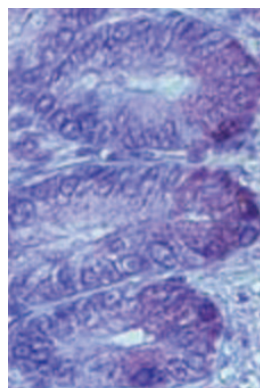


> L'observation selon laquelle la farnésylation est une modification post-traductionnelle nécessaire au pouvoir transformant de l'oncogène *ras* a conduit à la conception d'inhibiteurs de farnésyl transférase (FTI) afin de contrôler la croissance des tumeurs présentant des mutations de *ras*. Des études précliniques sur des modèles murins ont précisé l'effet inhibiteur sur la transformation tumorale et ont permis le développement clinique des FTI. Les études récentes de phases I et II confirment leur potentiel anti-tumoral et leur faible toxicité. Paradoxalement, alors que l'intérêt des FTI se précise au niveau clinique, le support moléculaire de leur activité biologique reste encore à définir. En effet, il est maintenant clair que Ras n'est pas la cible unique de l'effet anti-transformant des FTI et que d'autres protéines farnésylées, telle que RhoB, pourraient intervenir. Il reste donc à caractériser ces protéines, ce qui permettrait à la fois de compléter nos connaissances de l'oncogénèse et de définir les paramètres pharmacodynamiques de l'efficacité clinique des FTI. <

L'amélioration de la connaissance des processus moléculaires impliqués dans l'oncogénèse a permis l'identification de nouvelles cibles pour le traitement des cancers. Le gène *ras*, dont la mutation activatrice est retrouvée dans plus de 30 % des cancers humains, a fait l'objet d'une attention particulière. La protéine Ras est une GTPase monomérique qui doit être farnésylée pour exercer ses fonctions transformantes. Aussi, des inhibiteurs de farnésyl transférase (FTI) ont été développés afin d'inhiber l'activité de Ras via l'inhibition de la farnésylation. Les FTI inhibent effectivement la transformation cellulaire et la croissance tumorale dans de nombreux modèles murins et humains, avec peu d'effet sur la prolifération cellulaire normale. Après des résultats précliniques encourageants, les FTI sont actuellement dans une phase de développement clinique. Cependant, alors que leur place se précise en clinique, les bases biologiques de leur action anti-tumorale, et en particulier leur(s) cible(s) véritable(s), restent encore à définir.

Les inhibiteurs de farnésyl transférase : une cible peut en cacher une autre

Julien Mazières, Anne Pradines, Gilles Favre



Inserm U.563,
Centre de Physiopathologie
Toulouse Purpan,
Département Innovation
Thérapeutique et Oncologie
Moléculaire,
Institut Claudius Regaud,
20-24, rue du pont Saint-Pierre,
31052 Toulouse Cedex, France.
maziere@icr.fnclcc.fr

L'isoprénylation : une maturation post-traductionnelle nécessaire aux fonctions cellulaires des protéines

L'isoprénylation est une modification post-traductionnelle des protéines par liaison covalente d'un lipide isoprénique, intermédiaire de la voie de biosynthèse du cholestérol [1]. L'isoprénylation concerne entre 0,5 % et 1 % des protéines cellulaires qui appartiennent pour la plupart à la famille des GTPases monomériques. L'isoprénylation est indispensable à la fonction cellulaire de ses protéines cibles dont elle permet l'ancrage membranaire et favorise les interactions protéine-protéine. Le radical isoprényle est fixé sur une cystéine localisée au sein d'un motif carboxy-terminal consensus, la boîte CAAX, où A est un acide aminé aliphatique (Figure 1). La nature de l'acide aminé X détermine le type d'isoprényle fixé sur la protéine. Si X est une leucine ou une isoleucine, la protéine est le substrat de la géranylgeranyl transférase I et la protéine est alors géranylgeranylée (chaîne à 20 atomes de carbone). Pour tout autre acide aminé, la protéine sera farnésylée (15 atomes de carbone) par la farnésyl transférase. Cependant, cette règle n'est pas absolue. En effet, les protéines Ki-Ras ou N-Ras, normalement farnésylées *in*

vivo, peuvent devenir géranylgeranylées quand la farnésyl transférase est inhibée [2]. De plus, nous avons montré que la protéine RhoB, malgré la présence de la leucine en carboxy-terminal du motif CAAX, peut être farnésylée et géranylgeranylée *in vivo* [3]. Il ne semble donc pas exister de loi stricte permettant de prédire la spécificité des isoprényl transférases pour les protéines. Après l'isoprénylation, les trois derniers acides aminés carboxy-terminaux sont éliminés et la cystéine farnésylée est carboxyméthylée. La maturation post-traductionnelle est parachevée, pour certaines protéines telle que H-Ras, par la palmitoylation de cystéines situées en amont de la cystéine isoprénylée.

