Bulletin du Cancer
Société Française du Cancer
Volume 97 • N° 5 • mai 2010
©John Libbey Eurotext

Dérivé de la bléomycine générant moins de ROS ? Moins de fibrose ? Une alternative dans le développement d'une thérapie anticancéreuse efficace mais moins toxique

Derivative of bleomycin generates less of ROS? Less of fibrosis? Alternative in the development of an efficacy anticancer therapy but less toxic

S. Brahim[1], A. Bettaieb[2,3], A. Kenani[1]

[1]Laboratoire de biochimie, faculté de médecine de Monastir, UR09/09, Tunisie
<souhirbrahim@yahoo.fr>
[2]Inserm U866, université de Bourgogne, 21000 Dijon, France
[3]École pratique des hautes études, 21000 Dijon, France

Article reçu le 14 mai 2009,
accepté le 4 novembre 2009
Tirés à part : S. Brahim

Résumé. La déglycobléomycine (DBLM) est le dérivé déglycosylé du médicament anticancéreux, la bléomycine (BLM). Dès les années 1980, des travaux furent entamés, et notamment par une étude comparative entre la BLM et la DBLM, dans le but de déterminer l'impact de la fraction glycannique dans le mécanisme d'action de la BLM. Ces travaux montrent que la DBLM est beaucoup moins cytotoxique que la molécule parentale dans le fait qu'elle ne produise pas d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) responsables de la fibrose pulmonaire, effet secondaire majeur qui limite l'utilisation de la BLM en clinique. En effet, l'activité létale, *in vivo*, de la BLM serait liée à sa capacité de « produire » des ROS qui seraient à l'origine des coupures double brin de l'ADN mais également responsables de l'induction, chez certains patients, d'une fibrose pulmonaire irréversible. Récemment, nous nous sommes intéressés à étudier les voies de signalisation apoptotique induites par la BLM et la DBLM, afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de la DBLM pour une éventuelle utilisation en clinique. L'objectif de la présente revue est de cerner les effets de l'élimination de la fraction osidique, sur le reste de la molécule, suites aux travaux comparés entre la BLM et son analogue déglycosylé, la DBLM. ▲

Mots clés : bléomycine, déglycobléomycine, cytotoxcité, apoptose, ROS, fibrose pulmonaire

Abstract. Deglycobleomycin (DBLM), the aglycon of the glycopeptide antitumor drug bleomycin (BLM), was first used since 1980 during comparative studies between BLM and DBLM in order to elucidate the role of the sugar component in the mechanism of action of BLM. In fact, the deglycosylation of BLM reduce the toxicity of this molecule and fails to produce reactive oxygen species, responsible for pulmonary fibrosis, and for antineoplastic activity of BLM. This causes toxic DNA lesions and ultimately leads to cell death. The therapeutic use of BLM is limited by a dose-dependent lung toxicity that eventually leads to fibrosis. Testing BLM-derivative molecules and defining their molecular mechanisms involved in tumor cell death may help to design new therapeutic approach with limited toxicity profile while maintaining anti-tumoral properties. The present review was undertaken to determine the effect of carbohydrate moiety in the mechanism of BLM induced cytotoxicity behind a comparative studies between BLM and DBLM. ▲

Key words: bleomycin, deglycobleomycin, cytotoxicity, apoptosis, ROS, pulmonary fibrosis

doi: 10.1684/bdc.2009.1034

Introduction

La bléomycine (BLM) est un antibiotique antitumoral de nature glycopeptidique, isolée de *streptomyces verticillus* [1]. C'est un médicament utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. La BLM a profondément modifié le pronostic des cancers germinaux des testicules [2]. Son effet n'est plus contesté dans le traitement de la plupart des lymphomes de Hodgkin [3, 4]. L'effet létal, *in vivo*, de la BLM serait lié à sa capacité à se lier à l'ADN et à produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont à l'origine des coupures double brin de l'ADN [5, 6]. La structure chimique de la BLM est clairement décrite. Schématiquement, elle est constituée de quatre grandes parties : une partie pseudopeptidique, une partie glycannique, un noyau bithiazolique et une amine terminale [7, 8]. Toutefois, seule la partie pseudopeptique a suscité l'intérêt des chercheurs, notamment à travers des études de modélisation, qui concerne son implication dans la liaison à l'ADN et l'induction de la mort, alors que le rôle de la fraction glycannique est demeuré longtemps obscur.

