

# Nouvelles cibles moléculaires dans les traitements des cancers

Fabien Calvo et Heriberto Bruzzoni-Giovanelli

## Abstract

### New molecular targets in cancer treatment

Our knowledge of cancer biology has considerably increased these last two decades, especially in tumour cell biology and cellular microenvironment. The identification of the molecular effectors and regulators involved in these regulations allowed to recently develop new pharmacological approaches targeting tumour growth factors (such as VEGF), their receptors (EGFR, HER2, VEGFR...), their enzymatic activities, signal transduction pathway molecules, transforming neo-proteins (fused or altered proteins), or normal proteins involved in deregulated tumour-normal microenvironment interactions. Some of these new drugs have brought a real therapeutic benefit, mainly in association with classical cytotoxic drugs. These targeted agents have a low to major therapeutic index often needing to precisely define the cancer patients who should benefit from their use. Therefore, it exists an important space for the development of new cytotoxic drugs, active against tumours multiresistant to classical therapies, with more acceptable administration modalities, such as oral formulations, and with reduced toxicities.

## Mots-clés

**Anticancéreux, agents cytotoxiques, oncogènes, angiogenèse, apoptose.**

## Key-words

**Anticancer agents, cytotoxic drugs, oncogenes, angiogenesis, apoptosis.**

Les traitements du cancer se sont développés depuis un demi-siècle et ont vécu plusieurs révolutions. La première, empirique, qui débute en 1950, voit l'obtention des premières rémissions complètes dans des leucémies aiguës de l'enfant par l'utilisation des glucocorticoïdes associés à des antimétabolites comme le Méthotrexate ou le Mercaptopurine. Très rapidement se mettent en place les tests biologiques qui vont permettre de tester l'efficacité de nouveaux

médicaments, essentiellement des lignées cellulaires transplantables dérivées de tumeurs expérimentales spontanées ou chimio-induites chez la souris (voir *tableau I*). Ces tumeurs sont injectées en intra-péritonéal ou par voie intraveineuse chez des souris syngéniques, elles ont une cinétique de croissance extrêmement rapide, tuant

les animaux en quelques jours ou semaines. L'efficacité des nouvelles drogues est testée essentiellement sur la survie des animaux (« increased life span », ILS).

Ces tests, encore très largement utilisés, ont permis la sélection de nombreux médicaments cytotoxiques (voir *tableau II*) largement utilisés jusqu'à ce jour et très efficaces chez l'Homme. Leur inconvénient majeur est d'identifier des médicaments actifs sur des tumeurs à temps de doublement rapide, très différentes ainsi de la grande majorité des tumeurs humaines dont la composante proliférative est en équilibre partiel avec une composante différenciée dont la destinée est l'apoptose. De plus, ces traitements n'ont pas de spécificité vis-à-vis des cellules humaines.

Au début des années 70, un réel effort international a été engagé visant à identifier les bases biologiques du cancer et

ainsi, des cibles moléculaires plus spécifiques aux cellules humaines. A partir de travaux menés sur des rétrovirus transformants animaux, cet effort allait aboutir en deux décennies à l'identification des oncogènes cellulaires humains, à leur caractérisation biologique et fonctionnelle, et à la définition de nouvelles approches thérapeutiques ciblées à la fin des années 90. Dans le même temps, des travaux fondamentaux utilisant des systèmes modèles comme la levure ou la drosophile permettaient le démantèlement progressif des étapes du cycle cellulaire et de la mort cellulaire programmée (ou apoptose) et de leur régulation.

En parallèle, les années 70 à 80 voient se développer de nouvelles manières d'évaluer l'efficacité des médicaments anticancéreux en utilisant des techniques de clonogénicité (croissance des cellules tumorales en agar mou évaluant leurs potentialités d'auto-renouvellement) et par la croissance de tumeurs humaines (lignées cellulaires ou tumeurs fraîches) *in vitro* (panel de lignées du National Cancer Institute, voir *tableau III*); et *in vivo*, après transplantation chez la souris immunologiquement tolérante (souris nude ou souris Scid). L'évaluation des médicaments

Tableau I - Modèles de tumeurs murines syngéniques les plus couramment utilisés.

B16	mélanome
Co 38	cancer du colon
Dunning	cancer de la prostate
Lewis	carcinome
L1210	leucémie
P388	leucémie

## Glossaire

### Angiogenèse

Processus assurant la vascularisation d'un tissu à partir de bourgeonnement d'un vaisseau préexistant.

### Mitochondrie

Organite intracellulaire contenant de l'ADN de l'ARN et des protéines impliquées dans la production énergétique de la cellule et la régulation de l'apoptose.