Les inhibiteurs de farnésyl transférase

Le pouvoir transformant de l'oncogène *ras* étant dépendant de la farnésylation [4], des inhibiteurs de la farnésyl transférase ont été recherchés en vue de développer des traitements spécifiques des tumeurs présentant des mutations de *ras*. Ces dernières années, de nombreux inhibiteurs compétitifs spécifiques de la farnésyl transférase *in vitro* ont été isolés, soit par criblage de produits naturels, soit par synthèse chimique de peptido-mimétiques du motif CAAX. Ces molécules préviennent la farnésylation de Ras *in vivo* (Figure 2). Des inhibiteurs compétitifs du farnésyl diphosphate, second substrat de la farnésyl transférase, ont également été décrits. L'effet inhibiteur des FTI sur la transformation induite par *ras* a été rapporté simultanément par deux équipes en 1993 [5, 6]. Ces molécules inhibent la clonogénicité de fibroblastes murins transformés par l'oncogène *ras* mais n'ont aucun effet sur des cellules transformées par l'oncogène *v-raf* dont le pouvoir transformant est indépendant de l'isoprénylation.

En culture cellulaire, les FTI inhibent sélectivement la prolifération de cellules NIH-3T3 transformées par *ras* (NIH-3T3^{V12}Ras) ainsi que la phosphorylation, induite par l'expression de l'oncogène *ras*, des MAP-kinases ERK1 et ERK2. L'effet inhibiteur des FTI sur la prolifération tumorale est généralement attribué à un effet cytostatique. Dans la plupart des cas, les cellules sont bloquées dans le cycle cellulaire, soit en phase G1 soit en phase G2/M en fonction des lignées cellulaires considérées [7, 8]. Cet effet est indépendant des mutations de p53. Dans certaines conditions, les FTI peuvent induire l'apoptose, notamment quand les cellules sont cultivées en l'absence d'ancrage ou en milieu dépourvu de sérum [9]. Cette propriété pro-apoptotique des FTI pourrait être liée à l'activation cellulaire de la voie de la phospho-inositide 3 kinase-AKT (PI3K-AKT) [10, 11]. *In vivo* chez la souris, les FTI inhibent la croissance de tumeurs constituées de cellules NIH-3T3^{V12}Ras [12].

Cet effet anti-tumoral est corrélé à la prévention de la farnésylation de Ras. De même, les FTI ont été testés dans des modèles de souris transgéniques qui expriment l'oncogène *ras* sous le contrôle de promoteurs spécifiques de tissus tels que le promoteur du MMTV (*mouse mammary tumor virus*) [13]. Ces souris développent des tumeurs spontanées des glandes salivaires et mammaires qui sont efficacement traitées par les FTI. Des résultats tout aussi probants ont été obtenus avec des souris qui possèdent de multiples altérations génétiques telles que des mutations activatrices de *ras* et de *myc* ou des souris dont le gène *p53* a été invalidé et portant des mutations activatrices de *ras* [14]. Pour tous ces modèles animaux, on observe une très faible toxicité des traitements laissant espérer un fort index thérapeutique.

Ras n'est pas la seule cible des FTI

Ces derniers résultats semblaient en faveur d'un effet inhibiteur des FTI spécifique de la transformation par