Cependant, la BLM est l'un des rares cytostatiques antitumoraux dépourvus de toxicité sanguine ou immunosuppressive [9]. Le seul frein à son utilisation thérapeutique est, chez certains patients, l'induction d'une fibrose pulmonaire pouvant être fatale [10]. En effet, en plus des effets secondaires néfastes assez communs aux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer, comme l'anorexie, la perte de poids, les vomissements, l'alopécie et la fièvre, la BLM induit une pneumonie interstitielle qui apparaît chez environ 46 % des patients traités par ce médicament, qui dans 3 % des cas évolue vers une fibrose interstitielle diffuse, irréversible et fatale [11]. Ce pourcentage varie avec l'âge et dépend essentiellement de la dose totale administrée (dose cumulée). Le risque de fibrose augmente sensiblement chez les sujets âgés de plus de 70 ans (15 %) et pour une dose totale supérieure à 400 unités/m^2 (300 à 400 mg/m^2). La préexistence de maladies pulmonaires (notion de « terrain favorable »), ainsi que de problèmes rénaux (diminution de la clairance rénale de la BLM), augmente le risque de fibrose pulmonaire [11].

Cependant, la fibrose pulmonaire est l'une des maladies associées avec un mauvais diagnostic ; de plus, les présents agents thérapeutiques ont peu ou pas d'effets contre cette maladie [12, 13]. C'est pourquoi, la recherche et le développement d'un nouvel analogue de la BLM, qui conserverait le pouvoir cytotoxique de la BLM mais serait dénué d'effet secondaire, à savoir l'induction de fibrose pulmonaire, seraient d'un grand intérêt thérapeutique [14]. La déglycobléomycine (DBLM) qui correspond à la BLM dépourvue de sa partie glycannique pourrait être la molécule tant recherchée.

Cette revue a pour but de décrire les connaissances actuelles acquises sur la DBLM : structure, cytotoxicité, type de mort, afin de mieux comprendre le mode d'action de cet agent, ainsi que son éventuel intérêt thérapeutique.

DBLM, structure et particularité biologique

La DBLM a d'abord été isolée en très petites quantités, à partir de filtrats de culture de *streptomyces verticillus*, lors d'études préliminaires sur la biosynthèse de la BLM. La synthèse chimique totale de la DBLM débuta, en 1982, par Aoyagi *et al.* [15], mais avec des rendements très décourageants. Ce n'est qu'après la mise au point d'une nouvelle méthode de déglycosylation sélective de la BLM, par solvolyse par l'acide fluorhydrique (HF), qu'on a pu obtenir la DBLM avec un bon rendement ainsi qu'une pureté satisfaisante [16].

Du point de vue structure *(figure 1)*, la DBLM a les mêmes composants structuraux que la BLM à l'exception de la fraction glycannique. La DBLM est une molécule

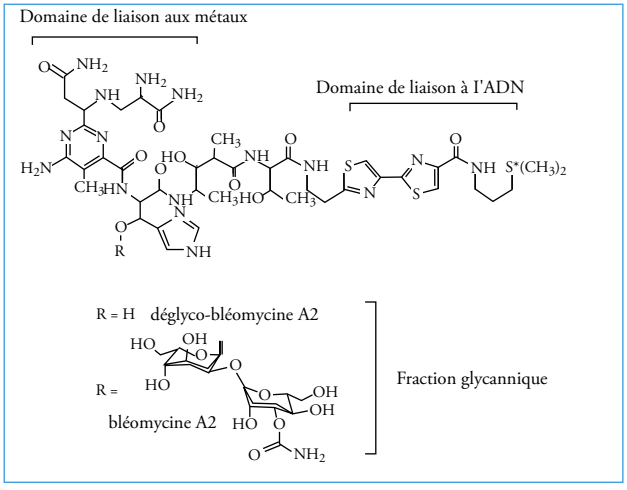

Figure 1. Structure de la bléomycine A2 et de la déglycobléomycine A2. La structure chimique de la bléomycine peut être schématiquement décrite suivant quatre grandes parties : une partie pseudopeptidique (hexapeptide), un noyau bithiazolique, une partie glycannique (absente chez la DBLM-A2) et une amine terminale.

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3979310

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3979310

Daneshyari.com