### Néoangiogenèse tumorale

Formation de nouveaux vaisseaux sanguins permettant les échanges en oxygène et nutriments dans la tumeur, indispensable au-delà d'une taille de 100 microns.

### Tumeurs murines syngéniques

Tumeurs survenant chez des rongeurs de même fond génétique.

Tableau II - Principaux médicaments anticancéreux utilisés en thérapeutique humaine.

Alcaloïdes et agents antimicrotubuline
Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline : Vincristine, Vinblastine, Navelbine Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline : Paclitaxel, Docetaxel
Agents antimétabolites
Antifolates : Méthotrexate, Trimetrexate et Raltrexed Antipyrimidines : Fluorouracile, Capecitabine, Eniluracile Cytosine-arabinoside, Gemcitabine 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, Fludarabine, cladribine
Agents alkylants et apparentés
Moutardes azotées : Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil Aziridines : Thiotepe, Mitomycine C Alkyls sulfonates: Busulphan Nitrosourées : BCNU, CCNU, MéthylCCNU Hydrazines et triazines : Procarbazine, Dacarbazine et Temozolomide Dérivés du platine : Cis Platine, Carboplatine et Oxaliplatine
Agents interagissant avec les topoisomérases
Epipodophyllotoxines : Etoposide, Teniposide Analogues de la Camptothécine : Camptothécine, Irinotecan, Topotecan Anthracyclines et composés voisins : Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone, Actinomycine D
Autres molécules
Bléomycine, Hydroxyurée, L-Asparaginase

Tableau III - Crible des lignées cellulaires humaines du National Cancer Institute (NCI-USA).

Leucémies	Cancers bronchiques non à petites cellules	Cancers à petites cellules bronchiques	Cancers du colon	Cancers du système nerveux central	Mélanomes	Cancers de l'ovaire	Cancers du rein	Cancers de la prostate	Cancers du sein
CCRF-CEM	A549/ATCC	DMS 114	COLO 205	SF-268	LOX IMVI	IGROV1	786-0	PC3	MCF7
HI-60 (TB)	EKVX	DMS 273	DLD-1	SF-295	MALME-3M	OVCAR-3	A498	DU-145	MCF7/ADR-RES
K.562	HOP-18		HCC-2998	SF-539	M14	OVCAR-4	ACHN		MDA-MB231/ATCC
OLT-4	HOP-92		HCT-116	SNB-19	M19-MEL	OVCAR-5	CAKI-1		MDA-N
RPMI-8226	NCI-H226		HCT-15	SNB-75	SK-MEL.2	OVCAR-8	RXF-393		BT 549
SR	NCI-H23		HT29	SNB-78	SK-MEL.28	SK-OV.3	RXF-631		T470
	NCI-H322M		KM12	U251	SK-MEL.5		SN12C		
	NCI-H460		KM201-2	XF 498	UACC-257		TK-10		
	NCI-H522		SW-620		UACC-62		UO-31		

se fait alors sur des tumeurs à temps de doublement plus long, voisin de celui des tumeurs humaines *in situ*. Des techniques plus sophistiquées ont été plus récemment développées chez ces souris modèles, permettant d'évaluer l'effet des traitements sur l'histoire naturelle des cancers par l'implantation orthotopique (dans le tissu d'origine) de tumeurs humaines et l'observation de leur évolution métastatique dans un micro-environnement tissulaire et vasculaire proche de la physiopathologie humaine.

Enfin, des facteurs liés à l'hôte, comme l'immunité, ou plus récemment le rôle du micro-environnement tumoral dont la vascularisation des tumeurs, sont des axes de recherche médicamenteuse car ils sont théoriquement moins susceptibles de dérives génétiques sous la pression thérapeutique. Ces cibles sont devenues essentielles dans les stratégies de développement des laboratoires pharmaceutiques.

Globalement, les cibles moléculaires jusqu'en 1990 étaient essentiellement les nucléotides, l'ADN, l'ARN, la réplication

et la transcription, le développement des quinze dernières années se faisant vers le ciblage des protéines nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires impliquées dans les cascades de la transduction des signaux, des récepteurs membranaires aux protéines de régulation du cycle cellulaire.

