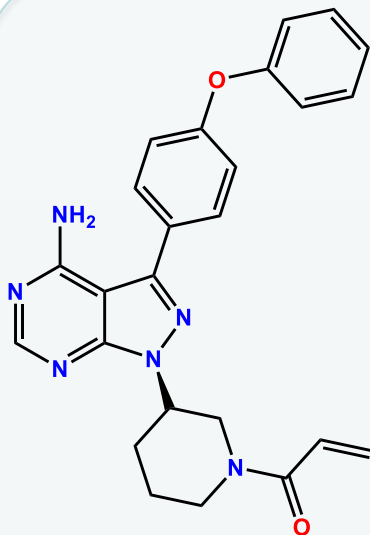
Compd	R	Btk IC ₅₀ [nM]
4	 acrylamide	0.72
5		20
6		0.52
7	 vinyl sulfonamide	0.58
8	 propiolamide	0.72
9		3.6

Table 3. Assay data for irreversible inhibitors.

Compd	R	Btk IC ₅₀ [nM]
10		0.58
11		1.6
12		1.9
13	 Ibrutinib <i>R</i> configuration	<0.5
14		1.4
15		2.5

B. Ibrutinib: utilisation

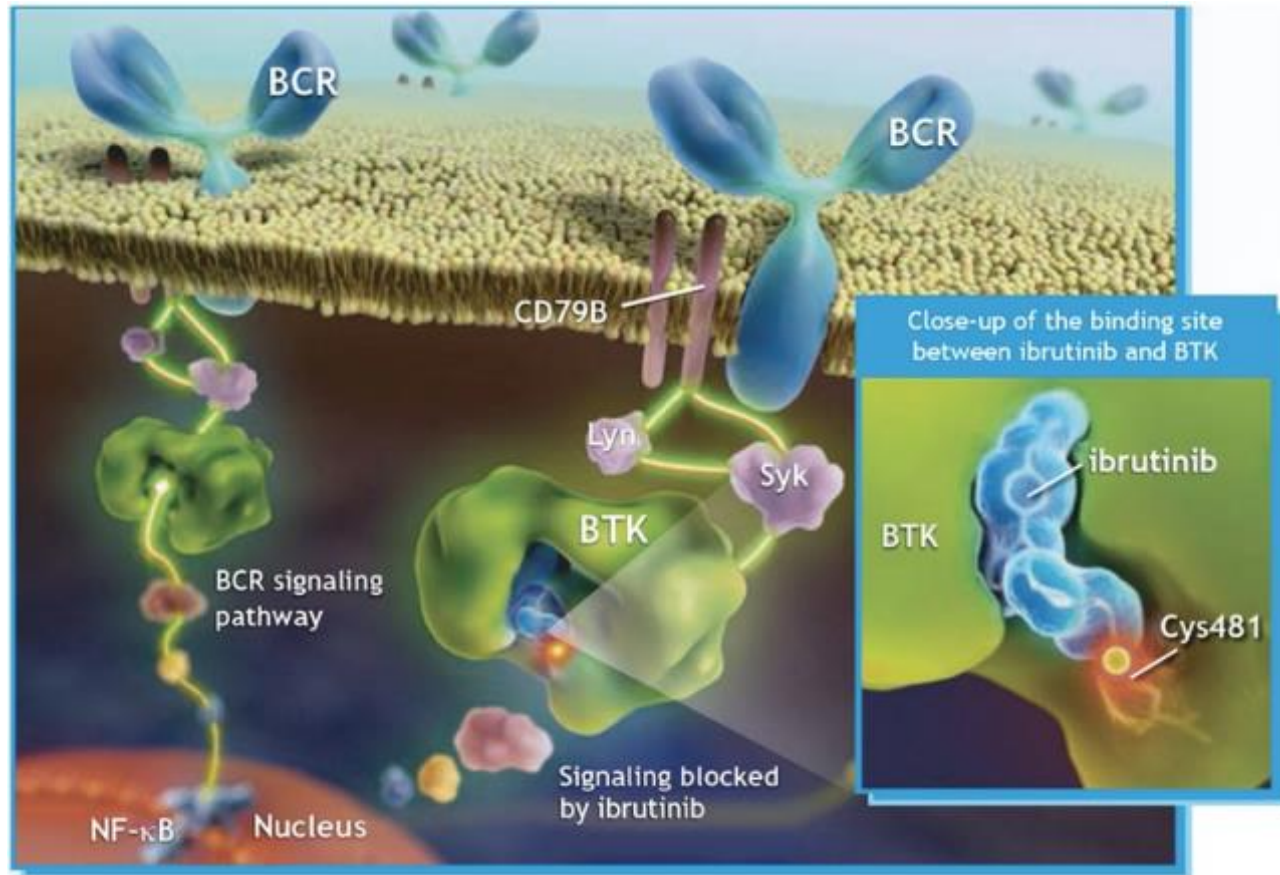


Ibrutinib

Trade name: Imbruvica®
Pharmacyclics & Janssen
Launched: 2013

- L'ibrutinib est une petite molécule qui agit comme un puissant **inhibiteur irréversible** de la tyrosine kinase de Burton (first-in-class).
- Approuvé par la FDA en 2013 pour le lymphome à cellules du manteau.
- En 2014, approuvé pour la leucémie lymphoïde chronique et la macroglobulinémie de Waldenström.

Ibrutinib: M.A



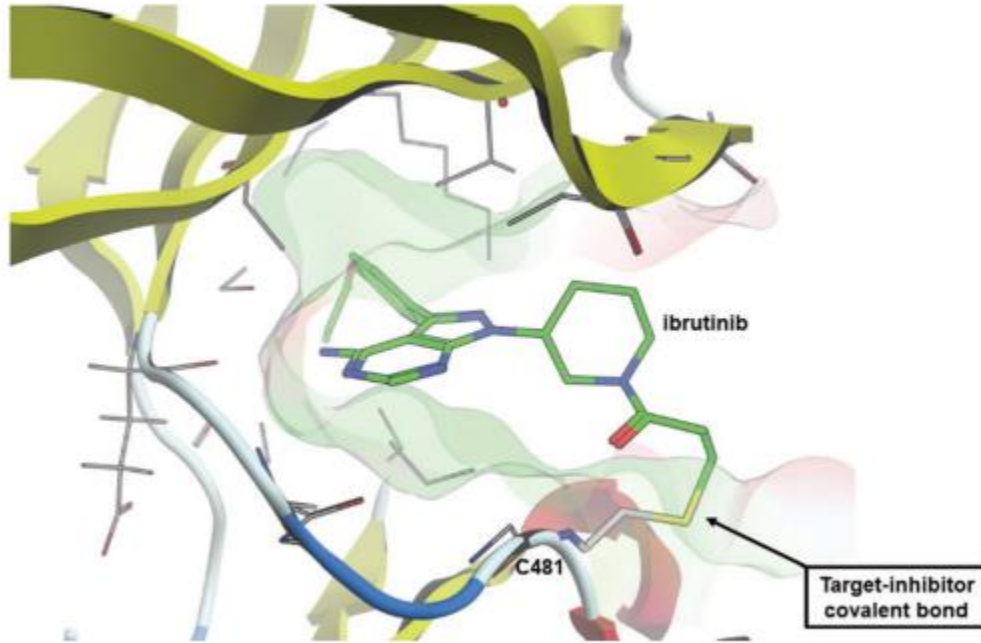
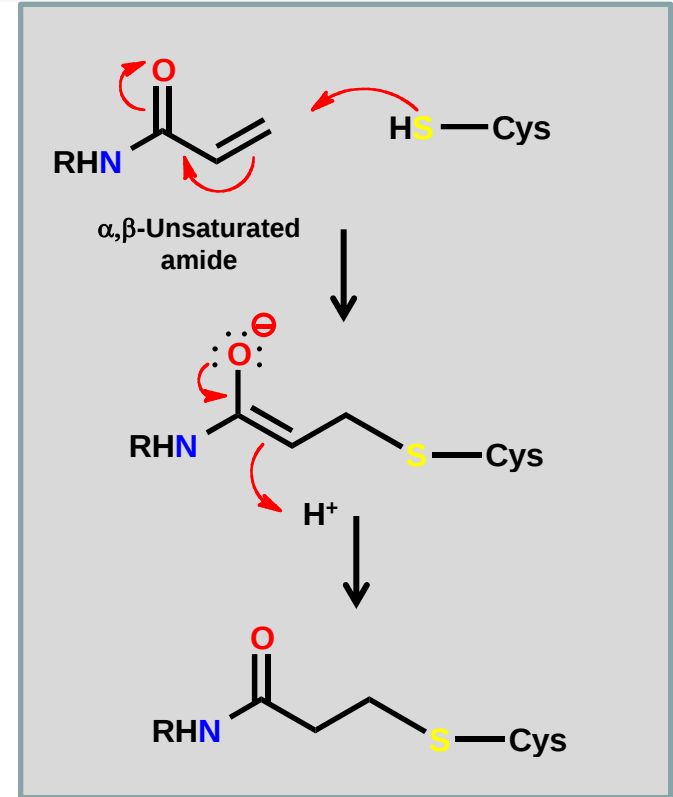


Fig. 4 Covalent binding of ibrutinib (5) to BTK (PDB code: 5P9J).



Ibrutinib inhibits BTK function by irreversible binding to Cys481 region

Ibrutinib : mécanisme d'action

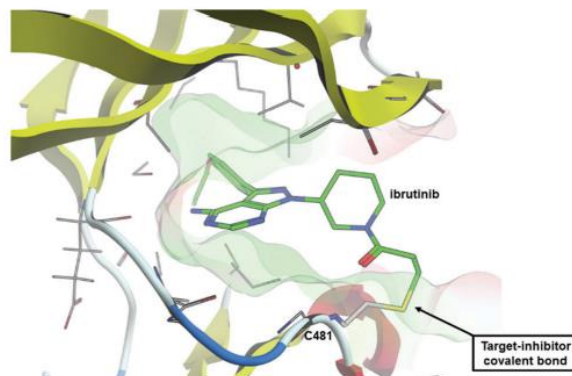
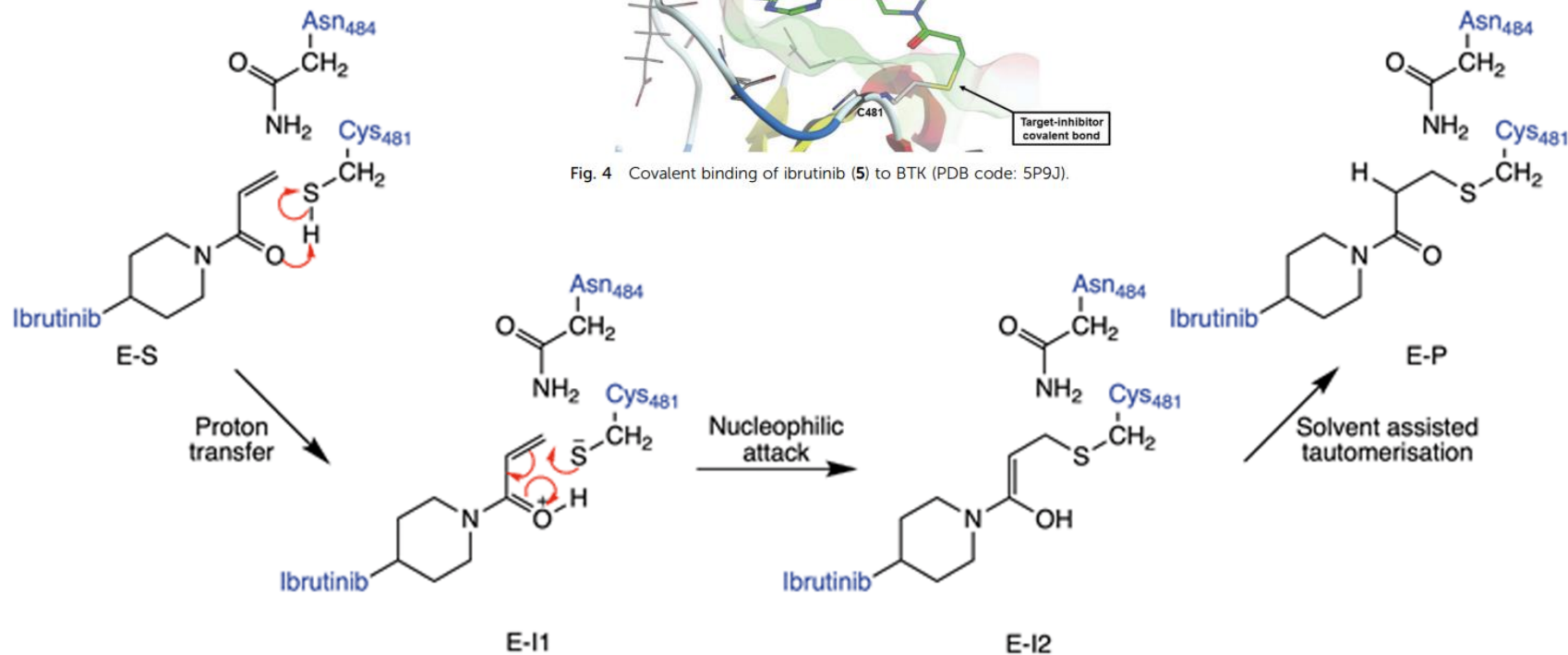


Fig. 4 Covalent binding of ibrutinib (5) to BTK (PDB code: 5P9J).