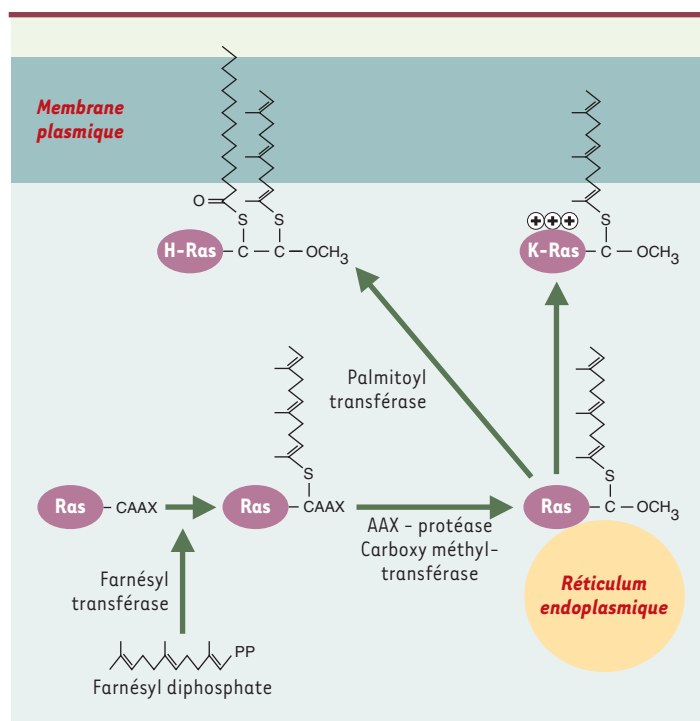


Figure 1. Maturation post-traductionnelle des protéines Ras. Les protéines Ras néosynthétisées sont farnésylées par la farnésyl transférase. Les trois acides aminés carboxy-terminaux sont ensuite éliminés par protéolyse et la cystéine farnésylée est carboxy-méthylée. Ces deux étapes ont lieu au niveau du réticulum endoplasmique. La protéine H-Ras subit alors une palmitoylation qui lui permet d'être localisée à la membrane plasmique. La protéine K-Ras, qui possède un domaine polybasique en position carboxy-terminale mais pas de site de palmitoylation, est adressée à la membrane plasmique sans autre modification.

ras. Cependant, de nombreux arguments expérimentaux ont battu en brèche cette hypothèse. Par exemple, la cinétique d'inversion du phénotype tumoral de cellules NIH-3T3^{V12}Ras par les FTI est bien plus rapide que la cinétique d'inhibition de la farnésylation de Ras [15]. Par ailleurs, l'effet inhibiteur des FTI sur la prolifération cellulaire de tumeurs humaines *in vitro* et sur la croissance tumorale *in vivo* chez la souris s'exerce même en l'absence de mutation de *ras* [16]. Enfin, les cellules tumorales possédant des mutations activa-

trices sur les gènes *K-ras* et *N-ras* sont sensibles aux FTI alors que ces protéines sont géranylgeranylées et donc toujours capables d'exercer leur fonction oncogénique [17]. Toutes ces observations suggèrent que d'autres protéines farnésylées, différentes de Ras, doivent être responsables de l'effet anti-transformant des FTI. La caractérisation de ces protéines revêt une importance particulière puisqu'elle permettrait d'identifier de nouvelles voies de la transformation cellulaire.