### Les cibles classiques des médicaments anticancéreux

Ce champ de recherche est encore très productif, avec le développement de nombreux analogues de médicaments anciens (*figure 1*) dont le bénéfice est lié :

- à la modalité d'administration, la voie orale supplante la voie parentérale (Capecitabine orale, prodrogue du fluorouracile injectable) [1],
- à une efficacité et à une toxicité différentes par rapport au médicament référent (Oxaliplatine actif sur les tumeurs digestives et sans toxicité rénale, différent du Cis Platine) [2],

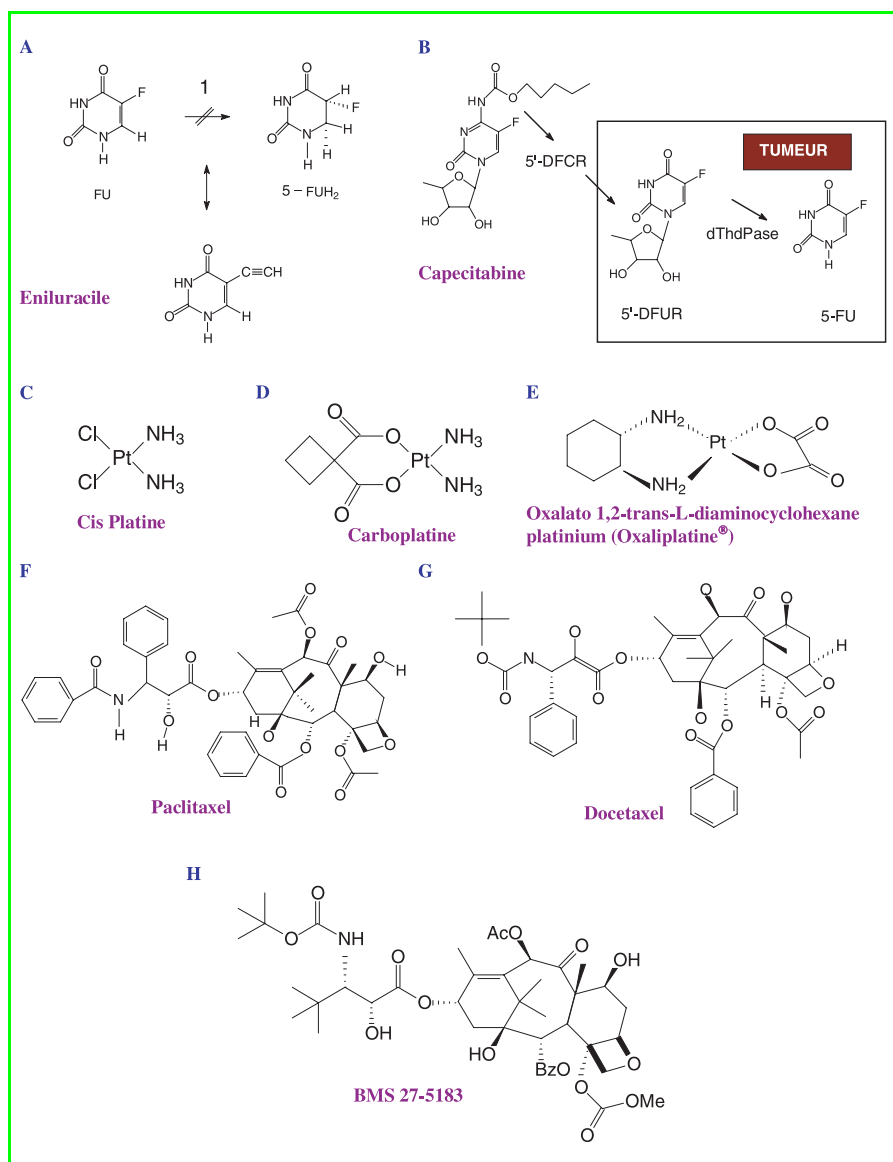


Figure 1 - Nouveaux analogues de produits anciens.

**A :** le fluorouracile (FU), normalement dégradé au niveau du tube digestif, peut être administré par voie orale en utilisant un inhibiteur de la dihydropyrimidine déhydrogénase (l'Eniluracile), empêchant ainsi son catabolisme. **B :** la capécitabine est un prodrug du fluorouracile qui s'administre par voie orale.

**C :** le cisplatine est un agent responsable d'adduits de l'ADN ayant une spécificité marquée pour les tumeurs embryonnaires et les cancers de l'ovaire et une toxicité rénale importante. Ses analogues, le carboplatine (**D**) et l'oxaliplatine (**E**) ont des spécificités tumorales et des toxicités différentes.

**F et G :** les deux premières taxanes, docétaxel et paclitaxel, ont été un apport majeur dans la chimiothérapie anticancéreuse. Leur toxicité après administration intraveineuse a fait développer de nombreuses formes orales en expérimentation clinique dont le BMS 27-5183 (**H**).