Received: 30 January 2020 | Accepted: 11 May 2020

DOI: 10.1111/jth.14943

ORIGINAL ARTICLE

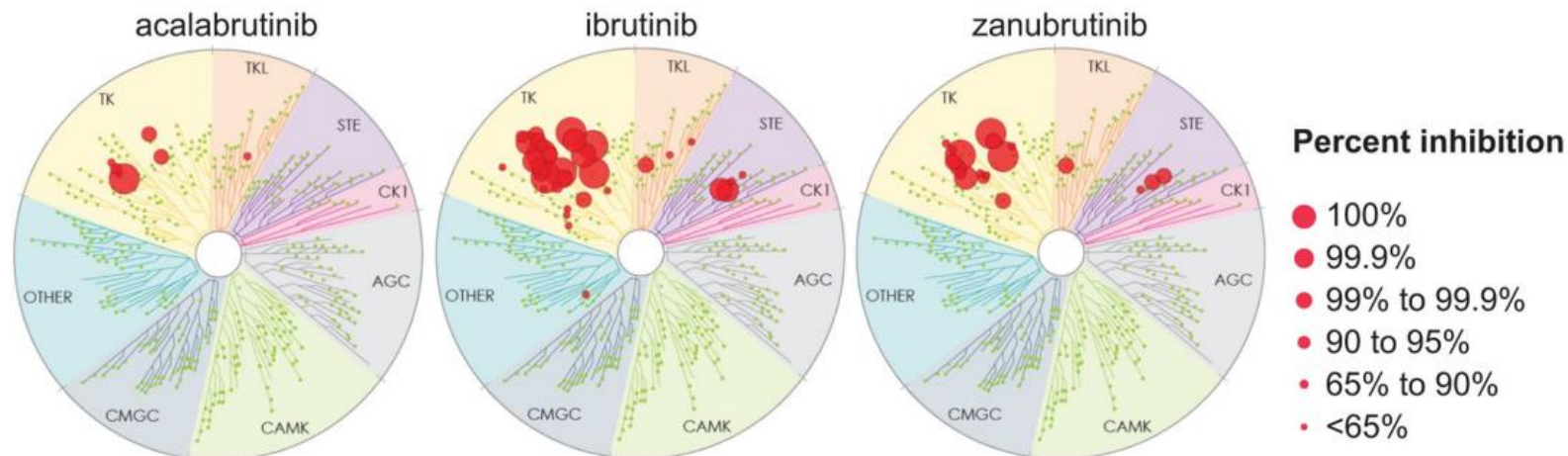
jth

Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib

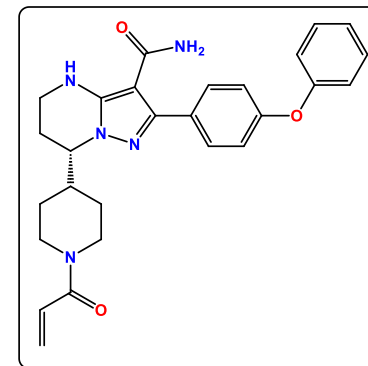
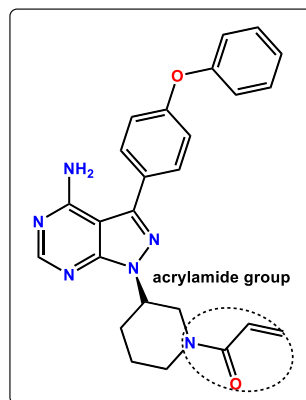
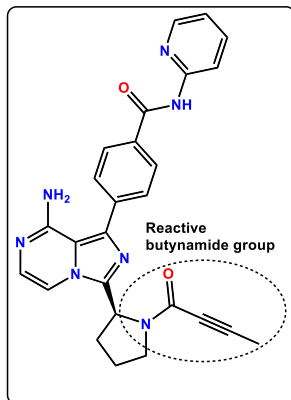


Le traitement par l'ibrutinib, un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton, dans la leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et le lymphome à cellules du manteau (LCM) est associé à des **saignements**. **La formation de thrombus était significativement inhibée dans les plaquettes traitées par l'ibrutinib.**

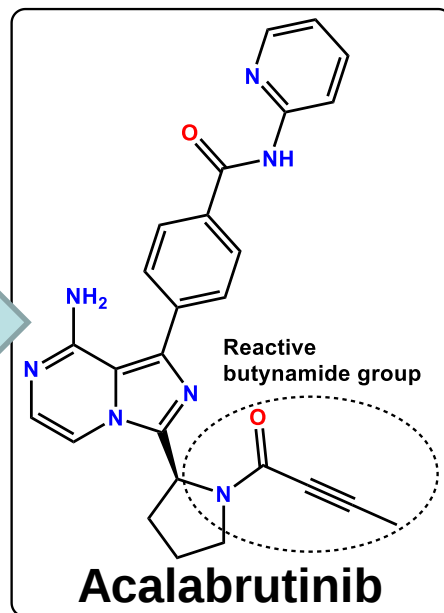
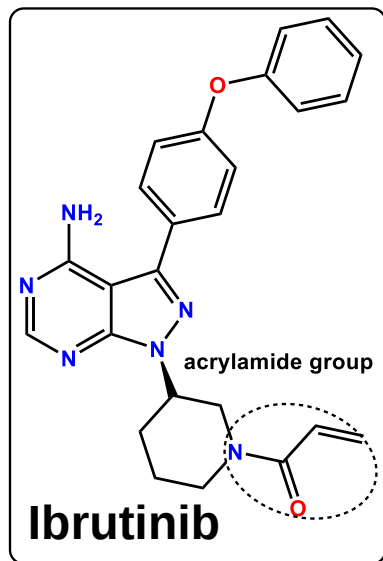
B. From ibrutinib to acalabrutinib



Kinome profiling of acalabrutinib, ibrutinib, and zanubrutinib at a single dose of 1 mM (KINOMEScan; Eurofins DiscoverX).



B. From ibrutinib to acalabrutinib



Approved in October 2017

- L'acalabrutinib a démontré une sélectivité biochimique et cellulaire plus élevée que l'ibrutinib.
- **"Off-target kinases"** : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et la kinase des cellules T inducible par l'interleukine 2 (ITK), n'ont pas été inhibées par l'acalabrutinib.
- En plus, l'acalabrutinib n'a pratiquement **aucune inhibition de l'activité plaquettaire**.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

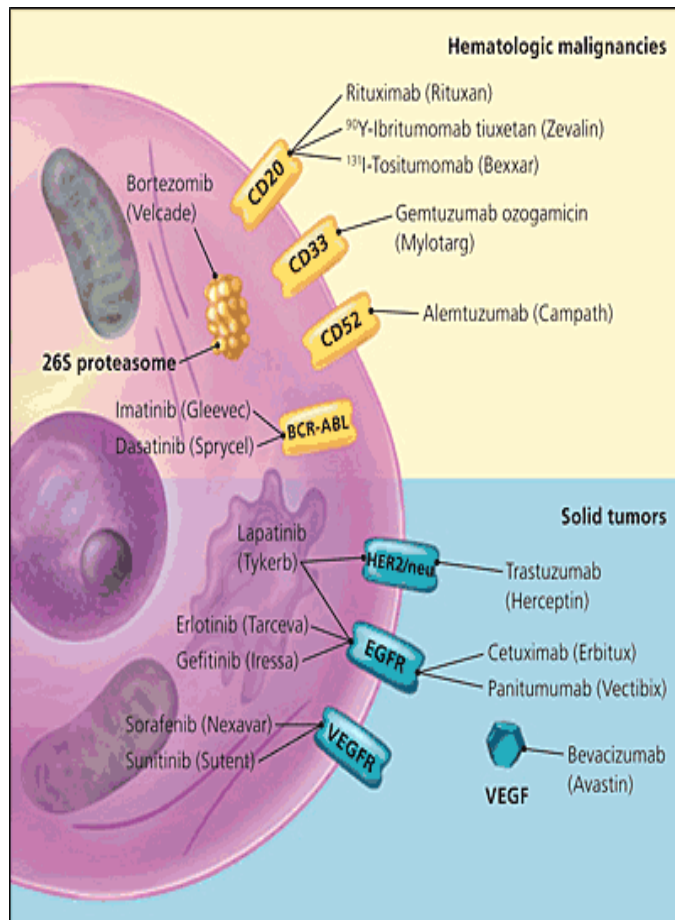
I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

- A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL
- B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

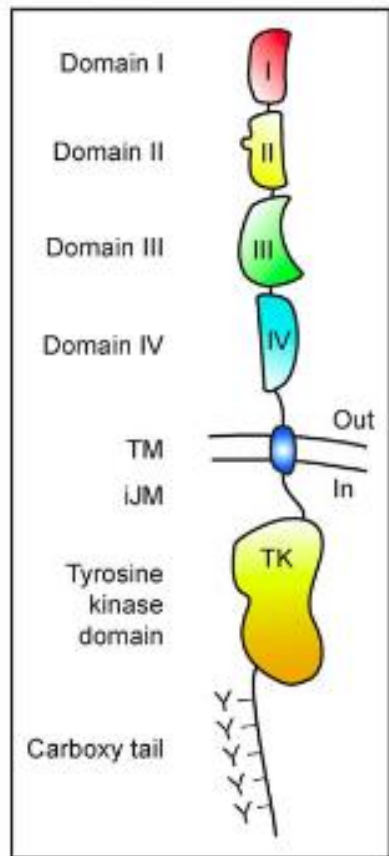
- A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible
- B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible
- C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)



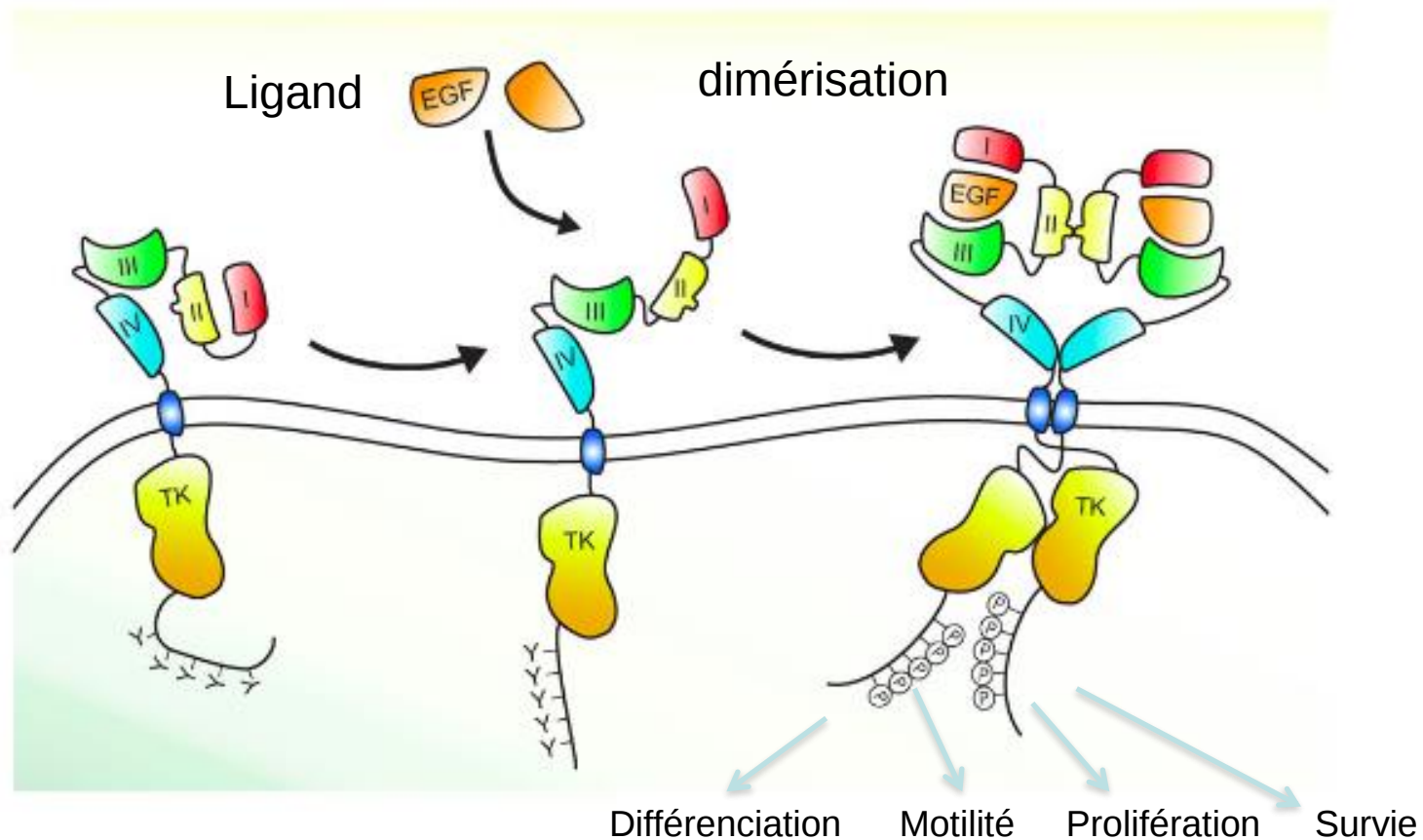
*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

