

**Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple !  
Nouvelles perspectives des *isocombrétastatines*  
en thérapie antivasculaire.**

Mouad ALAMI

*BioCIS, UMR CNRS 8076, Laboratoire CoSMIT, Université Paris-Sud,  
Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, France*

La Combrétastatine A-4 (CA-4), molécule naturelle isolée d'un saule d'Afrique du sud, est le chef de file des agents antivasculaires, détruisant sélectivement le réseau vasculaire tumoral et conduisant à une nécrose ischémique d'une tumeur solide. Sa prodrogue, la fosbrétabuline (CA-4P, *First-in-class*) a reçu en 2016 le statut de médicament orphelin aux USA et en Europe pour le traitement de tumeurs neuro-endocrines et des glioblastomes multiformes. Malgré un intérêt thérapeutique certain, la fosbrétabuline souffre d'une instabilité chimique (isomérisation de la double liaison *Z*) et d'effets indésirables dont une cardiotoxicité.

Au sein de notre groupe, la conception d'agents antivasculaires stables et plus efficaces a permis d'identifier les *isocombrétastatines*<sup>1</sup>, dont le chef de file est l'*isoCA-4*.<sup>2</sup> Cette molécule, aux propriétés antivasculaires avérées, présente un profil biologique rigoureusement identique à celui de la molécule naturelle (CA-4) sans toutefois présenter le risque d'isomérisation. La preuve de concept de son efficacité antitumorale *in vivo* en monothérapie et en combinaison avec un agent cytotoxique a été démontrée.<sup>3</sup> A ce titre, l'équipe a été lauréate du label « *Equipe Labellisée 2014* » par la Ligue Contre le Cancer et d'un prix de valorisation de l'Université Paris-Sud.

Un travail important de chimie – pharmacochimie – biologie a été réalisé. La chimie de dérivés *N*-tosylhydrazones<sup>4</sup> s'est révélée être un outil puissant et éco-compatible pour la synthèse des molécules cibles. Nous décrivons les outils organométalliques développés, l'évaluation biologique des molécules synthétisées et les perspectives qu'ouvre ce programme multidisciplinaire dans le cadre de thérapies moléculaires ciblées en mettant en évidence des profils (bio)moléculaires inédits.

**Références :**

- 1- O. Provot, *et al.* Discovery and hit to lead optimization of novel combretastatin A-4 analogues: dependence of C-linker length and hybridization. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 13, 1614 (2013).
- 2- S. Messaoudi, *et al.* Isocombretastatins A versus combretastatins A: the forgotten *isoCA-4* isomer as a highly promising cytotoxic and antitubulin agent. *J. Med. Chem.* 52, 4538 (2009).
- 3- A. Maksimenko, *et al.* Therapeutic modalities of squalenoyl nanocomposites in colon cancer: an ongoing search for improved efficacy. *ACS Nano* 8, 2018 (2014).
- 4- T. Naret, *et al.* Metal-catalyzed synthesis of 1,1-diarylethylene scaffolds. *Asian J. Org. Chem.* doi: 10.1002/ajoc.201700342 (2017).

**Mots Clés :** Cancers, Antivasculaires, Pharmacochimie, Molécules duales.