- à de nouveaux antimétabolites ayant une activité thérapeutique originale (Gemcitabine), à de nouveaux agents antimicrotubules à activité majeure (nouvelles taxanes et épithilones [3-4], Navelbine et dérivés), à de nouveaux alkylants (Acronycine et dérivés), à de nouvelles antitopoisomérases...

## Les médicaments ciblant les protéines du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est sous le contrôle de nombreuses protéines dont la fonction est de permettre la division des cellules, dont les cyclines, les activateurs de ces cyclines, les kinases dépendantes des cyclines (CDK), et leurs inhibiteurs. A chaque étape du cycle cellulaire, il existe des

points de contrôle de leur bon déroulement qui sont dérégulés dans les proliférations tumorales, ainsi que l'expression de certaines cyclines. Une attention particulière a été portée ces dernières années au ciblage moléculaire de ces régulateurs, plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK qui agissent pour l'essentiel en bloquant le site ATP par compétition [5-6]. Plusieurs composés dont le Flavopiridol et la Roscovitine (CYC202 qui co-cristallise avec la CDK2) sont en cours d'essai clinique (figure 2). Dans un cadre voisin, la protéine p53 est une des protéines les plus fréquemment mutées dans les cancers humains. La forme sauvage non mutée de p53 est induite dans le cas de lésions de l'ADN et s'accompagne de l'arrêt du cycle cellulaire suivi de sa reprise en cas de réparation, et sinon, de l'induction de la mort cellulaire. Les mutants de p53 n'ont pas d'arrêt du cycle cellulaire et semblent responsables de l'accumulation de lésions non réparées et d'une mutagenicité accrue. Des tentatives thérapeutiques visent soit à réintroduire dans les cellules tumorales une protéine p53 sauvage ou des peptidomimétiques, soit à rétablir une conformation sauvage dans la protéine mutée, ou encore à augmenter la concentration de la protéine sauvage intracellulaire en inhibant son interaction avec la protéine mdm-2 responsable de sa dégradation [7-9]. Enfin, le premier médicament inhibant le protéasome (complexe de dégradation des protéines) est actuellement en cours d'essai clinique (Velcade®).

## Les médicaments inducteurs de l'apoptose

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée qui fait intervenir des régulations complexes membranaires et cytoplasmiques aboutissant à la perméabilisation de la mitochondrie. L'espace membranaire de la mitochondrie contient des molécules solubles dont la libération vers le noyau ou le cytoplasme aboutit à la mort cellulaire [10]. La perméabilité de la mitochondrie est régulée par un équilibre fin des protéines de la famille bcl-2 à activité pro-(protéines BH3 et bax) ou anti-apoptotiques (bcl-2 et bcl-Xl). De nombreux agents anticancéreux classiques agissent sur la mitochondrie comme les épipodophyllotoxines (VP-16), les taxanes et les analogues nucléosidiques. Plus récemment, de nouvelles drogues ont démontré leur impact mitochondrial comme le trioxyde d'arsenic (actif dans la leucémie promyélocytaire), des activateurs du récepteur gamma de l'acide rétinolique, certains dérivés de la vitamine E, des inhibiteurs de la céramide synthétase, ainsi que l'acide nitrique (NO). Le démantèlement des mécanismes associés à ces régulations a conduit au développement de molécules destinées à restituer ou induire la sensibilité à l'apoptose des cellules cancéreuses. C'est le cas

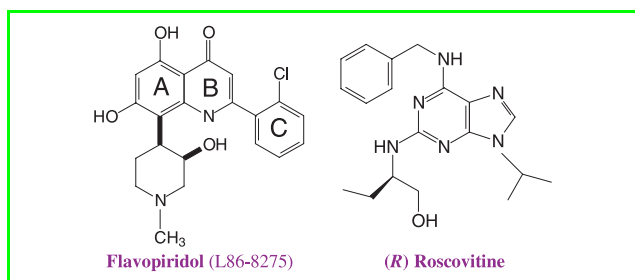


Figure 2 - Flavopiridol et Roscovitine, deux médicaments en cours d'essai thérapeutique inhibant les kinases cycline-dépendantes (CDK).

d'oligonucléotides antisens de bcl-2 (Genasense ou Oblimersen) actuellement en essai clinique de phase 3 et dont les résultats en phase 2 sont encourageants [11]. D'autres molécules sont en développement, incluant des peptides-bloquants mimant les domaines BH3, des petites molécules ciblant le récepteur mitochondrial des benzodiazépines (PK11195) ou d'autres protéines déstabilisant spécifiquement la mitochondrie des cellules tumorales. Enfin, des anticorps monoclonaux ciblant des molécules de membrane, comme la molécule CD20 et actifs dans les proliférations tumorales B (Rituximab), agiraient partiellement en induisant l'apoptose *via* la voie des céramides.