IV.A. Inhibiteurs EGFR réversible (HER1)

A

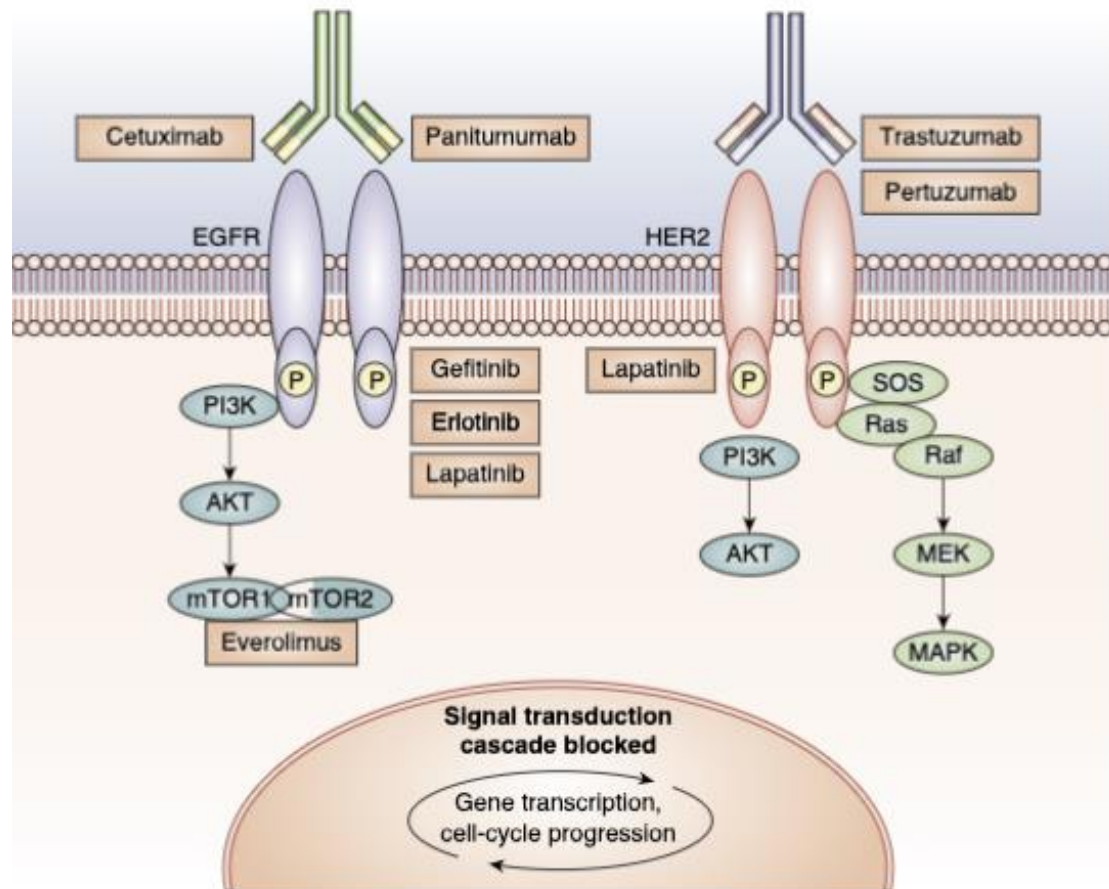


MO de l'EGFR



IV.A. Inhibiteurs EGFR réversible (HER1)

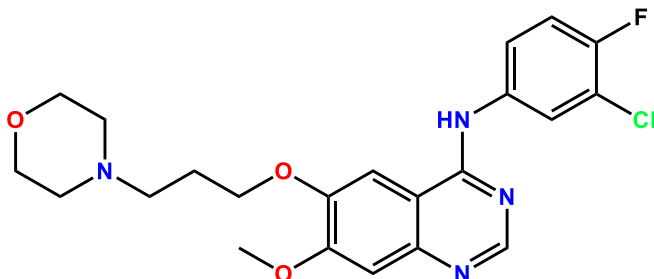
Le récepteur du **facteur de croissance épidermique (EGFR)** appartient à la famille **ErbB** des **récepteurs tyrosine kinases** (RTK) et exerce des fonctions primordiales dans la physiologie des cellules épithéliales (Schlessinger, 2014).



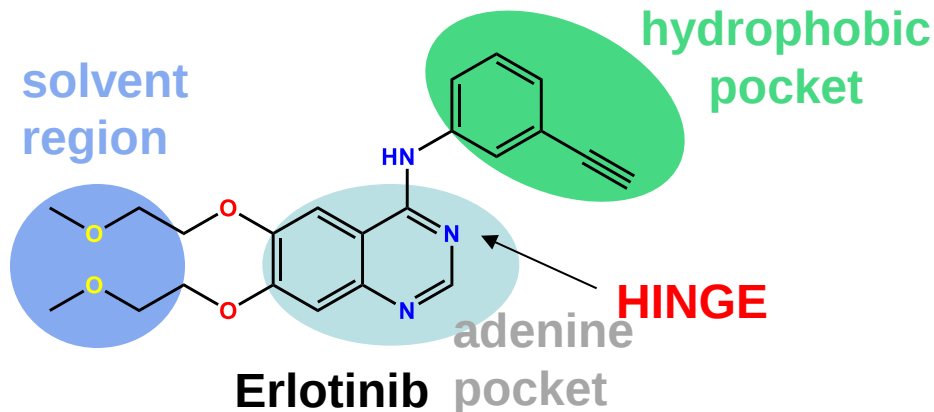
IV.A. Inhibiteurs EGFR réversible (HER1)

EGFR.

- ◆ Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une **tyrosine kinase transmembranaire** impliquée dans l'activation des voies de prolifération cellulaire.
- ◆ Les mutations qui maintiennent l'**EGFR à l'état actif** sont un **moteur** connu de certains **cancers**, en particulier le **cancer du poumon non à petites cellules** (CPNPC).
- ◆ L'inhibition de l'activité TK de l'EGFR est un traitement validé pour le CPNPC.



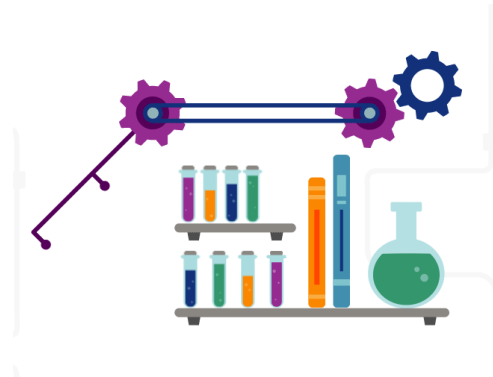
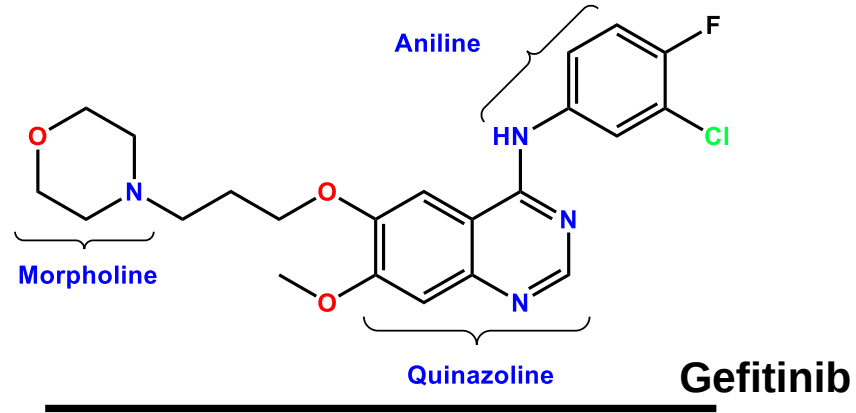
Gefitinib



Erlotinib

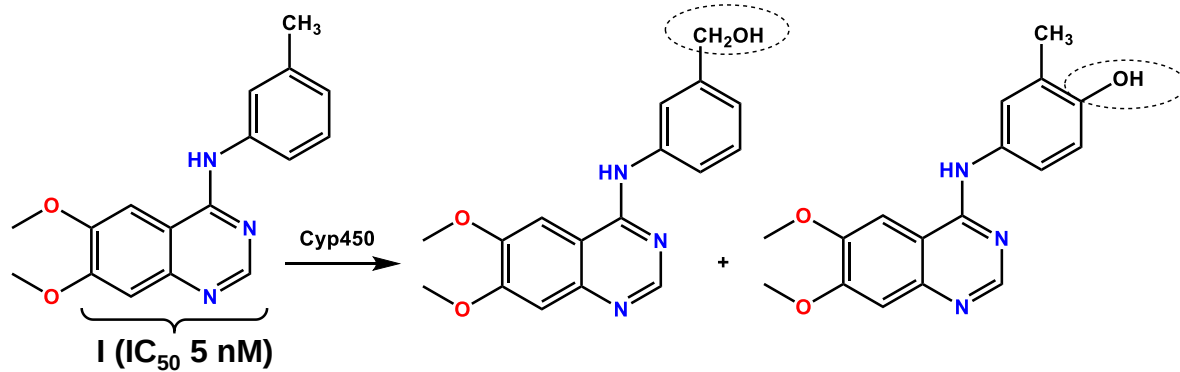
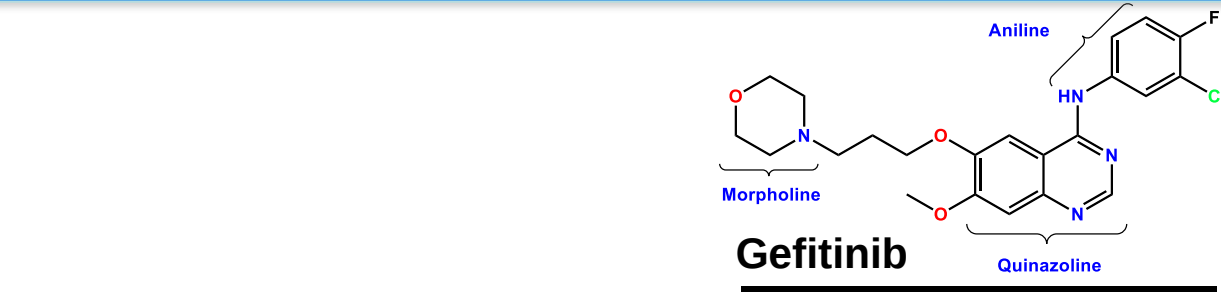
First generation of reversible EGFR inhibitors

A. EGFRi: Gefitinib, découverte



Gefitinib, discovery

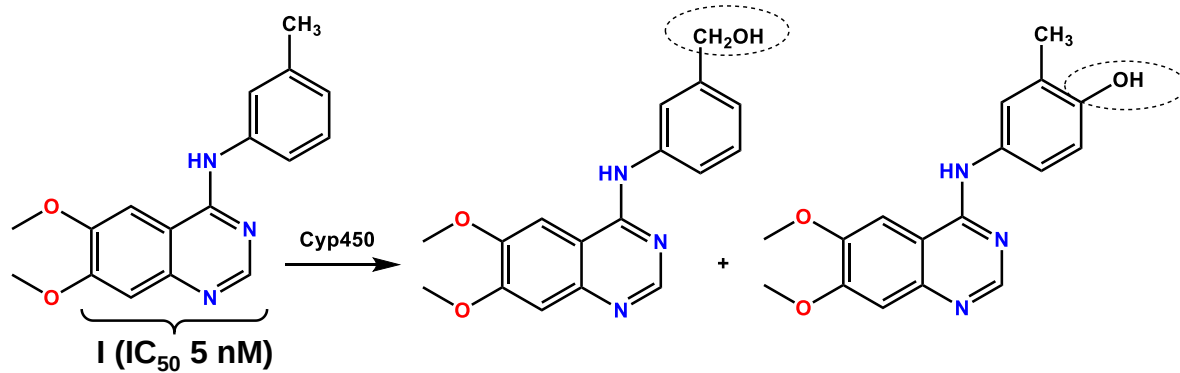
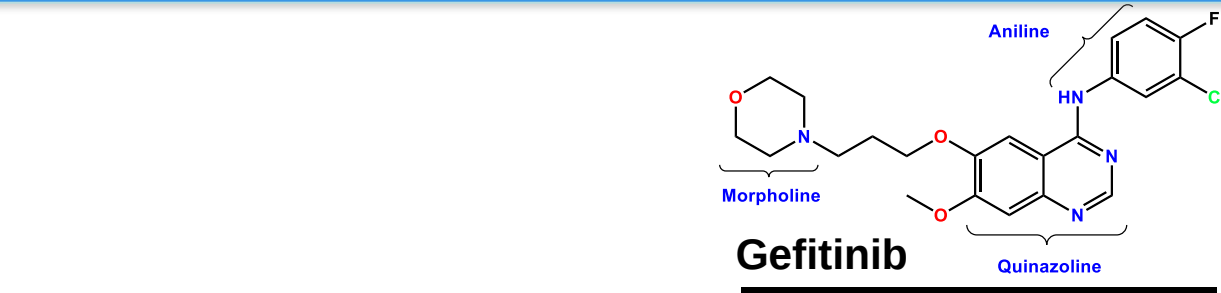
A. EGFRi: Gefitinib, découverte