## Les agents bloquant la transduction des signaux des récepteurs membranaires à leurs cibles nucléaires

Ce domaine est la retombée la plus précoce des travaux engagés depuis près de trente ans sur les oncogènes cellulaires. Les premiers oncogènes identifiés ont été des récepteurs membranaires dont l'activation par mutation ou par surexpression ont été la cible dans un premier temps d'anticorps monoclonaux murins, puis humanisés et prochainement humains. La première cible a été le proto-oncogène cellulaire HER2/Neu, une molécule de la famille des hérégulines (« human epidermal growth factor receptor family ») [12]. Ce récepteur membranaire à activité tyrosine kinase est amplifié dans environ 20-30 % des cancers du sein et joue un rôle dans leur prolifération, l'immunité locale et l'angiogenèse tumorale. Son ciblage par l'anticorps Herceptin<sup>®</sup> (Roche) dans les tumeurs qui surexpriment HER2 a une efficacité surtout mise en évidence en association avec des cytotoxiques [13]. D'autres anticorps ont été développés depuis, ciblant le récepteur de l'EGF (récepteur du facteur de croissance épithélial, HER1), ou même des anticorps hybrides ciblant HER1 et 2, ou encore les différents récepteurs des VEGF (« vascular endothelial growth factor receptor »), les récepteurs du PDGF (« platelet derived growth factor receptor ») et les récepteurs de l'IGF (« insulin like growth factor receptor ») [14-16]. Leur évaluation dans une grande variété de tumeurs épithéliales est actuellement en cours. Parallèlement aux approches immunologiques par anticorps s'est développé le ciblage des activités tyrosine kinase de ces différents récepteurs de facteurs de croissance. Ces médicaments interagissent avec les sites ATP des kinases et ont une spécificité variable. La meilleure traduction thérapeutique est l'imatinib (Glivec<sup>®</sup>) (figure 3), qui cible la kinase intracellulaire de la protéine de fusion bcr-abl, née de la translocation 9-22

(chromosome Philadelphie) dans la leucémie myéloïde chronique. L'inhibition de l'activité kinase aboutit à la mort des cellules ayant la kinase bcr-abl et à des rémissions complètes cytogénétiques et moléculaires de la maladie [17]. D'autres kinases sont ciblées en thérapeutiques, incluant c-kit, VEGFR, PDGFR, et surtout l'EGFR (Iressa<sup>®</sup>), avec des résultats cliniques prometteurs [14, 18] (figure 3). La transduction des signaux a été également bien évaluée sous l'aspect pharmacologique avec le développement de nombreuses molécules inhibant la farnésylation de la protéine ras (qui permet l'encrage de cette protéine à la membrane) et bloquant ainsi l'activation des signaux de phosphorylation aboutissant à la multiplication cellulaire [19]. Plus en aval, des travaux sont menés sur des molécules susceptibles de bloquer des activités transcriptionnelles de c-jun, NFκB, STAT, ou en modifiant la méthylation de gènes dont l'expression est altérée dans les cancers.

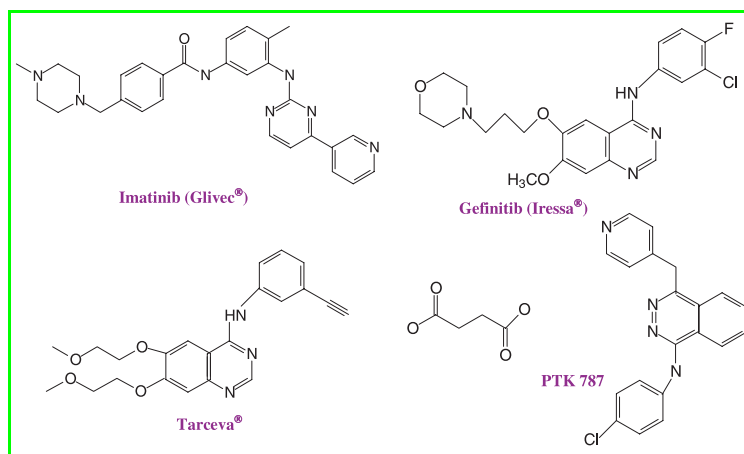


Figure 3 - Quatre inhibiteurs de tyrosine kinases.

Imatinib est le premier à avoir induit des rémissions complètes moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique en inhibant la kinase bcr-abl. Gefitinib et Tarceva<sup>®</sup> sont des inhibiteurs spécifiques de la kinase du récepteur du facteur de croissance épithélial (EGFR) et PTK-787 est un inhibiteur spécifique du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR).

## Les cibles vasculaires et l'inhibition de la formation des métastases

Cet aspect de la thérapeutique est logiquement celui qui porte les plus grands espoirs, l'invasion et la métastase étant les paramètres les plus péjoratifs de la maladie cancéreuse [20]. La cellule endothéliale maligne n'ayant pas le caractère « transformé », sa résistance à un effet thérapeutique devrait être moindre. Les phénomènes de néo-angiogenèse tumorale passent par la transcription et la sécrétion par les cellules tumorales sous l'effet de l'hypoxie, de facteurs angiogéniques tels le VEGF-A. Ces facteurs vont altérer la perméabilité des vaisseaux environnants et permettre la libération de protéases matricielles, la prolifération endothéliale, la migration et la prolifération des cellules endothéliales. Celles-ci forment progressivement des néo-vaisseaux pénétrant la tumeur, lui apportant les nutriments nécessaires à sa croissance et permettant aux cellules les plus invasives de passer dans la circulation et de coloniser d'autres sites. La connaissance de ces phénomènes a amené au développement de molécules destinées à inhiber chacune de ces étapes :

- **la synthèse du VEGF** par des inhibiteurs du facteur de transcription HIF1 (« hypoxia inducible growth factor-1 »)

[21], par des inhibiteurs du récepteur de l'EGF, du récepteur HER2, du récepteur de l'IGF, des ribozymes (ARN catalytiques du messager de VEGF), des inhibiteurs de cyclooxygénase de type 2 [22] ;

- **la sécrétion du VEGF** par des petites molécules (naturelles ou de synthèse) ou ses **effets sur la perméabilité vasculaire** (angiopoiétine 1 antagoniste des effets de VEGF) [23] ;

- **son action** par des anticorps monoclonaux (Bevacizumab®) [24], anti VEGF-A, ou par des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du VEGF, ou encore des inhibiteurs spécifiques de la kinase du VEGFR (figure 3) ;

- **ses effets indirects médiés par les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (MMP)** qui jouent un rôle crucial dans le remodelage périvasculaire permettant la migration des cellules endothéliales [25]. Ces cibles jugées très intéressantes au cours des expérimentations animales se sont révélées décevantes jusqu'alors chez l'Homme, très vraisemblablement en raison d'objectifs cliniques mal évalués et trop ambitieux. Une réévaluation de ces MMP est sûrement nécessaire avec une méthodologie plus élaborée (identification de paramètres angiogéniques préalables, cliniques biologiques et fonctionnels par IRM et TEP-Scan). Ces effets indirects impliquent également **l'activation de l'intégrine alpha v-bêta 3** qui est une cible critique d'anticorps monoclonaux et des petites molécules, bloquant ainsi chez l'animal l'angiogenèse et la diffusion métastatique. De nombreux inhibiteurs naturels de l'angiogenèse comme l'angiotastine et l'endostatine semblent être actifs sur le récepteur de l'intégrine alpha v-bêta 3 et sont donc pharmacologiquement très intéressants.

## Téломérase et inhibiteurs des télo­mé­rases

Les télo­mères sont des séquences répétitives d'ADN (TTAGGG) situées à l'extrémité des chromosomes. Ces séquences jouent un rôle important dans l'intégrité des chromosomes en empêchant les phénomènes de fusion-recombinaisons chromosomiques et dans le vieillissement cellulaire, la perte progressive de ces séquences étant associée à la sénescence des cellules. L'intégrité des télo­mères est assurée par une enzyme complexe, la télo­mérase, responsable de la synthèse des séquences répétitives. L'activité télo­mérase est conservée au cours de l'immortalisation des cellules *in vitro* et dans la très grande majorité des tissus cancéreux ; elle fait donc considérer l'inhibition de cette enzyme comme une stratégie thérapeutique. Des dérivés de porphyrines cationiques et des oligonucléotides interagissant avec des G quadruplets des télo­mé­rases sont actuellement testés en préclinique [26-27].

## Conclusion

Le développement de nouveaux médicaments ciblant des phénomènes biologiques identifiés et spécifiques des cancers est en pleine expansion. Il s'agit du domaine le plus actif dans l'industrie pharmaceutique et le monde académique. Ses retombées prévisibles portent sur de nombreux domaines thérapeutiques comme l'angiogenèse, le diabète, l'athérome, la cicatrisation, la régénération

tissulaire... L'un des principaux obstacles à contourner réside dans l'identification préalable au traitement des populations de patients susceptibles de bénéficier thérapeutique, afin de ne pas diluer leurs effets spécifiques.