**Lead compound
for gefitinib**

- Activité *in vitro* intéressante
- Activité *in vivo* plus faible en raison du métabolisme rapide par le Cyp450

A. EGFRi: Gefitinib, découverte

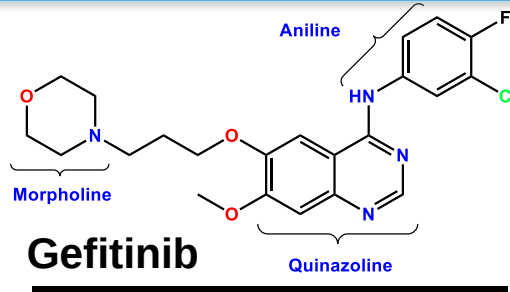
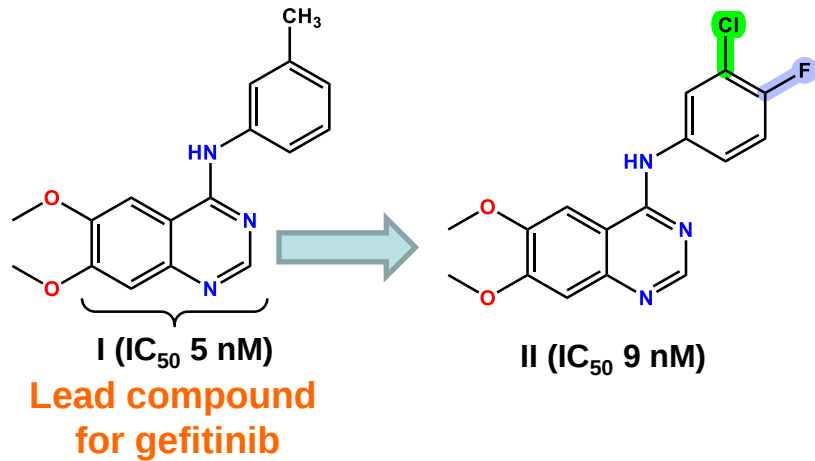


**Lead compound
for gefitinib**

- Activité *in vitro* intéressante
- Activité *in vivo* plus faible en raison du métabolisme rapide par le Cyp450



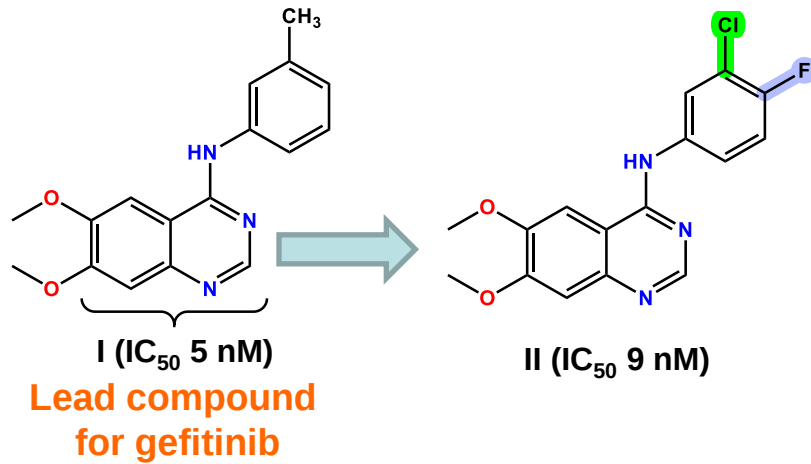
A. EGFRi: Gefitinib, découverte



- Le groupe méthyle est remplacé par un substituant chloro
→ *Les groupes chlore et méthyle ont des tailles et des lipophilicités similaires*
- Un substituant fluoré bloque la *para*-hydroxylation du cycle aromatique

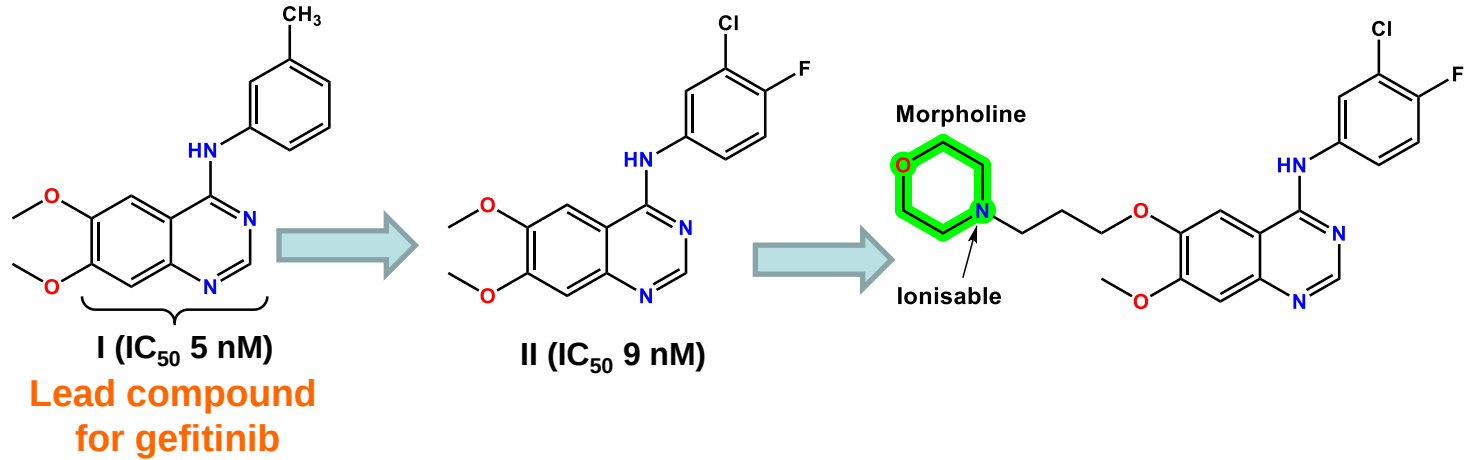
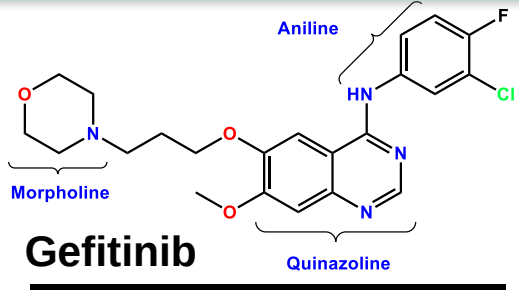
Le composé II est moins actif *in vitro*, mais plus actif *in vivo*.

A. EGFRi: Gefitinib, découverte



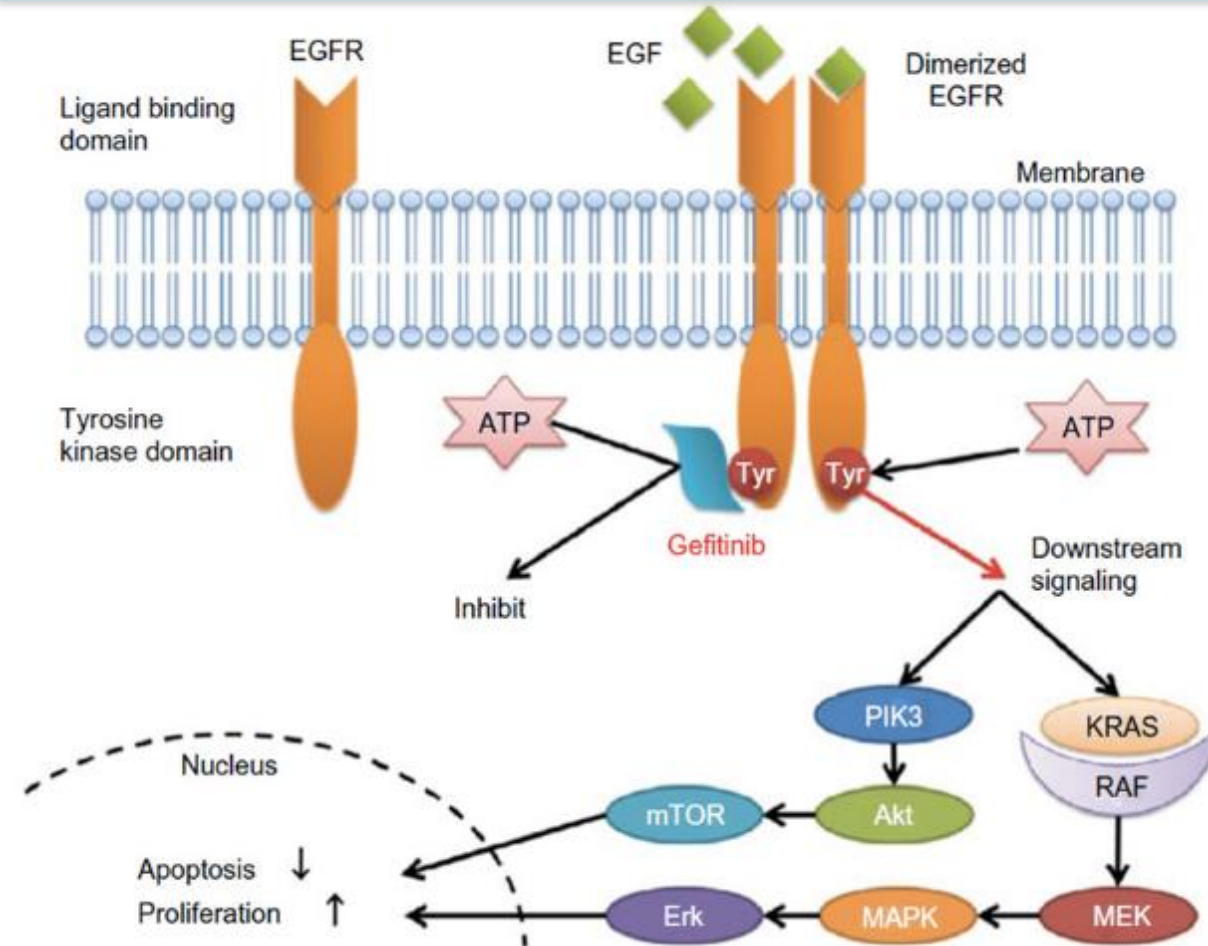
Solubilité dans l'eau

A. EGFRi: Gefitinib, découverte



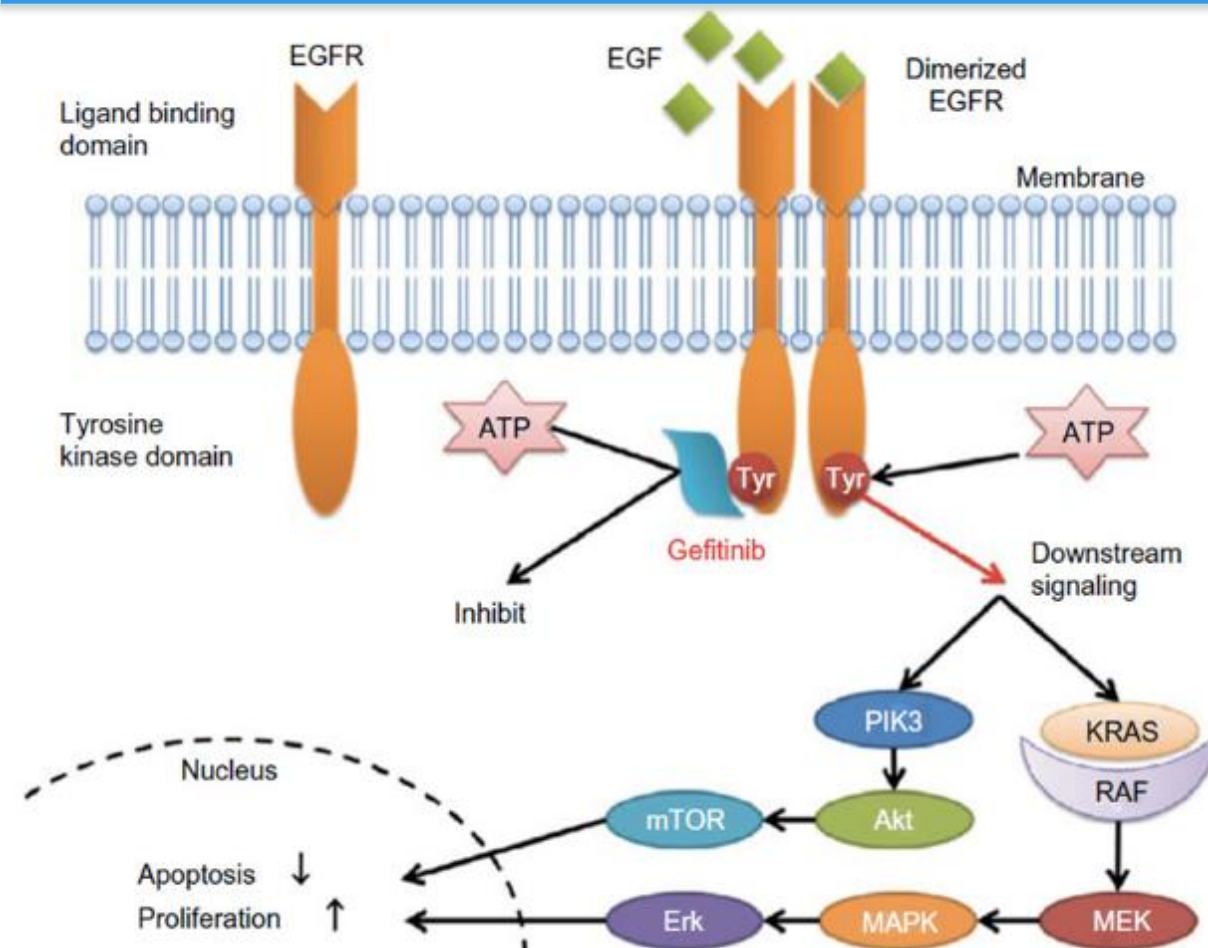
L'azote de la morpholine permet la génération de sels d'amine solubles dans l'eau → *augmente la solubilité dans l'eau.*

A. EGFRi: Gefitinib, M.A



La première génération d'inhibiteurs de petites molécules d'EGFR était réversible, se liant au site de liaison de l'ATP de manière conventionnelle (par exp, le géfitinib et l'erlotinib).