## Références

- [1] Blesch K.S., Gieschke R., Tsukamoto Y., Reigner B.G., Burger H.U., Steimer J.L., Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capecitabine experience, *Invest New Drugs*, **2003**, *21*(2), p. 195.
- [2] O'Dwyer P.J., Johnson S.W., Current status of oxaliplatin in colorectal cancer, *Semin. Oncol.*, **2003**, *30*(3 suppl. 6), p. 78.
- [3] Ferlini C., Ojima I., Distefano M., Gallo D., Riva A., Morazzoni P., Bombardelli E., Mancuso S., Scambia G., Second generation taxanes: from the natural framework to the challenge of drug resistance, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, **2003**, *3*(2), p. 133.
- [4] Lavelle F., New taxanes and epothilone derivatives in clinical trials, *Bull. Cancer*, **2002**, *89*(4), p. 343.
- [5] Knockaert M., Greengard P., Meijer L., Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*(9), p. 417.
- [6] Ruetz S., Fabbro D., Zimmermann J., Meyer T., Gray N., Chemical and biological profile of dual Cdk1 and Cdk2 inhibitors, *Curr. Med. Chem., Anti-Canc. Agents*, **2003**, *3*(1), p. 1.
- [7] Wang H., Nan L., Yu D., Lindsey J.R., Agrawal S., Zhang R., Anti-tumour efficacy of a novel antisense anti-MDM2 mixed-backbone oligonucleotide in human colon cancer models: p53-dependent and p53-independent mechanisms, *Mol. Med.*, **2002**, *8*(4), p. 185.
- [8] Asher G., Lotem J., Sachs L., Kahana C., Shaul Y., Mdm-2 and ubiquitin-dependent p53 proteasomal degradation regulated by NQO1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*(20), p. 13125.
- [9] Shimada H., Liu T.L., Ochiai T., Shimizu T., Haupt Y., Hamada H., Abe T., Oka M., Takiguchi M., Hiwasa T., Facilitation of adenoviral wild-type p53-induced apoptotic cell death by overexpression of p33(ING1) in T.Tn human esophageal carcinoma cells, *Oncogene*, **2002**, *21*(8), p. 1208.
- [10] Zamzami N., Kroemer G., Apoptosis: mitochondrial membrane permeabilization - The (w)hole story?, *Curr. Biol.*, **2003**, *13*(2), p. R71-3.
- [11] Bettaieb A., Dubrez-Daloz L., Launay S., Plenchette S., Rebe C., Cathelin S., Solary E., Bcl-2 proteins: targets and tools for chemosensitisation of tumour cells, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, **2003**, *3*(4), p. 307.
- [12] Witton C.J., Reeves J.R., Going J.J., Cooke T.G., Bartlett J.M., Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer, *J. Pathol.*, **2003**, *200*(3), p. 290.
- [13] Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *N. Engl. J. Med.*, **2001**, *344*(11), p. 783.
- [14] Wakeling A.E., Guy S.P., Woodburn J.R., Ashton S.E., Curry B.J., Barker A.J., Gibson K.H., ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signalling with potential for cancer therapy, *Cancer Res.*, **2002**, *62*(20), p. 5749.
- [15] Ferrara N., Gerber H.P., The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis, *Acta Haematol.*, **2001**, *106*(4), p. 148.
- [16] Thomas A.L., Morgan B., Dreves J., Unger C., Wiedenmann B., Vanhoef U., Laurent D., Dugan M., Steward W.P., Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584, *Semin. Oncol.*, **2003**, *30*(3 suppl. 6), p. 32.
- [17] O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., Gathmann I., Baccarani M., Cervantes F., Cornelissen J.J., Fischer T., Hochhaus A., Hughes T., Lechner K., Nielsen J.L., Rousselot P., Reiffers J., Saglio G., Shepherd J., Simonsson B., Gratwohl A., Goldman J.M., Kantarjian H., Taylor K., Verhoef G., Bolton A.E., Capdeville R., Druker B.J., Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, *N. Engl. J. Med.*, **2003**, *348*(11), p. 994.
- [18] Cappuzzo F., Gregorc V., Rossi E., Cancellieri A., Magrini E., Paties C.T., Ceresoli G., Lombardo L., Bartolini S., Calandri C., de Rosa M., Villa E., Crino L., Gefitinib in pretreated non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC, *J. Clin. Oncol.*, **2003**, *21*(14), p. 2658.
- [19] Dinsmore C.J., Bell I.M., Inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I for antitumour therapy: substrate-based design, conformational constraint and biological activity, *Curr. Top Med. Chem.*, **2003**, *3*(10), p. 1075.
- [20] Singh R.P., Agarwal R., Tumour angiogenesis: a potential target in cancer control by phytochemicals, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2003**, *3*(3), p. 205.
- [21] Yeo E.J., Chun Y.S., Cho Y.S., Kim J., Lee J.C., Kim M.S., Park J.W., YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1, *J. Natl. Cancer Inst.*, **2003**, *95*(7), p. 516.
- [22] Kalgutkar A.S., Zhao Z., Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents, *Curr. Drug Targets*, **2001**, *2*(1), p. 79.

- [23] Koh G.Y., Kim I., Kwak H.J., Yun M.J., Leem J.C., Biomedical significance of endothelial cell specific growth factor, angiopoietin, *Exp. Mol. Med.*, **2002**, 34(1), p. 1.
- [24] Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Steinberg S.M., Chen H.X., Rosenberg S.A., A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer, *N. Engl. J. Med.*, **2003**, 349(5), p. 427.
- [25] Singh S., Barrett J., Sakata K., Tozer R.G., Singh G., ETS proteins and MMPs: partners in invasion and metastasis, *Curr. Drug Targets*, **2002**, 3(5), p. 359.
- [26] Alberti P., Lacroix L., Guittat L., Helene C., Mergny J.L., Nucleic acids as targets for antitelomerase agents, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2003**, 3(1), p. 23.
- [27] Mergny J.-L., Lacroix L., Teulade-Fichou M.-P., Hounsou C., Guittat L., Hoarau M., Arimondo P.B., Vigneron J.-P., Lehn J.-M., Riou J.-F., Garestier T., Helene C., Telomerase inhibitors based on quadruplex ligands selected by a fluorescence assay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98(6), p. 3062.



F. Calvo

**Fabien Calvo**

est professeur de pharmacologie à l'UFR médicale Lariboisière-Saint-Louis, praticien hospitalier à l'Hôpital Saint-Louis et directeur du Centre d'Investigations Cliniques Inserm/AP-HP 9504 et de l'équipe Inserm EMI 334\*.



H. Bruzzoni-Giovanelli

**Heriberto Bruzzoni-Giovanelli**

est professeur associé de l'Université Paris 7 et médecin-attaché à l'hôpital Saint-Louis, Paris.

\* Centre d'Investigations Cliniques (CIC Inserm-AP-HP 9504) et Laboratoire de Pharmacologie (Inserm EMI 334), Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75465 Paris Cedex 10.

Tél. : 01 42 49 94 94. Fax : 01 49 49 93 97.

Courriel : fabien.calvo@sls.ap-hop-paris.fr

## Devenez Hygiéniste du travail et de l'environnement

L'Institut d'Hygiène Industrielle et de l'Environnement (IHIE) du Cnam vous propose une formation multidisciplinaire validée par un diplôme (niveau Bac+5) du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam).

C'est une formation professionnalisante de 1363 heures comprenant :

- Des enseignements théoriques et pratiques organisés en 5 modules capitalisables totalisant 663 heures et dispensés par des enseignants universitaires et professionnels,
- Une mission en entreprise (stage pratique) de 700 heures assurant un bon apprentissage de la mise en œuvre des connaissances acquises.

**Niveau requis pour accéder à la formation Hyten de l'IHIE :**

- Bac + 4 scientifique ou technique minimum, ou
- Bac + 2 scientifique et validation des acquis de l'expérience.

**Renseignements et inscriptions :**

**Cnam - Ihie Nord**

Avenue des Facultés  
80025 AMIENS cedex 01  
Tél. 03 22 33 65 68  
dossanto@cnam.fr

**Cnam - Ihie Ouest**

122 rue de Frémur  
BP 50135  
49001 ANGERS cedex 01  
Tél. 02 41 66 10 60  
ihie@cnam-paysdelaloire.fr

**Cnam - Ihie Rhône Alpes**

181 av. J. Jaurès  
BP 7058  
69348 LYON cedex 07  
Tél. 04 78 61 95 62  
Catherine.ygnace@cnam.fr

**Cnam - Ihie Paca**

Place des Abattoirs,  
360 Chemin de la Madrague Ville,  
13344 Marseille Cdx 15  
Tél. 04 91 60 79 02  
cosserat@cnam.fr

**Cnam - Ihie Paris**

292 rue St-Martin  
75141 PARIS Cedex 141  
Tél. 01 53 01 80 62  
ihie@cnam.fr  
<http://www.cnam.fr/instituts/ihie>