A. EGFRi: Gefitinib, M.A

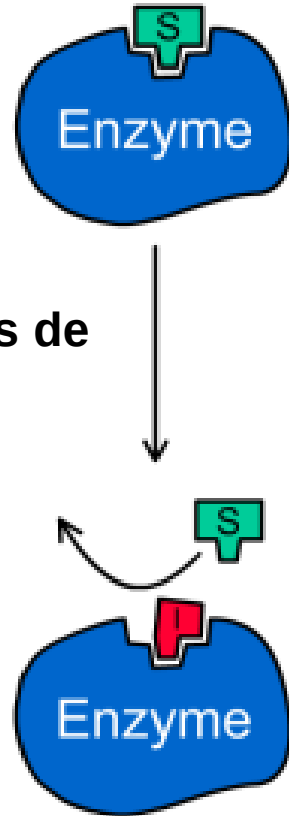


La première génération d'inhibiteurs de petites molécules d'EGFR était réversible, se liant au site de liaison de l'ATP de manière conventionnelle (par exp, le géfitinib et l'erlotinib).



Cependant, un mécanisme de résistance à ces inhibiteurs se produit souvent via une mutation **T790M**, ce qui augmente l'affinité de l'EGFR envers l'ATP.

Vers des inhibiteurs irréversibles de l'EGFR

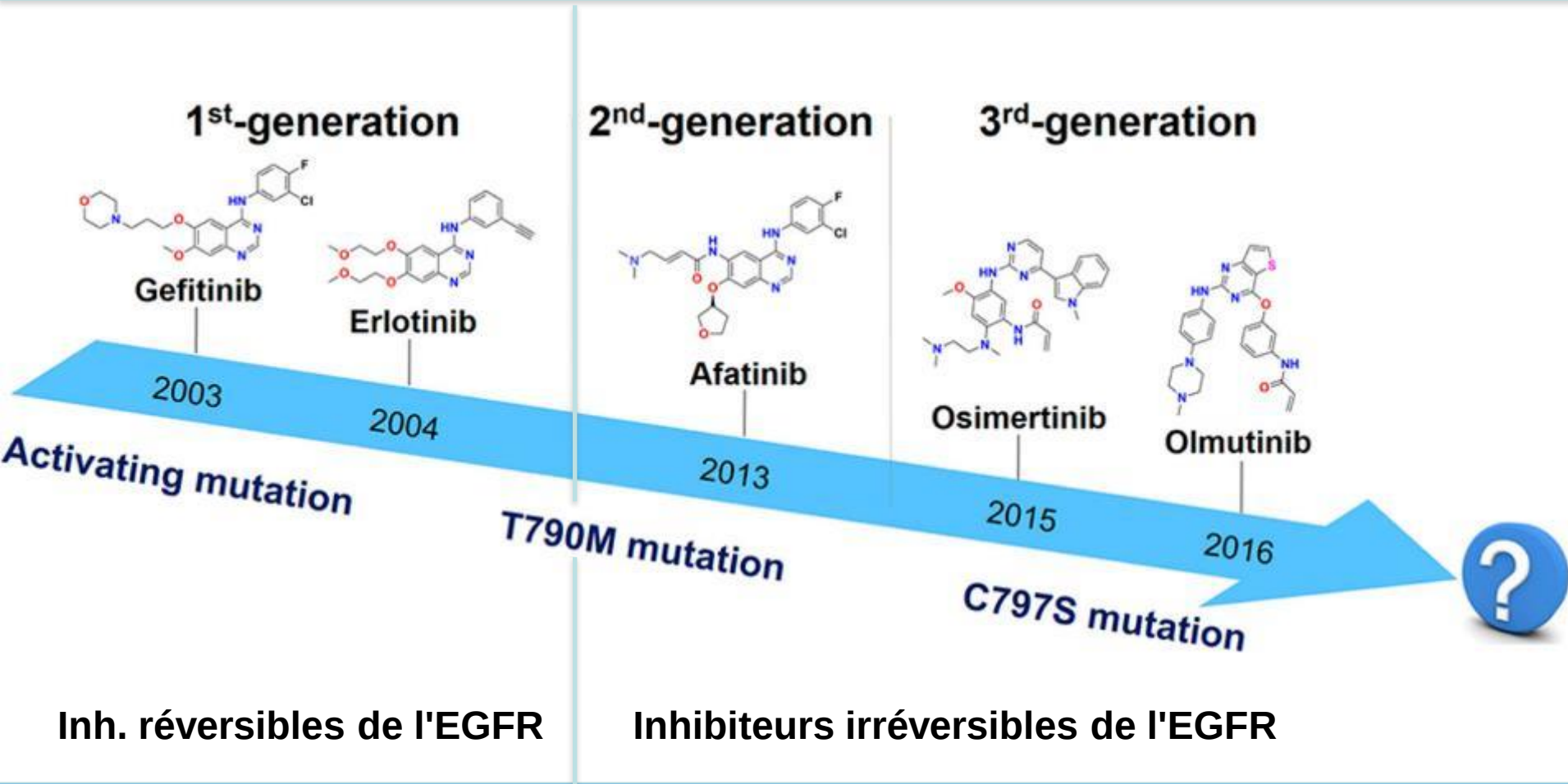


La première génération d'inhibiteurs de petites molécules d'EGFR était réversible, se liant au site de liaison de l'ATP de manière conventionnelle (par exp, le géfitinib et l'erlotinib).

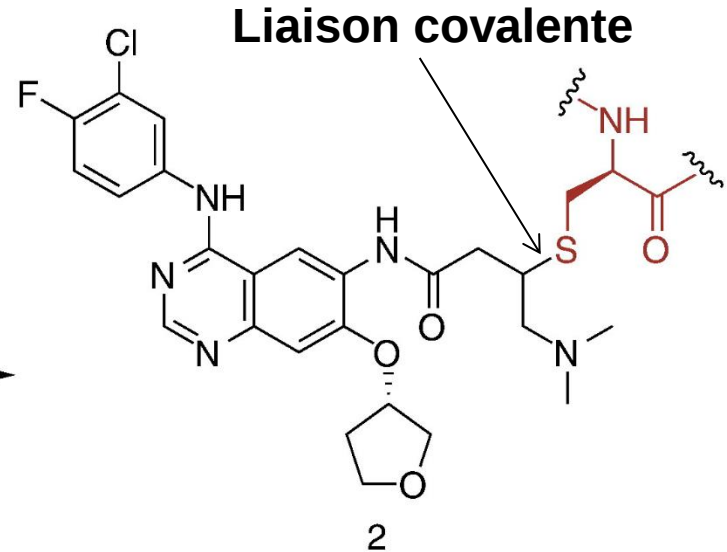
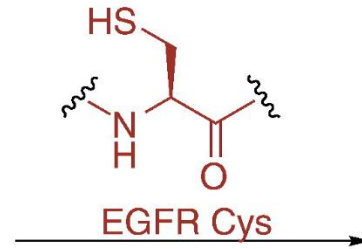
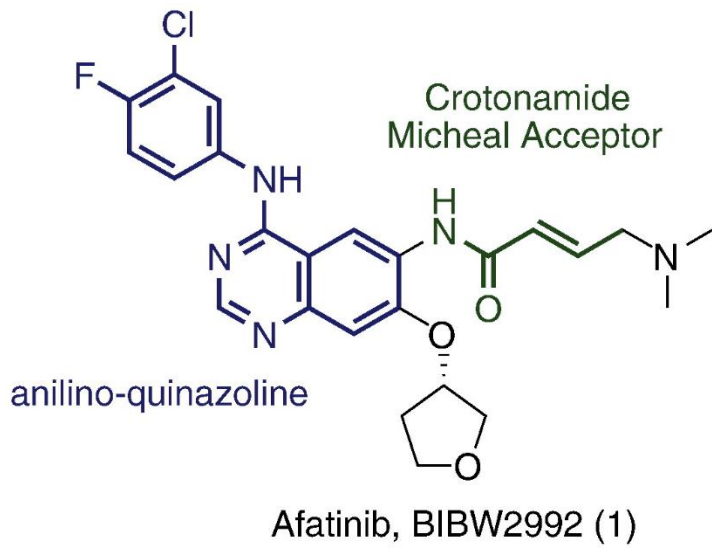


Cependant, un mécanisme de résistance à ces inhibiteurs se produit souvent via une mutation **T790M**, ce qui augmente l'affinité de l'EGFR envers l'ATP.

Inhibiteurs irréversibles de l'EGFR

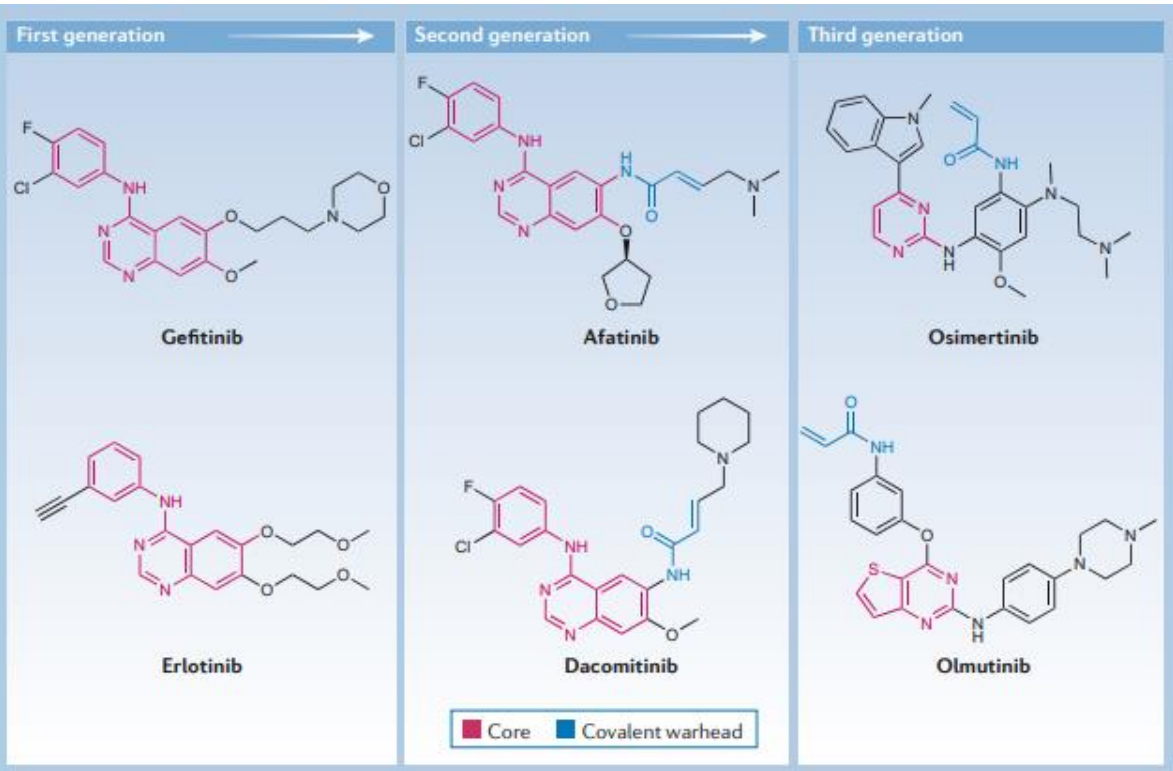


IV.A. Inhibiteurs EGFR (HER1)



L'afatinib est un inhibiteur **irréversible**, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB. Il **se lie de manière covalente** à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

Next-generation drug development EGFRi



- Utile contre les mutations résistantes aux médicaments, impliquant une mutation du résidu **Thr-790** en **méthionine**,
- L'amide électrophile α, β -insaturé (acrylamide) réagit avec un résidu de cystéine via une réaction de Michael,
- Un inhibiteur covalent irréversible sert à surmonter la compétition ATP, car il ne peut pas être déplacé par l'ATP une fois lié.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

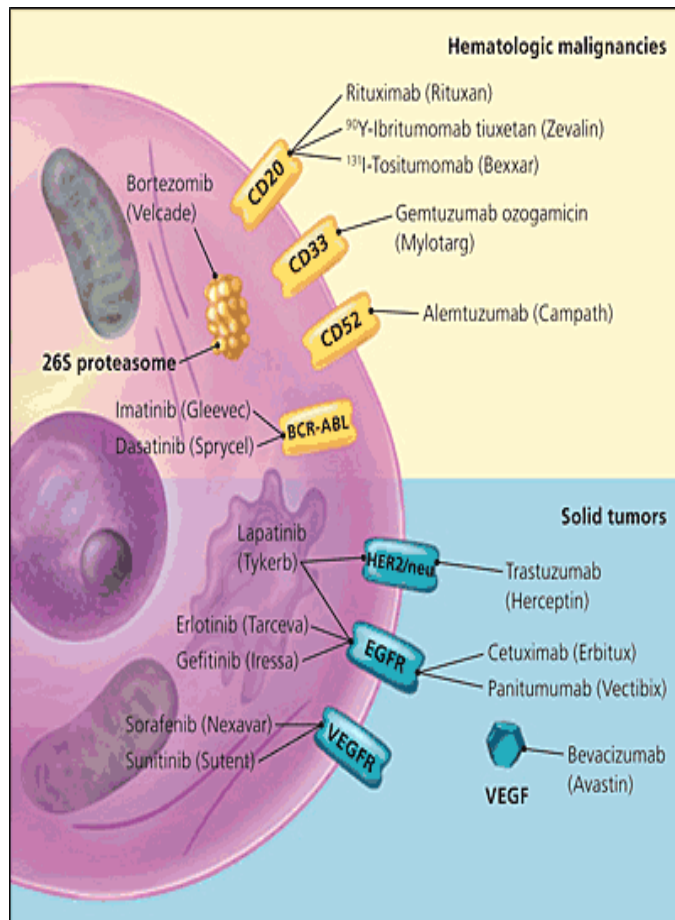
I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

- A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL
- B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

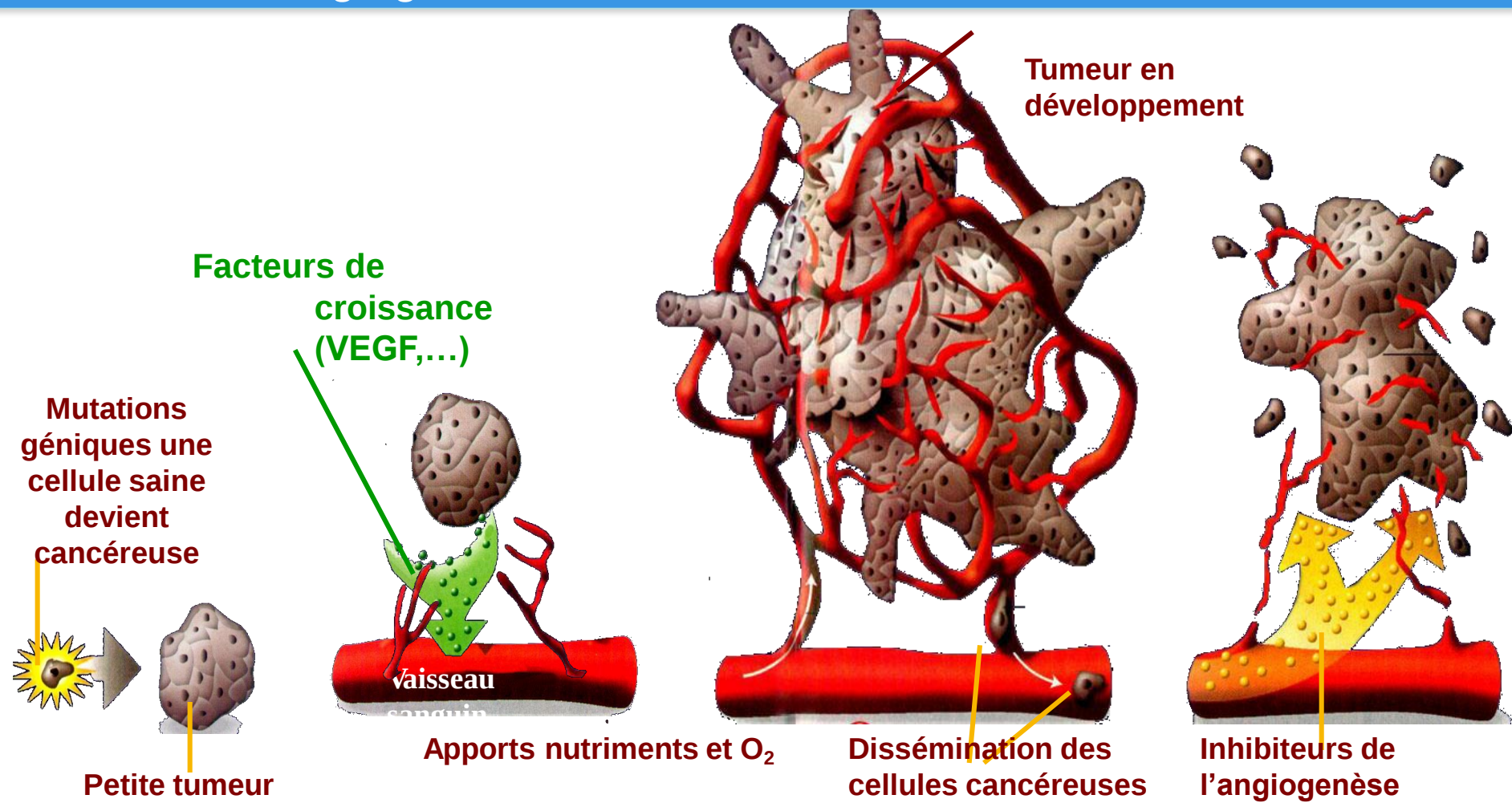
III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

- A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible
- B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible
- C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)

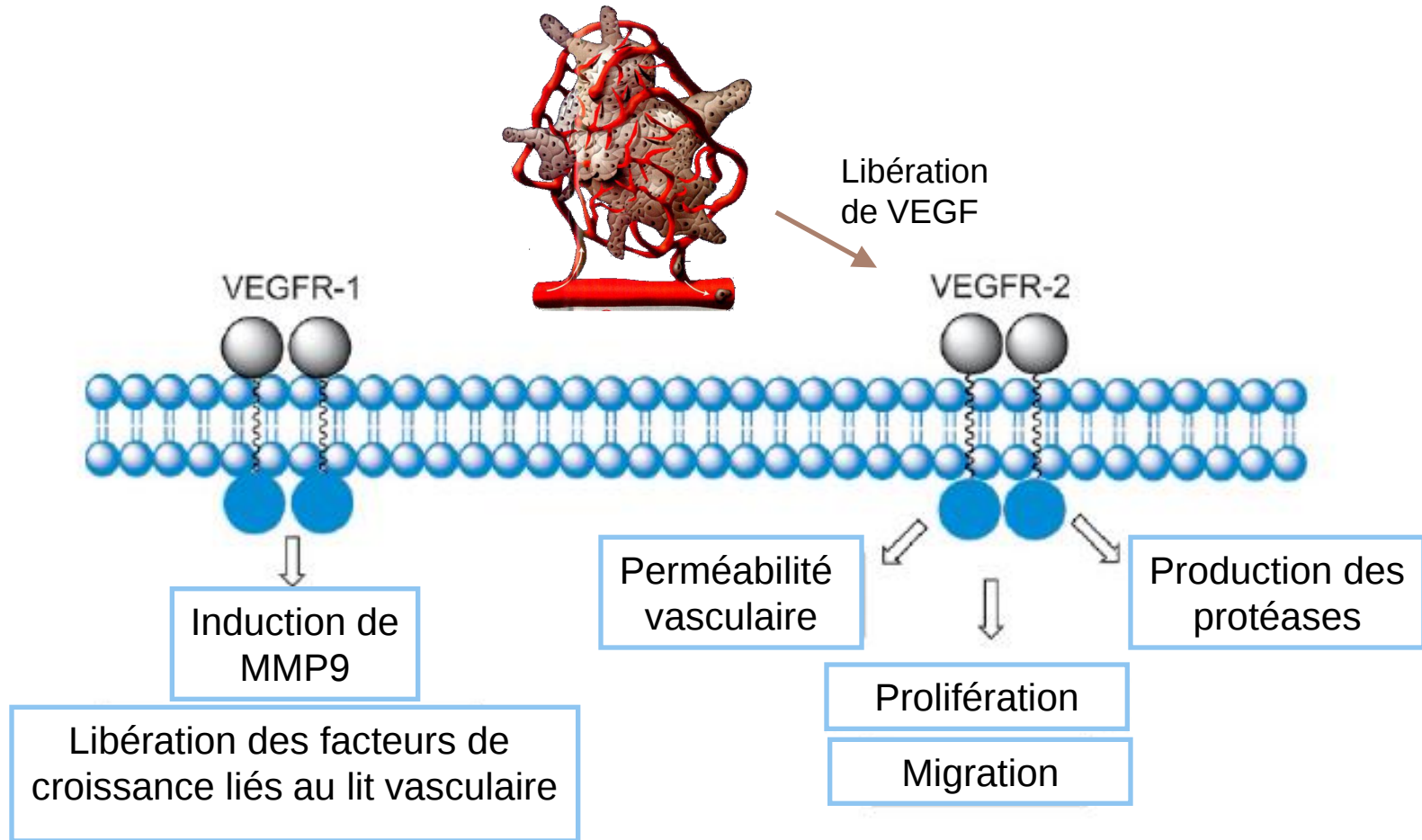


*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

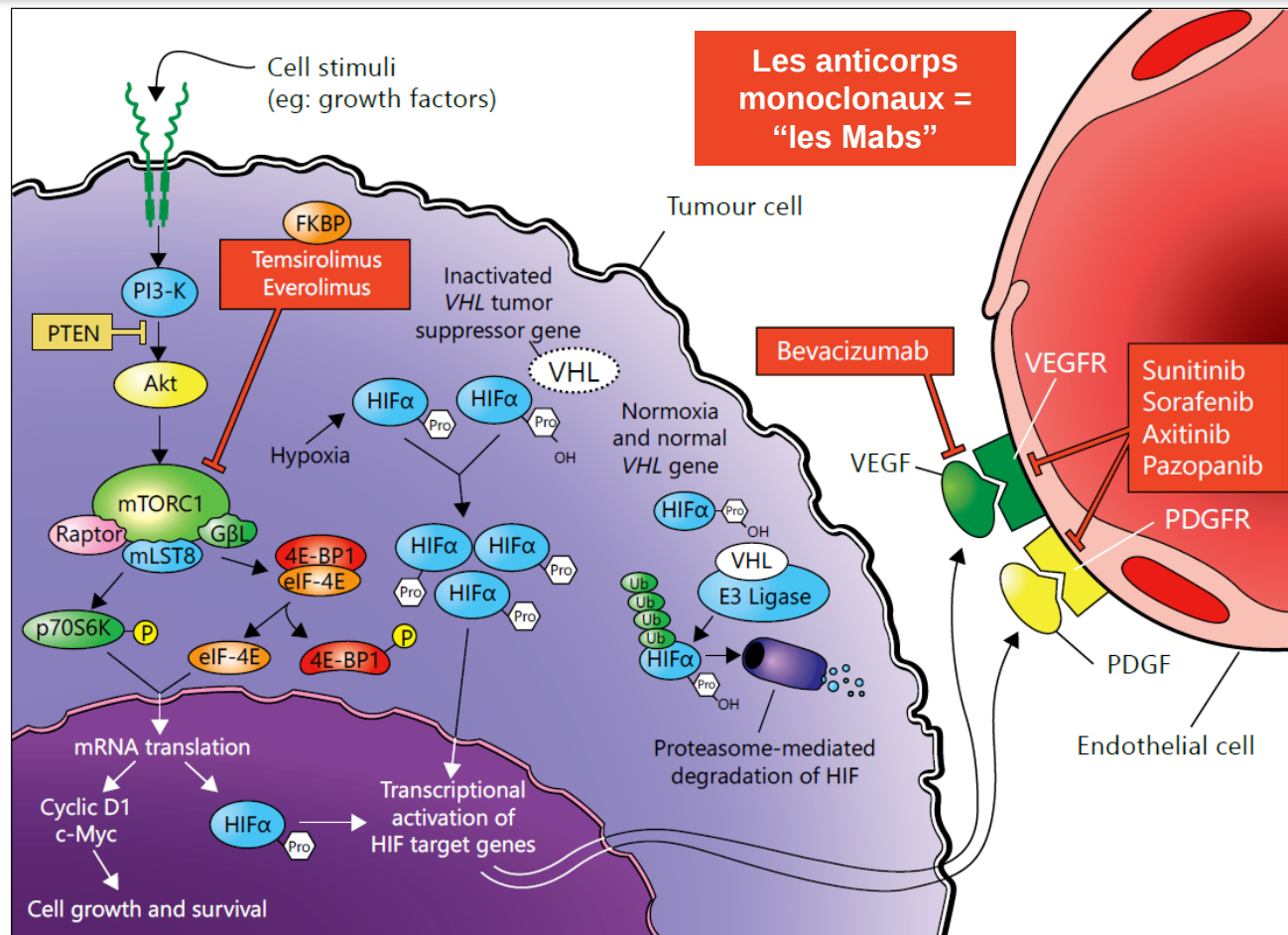
IV. B. La néo-angiogénèse



Événements déclenchés après activation de VEGFR-1 et VEGFR-2.



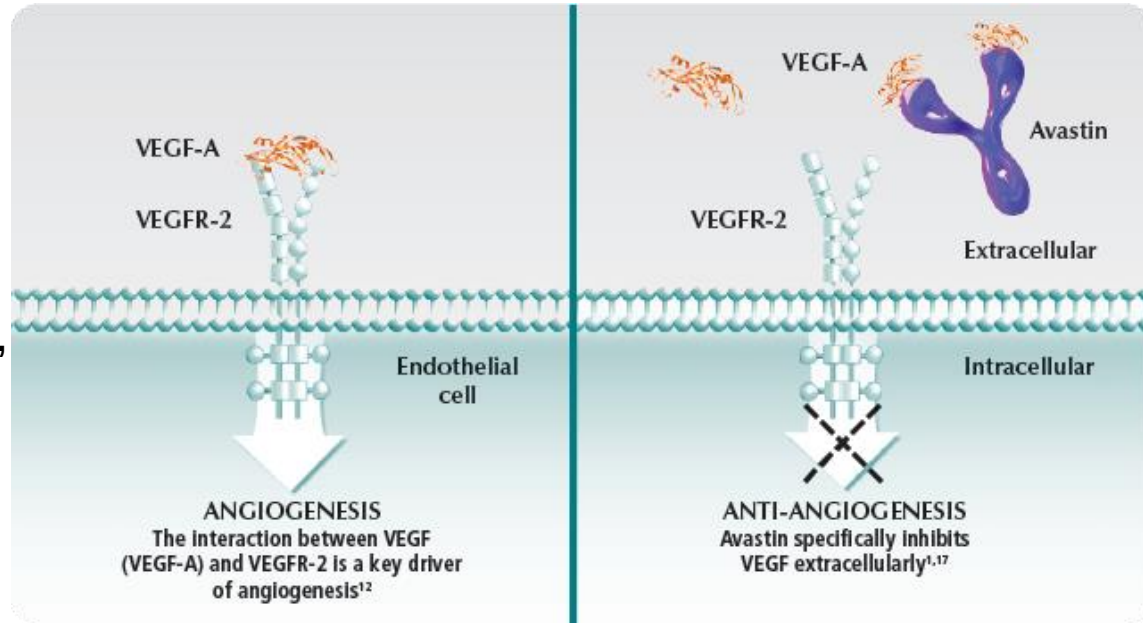
Agents anti-angiogéniques : différentes stratégies



Anticorps monoclonaux

□ Bevacizumab (AVASTIN®)

- Anticorps anti-VEGF humanisé
- se lie au VEGF-A
- Indications : cancers colorectal, ovaire, gynécologique, rein, sein...



□ Ramucirumab (CYRAMZA®)

- Anti-VEGF-R2,
- Indications : adénocarcinome gastrique

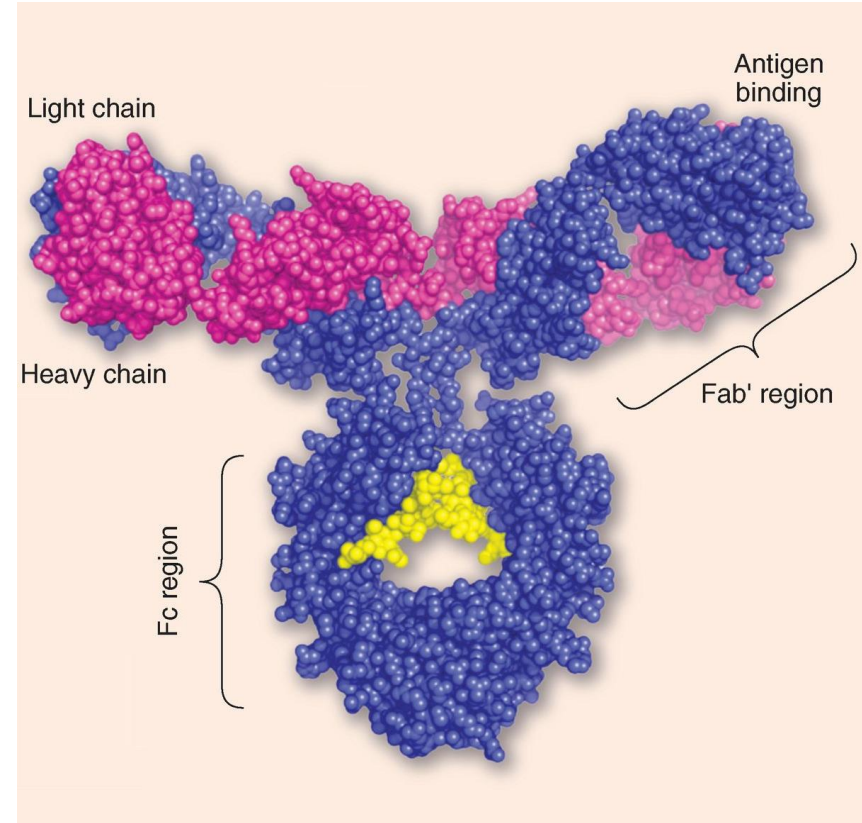
Un «MAB» c'est quoi ?

Définition : Un anticorps monoclonal est une IMMUNOGLOBULINE (Ac) de type IgG ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné.

macromolécules protéiques (PM > 150 000 Da)

Donc,

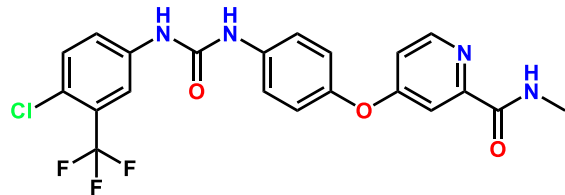
- 😞 Inutilisable per os → Voies parentérales
- 😞 Diffusion tissulaire (tumeurs) faible
- 😞 Ne franchissent pas la BHE



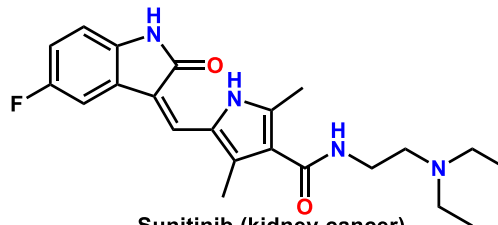
ITK vs anticorps monoclonaux

Anticorps monoclonaux	«INIBs»
Administration parentérale	Administration <i>per os</i>
Action extracellulaire	Action intracellulaire
Ne passe pas la BHE	Passage de la BHE
Cible unique	Multi cible
Grosses molécules	Petites molécules

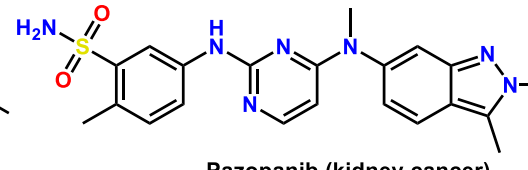
Clinically-approved agents that include VEGF-R as a target



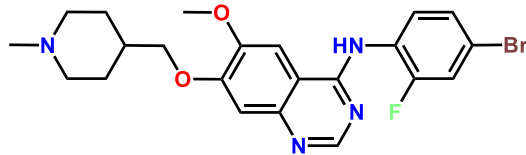
Sorafenib (liver and breast cancers)



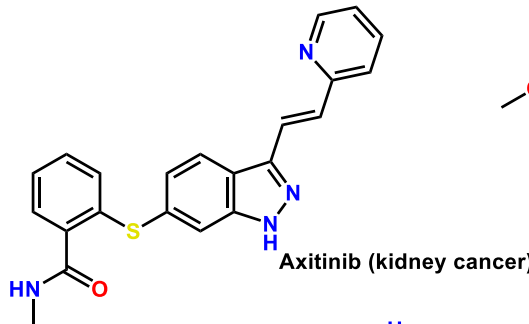
Sunitinib (kidney cancer)



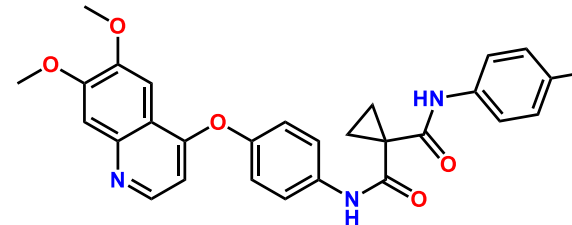
Pazopanib (kidney cancer)



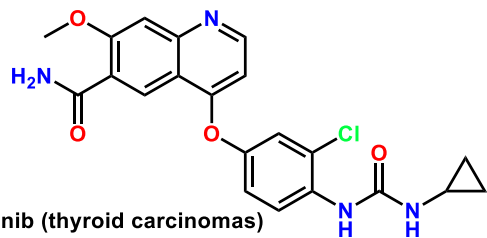
Vandetanib (medullary thyroid carcinoma)



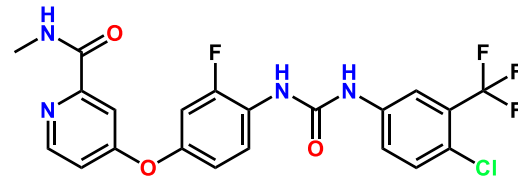
Axitinib (kidney cancer)



Cabozantinib (kidney cancer)

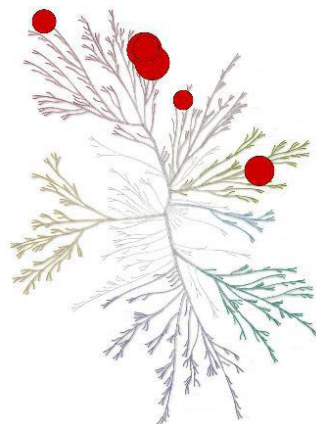


Lenvatinib (thyroid carcinomas)

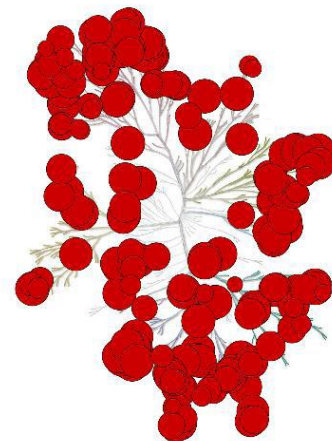
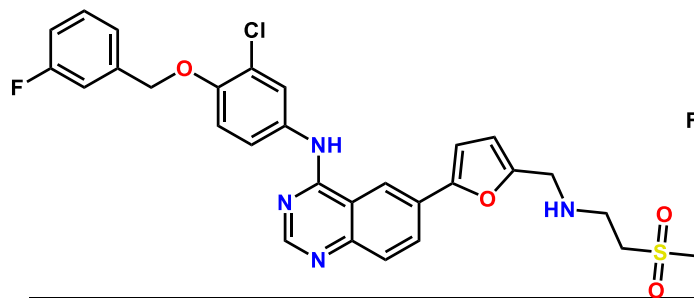


Regorafenib (metastatic colorectal cancer)

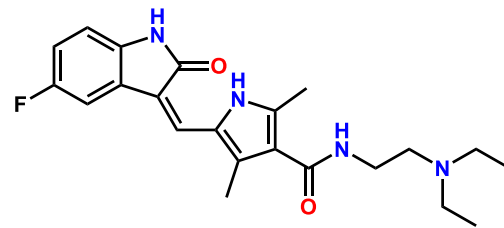
Vers des inhibiteurs multikinase



Lapatinib

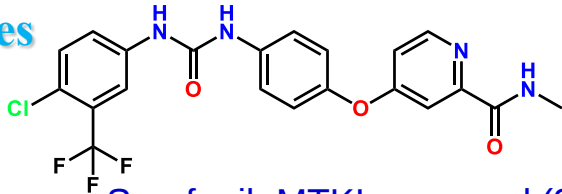


Sunitinib

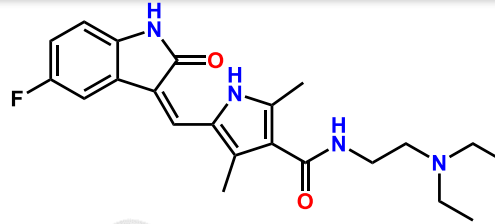


Inhibiteurs multibles de TK anti-VEGF

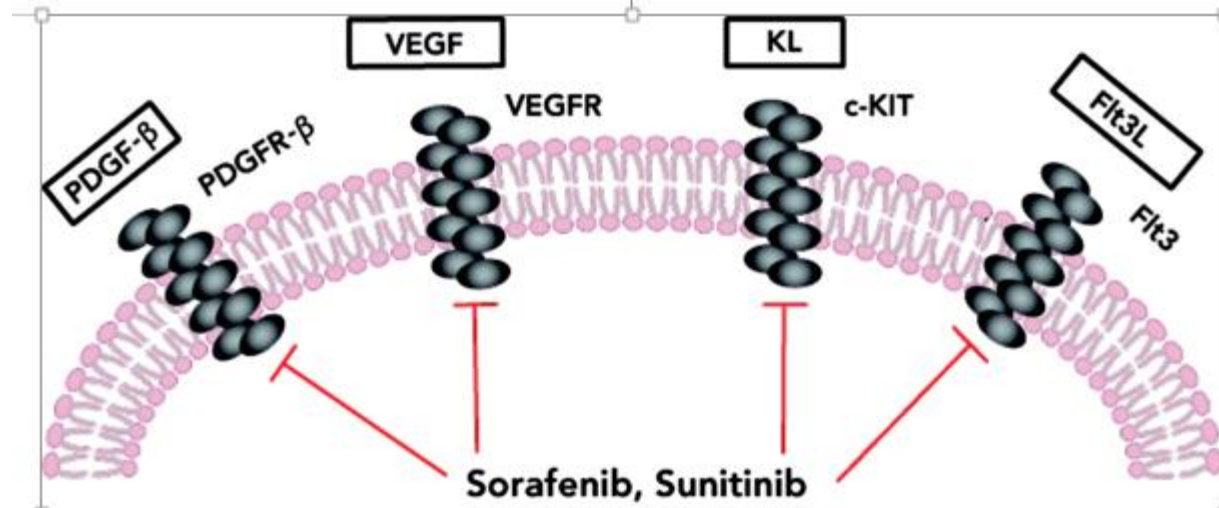
Examples



Sorafenib MTKI approved (2006)
(liver breast and thyroid cancers)



Sunitinib TKI approved (2011)
(Advanced renal carcinoma)



- Sorafenib and sunitinib inhibits VEGF-R, PDGFR, Flt3L, and c-KIT



- Conçu pour être sélectif contre une gamme de récepteurs tyrosine kinases impliqués dans les tumeurs
- La résistance aux médicaments ne devrait pas se produire pour toutes les cibles de kinase
- Équivalent de thérapie combinée (poly-pharmacologie)
- Agents prometteurs contre les tumeurs entraînées par plusieurs anomalies

LES THÉRAPIES CIBLÉES

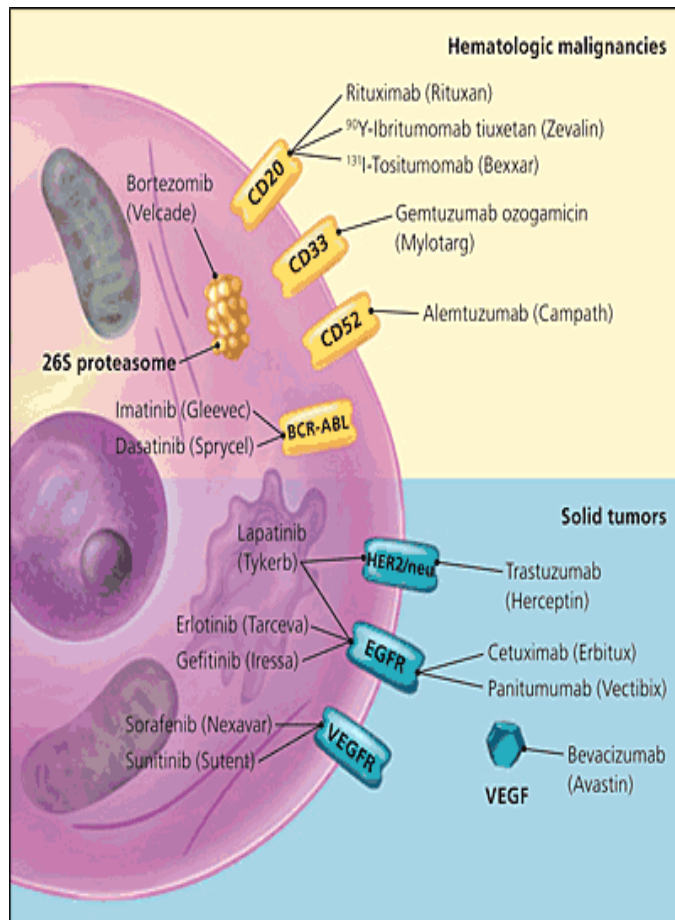
I. Introduction

II. Inhibiteurs des Protéine-Tyrosine Kinase Non-récepteurs (NRTKI*)

- A. NRTKI ciblant la protéine BCR-ABL
- B. NRTKI ciblant la protéine Bruton's (BTK)

III. Inhibiteurs des Récepteurs des Protéine-Tyrosine Kinase

- A. Inhibiteurs de EGFR (HER1) réversible
- B. Inhibiteurs de EGFR (HER1) irréversible
- C. Inhibiteurs d'angiogenèse (VEGFR)



*NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

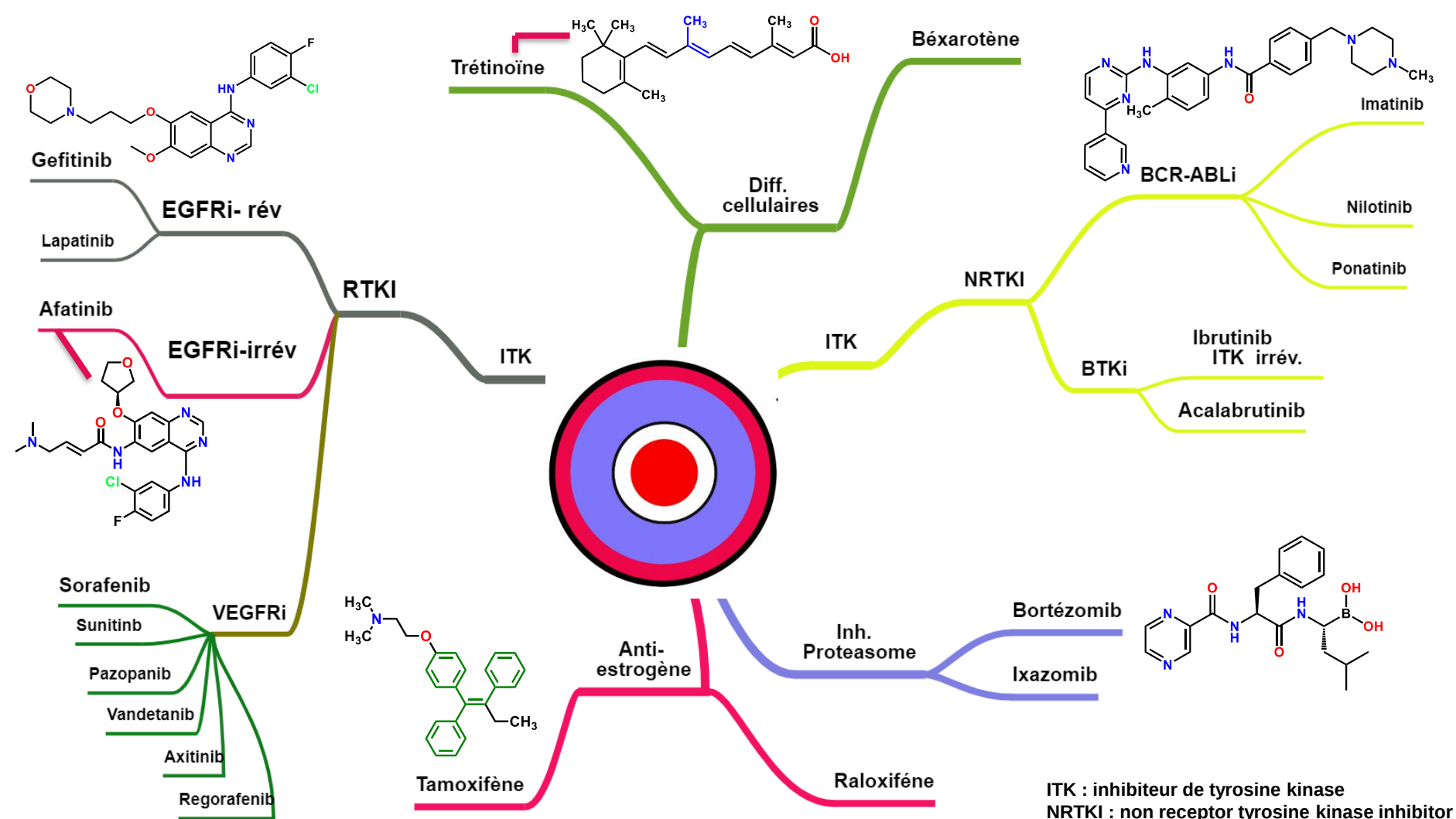
CONCLUSIONS :

Conclusion



Polythérapie

- ❖ Le succès de l'**imatinib** a non seulement amélioré le pronostic des patients atteints de LMC, mais a inauguré **une ère d'oncologie de précision**.
- ❖ En **2023**, **> 80 ITK** se trouvent en utilisation cliniques.
- ❖ L'utilisation des agents de **thérapie ciblée** a permis **d'améliorer l'index thérapeutique** dans le traitement du cancer.
- ❖ L'ancienne thérapie ciblée, reste cruciale dans le trt du cancer du sein/prostate (hormonothérapie).



ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
NRTKI : non receptor tyrosine kinase inhibitor

Le Saviez-vous?

Grâce à la recherche,
les taux de survie des malades progressent :



Cancer de la prostate

↗ **Aujourd'hui = 93 %**
1990 = 72 %



Cancer du sein

↗ **Aujourd'hui = 88 %**
1990 = 79 %



Cancer colorectal

↗ **Aujourd'hui = 63 %**
1990 = 51 %



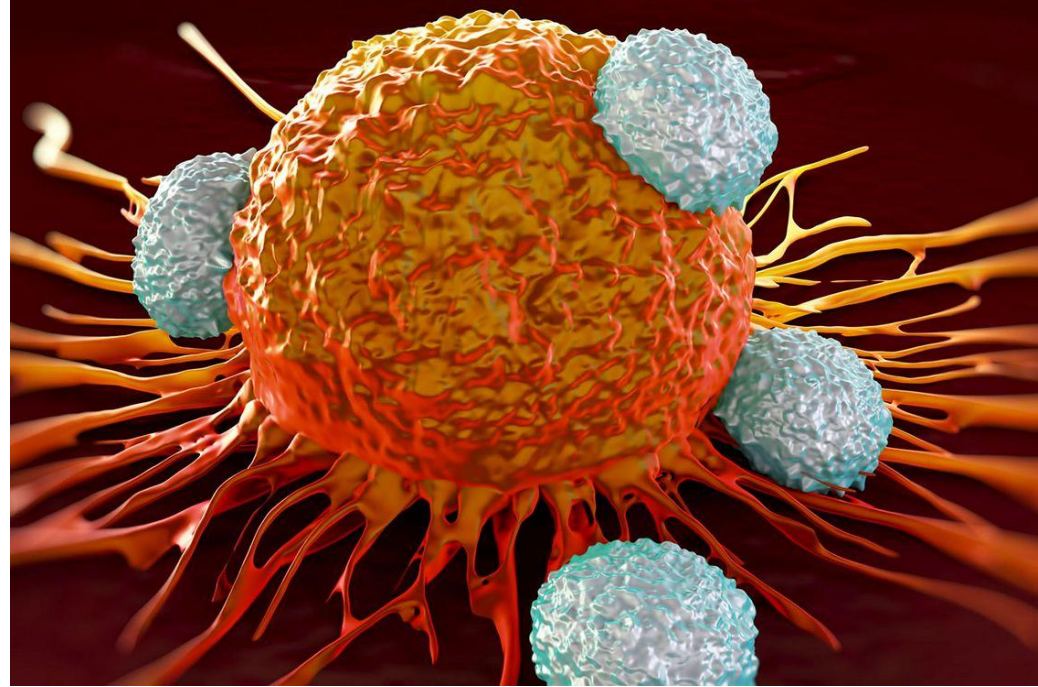
Cancer du poumon

↗ **Aujourd'hui = 20 %**
1990 = 9 %

(Taux de survie nette à 5 ans – Source : Estimations INCa, édition 2022)

“La détection d'une masse cancéreuse est possible lorsqu'elle atteint **un milliard de cellules, ce qui représente un gramme ou un centimètre de diamètre**. Le cancer moyen, tel que le cancer du sein, est décelable au bout de la huitième année de son évolution”

*jean-pierre willem, édition la vie naturelle, decembre 1990, p. n ° 56 -
Jean-Pierre Willem*



TOP 5 CAUSES OF BREAST CANCER ON CAREER WOMEN

Did You Know?

"Career women have **70% higher risk of developing breast cancer** than housewives or women in lower-status jobs."

Dr. Tetyana Pudrovska,
lead author of
'Higher-Status Occupations
and Breast Cancer' study



**NOT
BREASTFEEDING**



**DELAYED
PREGNANCY**



**STRESS
AT WORK**



**AIR
POLLUTION**



**LACK
OF SLEEP**