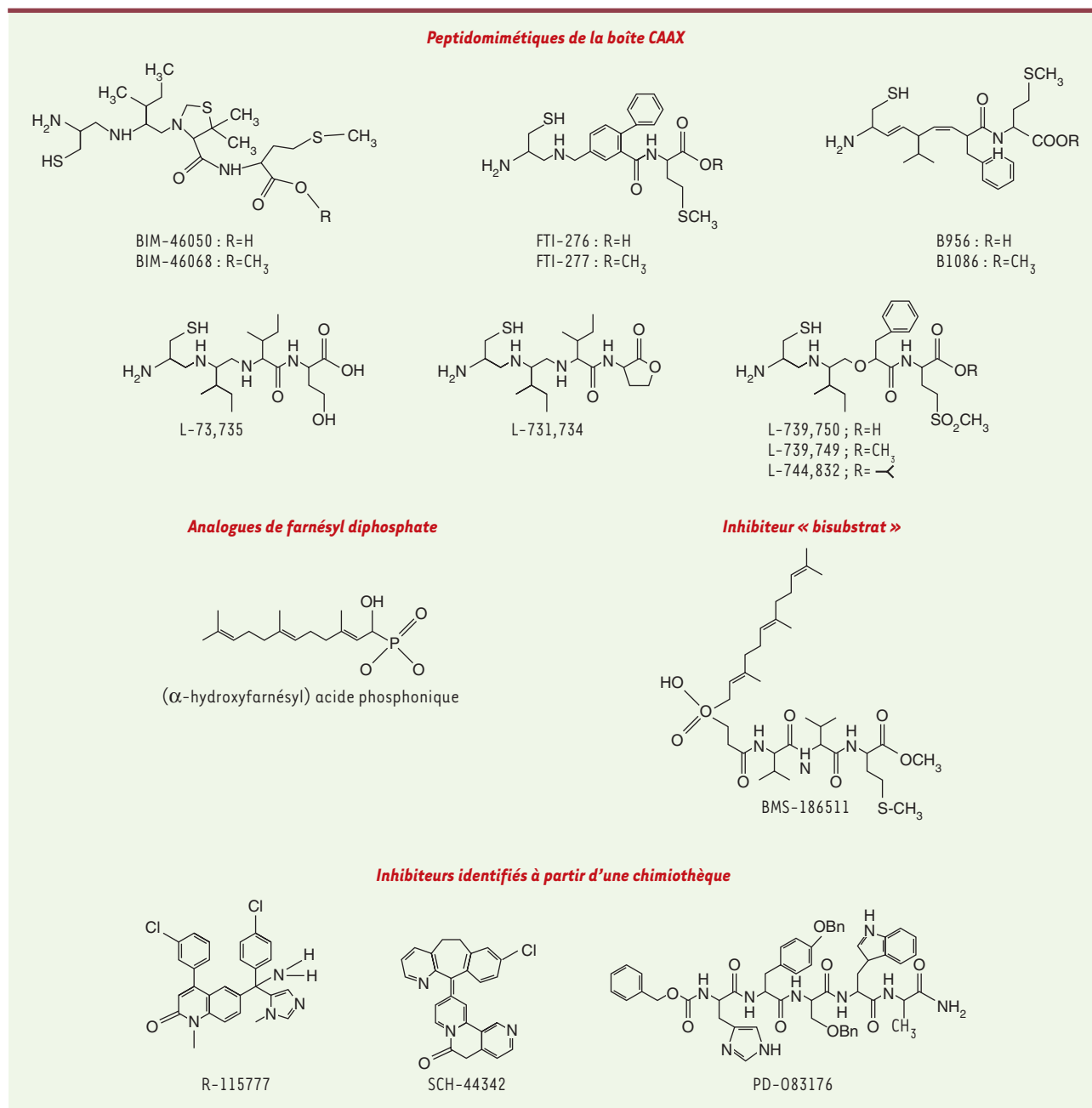


Figure 2. Structure de quelques inhibiteurs de farnésyl transférase.

RhoB, cible potentielle des FTI

Par plusieurs observations, la GTPase RhoB, qui peut être farnésylée ou géranylgéranylée *in vivo*, apparaît comme une cible potentielle des FTI. Tout d'abord, la demi-vie courte de RhoB coïncide avec la cinétique rapide d'obtention des effets cellulaires des FTI [18]. De plus, l'expression d'un mutant de RhoB, dont la fonction est devenue indépendante de sa prénylation, induit une résistance aux FTI [18]. Le fait que RhoB devienne géranylgéranylée quand la farnésyl transférase est inhibée a conduit l'équipe de G.C. Prendergast à formuler l'hypothèse « RhoB-FTI » [18, 19]. Selon cette hypothèse, c'est la disparition de la forme farnésylée de RhoB au profit de sa forme géranylgéranylée qui serait à l'origine de l'effet anti-transformant des FTI. Cela implique que les deux formes de RhoB aient des rôles cellulaires antagonistes: la forme farnésylée induirait la transformation alors que la forme géranylgéranylée l'inhiberait [19]. En faveur de cette hypothèse, on observe qu'une protéine chimérique RhoB-RhoA, exclusivement géranylgéranylée, a un rôle inhibiteur sur la transformation cellulaire [20].

Afin d'étayer cette hypothèse, nous avons réalisé des mutants de RhoB dont la boîte CAAX ne peut qu'être soit farnésylée, soit géranylgéranylée. Nos résultats indiquent que la transformation de cellules murines NIH-3T3 induite par *ras* est renforcée par l'expression du mutant farnésylé de RhoB alors qu'elle est inhibée par l'expression du mutant géranylgéranylé. Cependant, dans le cas de cellules tumorales humaines, RhoB ou ses différents mutants de prénylation (farnésyl ou géranylgéranyl), inhibent la prolifération cellulaire, la croissance dépendante de l'ancrage et la capacité d'induire des tumeurs chez la souris. RhoB aurait donc un rôle anti-transformant dans les cellules humaines, et ce quel que soit son mode de prénylation [21]. Cet effet est dépendant de la voie PI3K/AKT et du facteur de transcription NF- κ B. Ces résultats indiquent que les fonctions cellulaires des formes farnésylées ou géranylgéranylées de RhoB dépendent du type cellulaire. Ainsi, RhoB aurait un rôle inhibiteur de la transformation dans les cellules tumorales humaines, et ne pourrait donc pas être la cible de l'effet biologique des FTI.

Premiers développements cliniques

Il n'a fallu que cinq ans pour passer de la première description des FTI en 1993 à leur développement clinique en 1998. Trois grandes classes de FTI ont été développées: les inhibiteurs compétitifs de la boîte CAAX (L-731,735, L-744,832, SCH-66336, R-115777), les inhibiteurs compétitifs du farnésylpyrophosphate (PD-169451, RPR-130401) et, enfin, les inhibiteurs bisubstrats (BMS-186511, BMS-

214662). Actuellement, quatre FTI font l'objet d'études cliniques: le R-115777 (Zarnestra[®]), le SCH-66336 (Serasar[®]), le L-778,123 et le BMS-214662.

Au total, une vingtaine d'essais de phase I ont étudié les FTI en monothérapie ou en association et les résultats de ces essais ont été rapportés sous forme de publications ou de communications lors des derniers congrès de cancérologie. Seul le R-115777 a été analysé en essai de phase II [22]. Le profil de toxicité associé aux FTI est d'un niveau acceptable: la toxicité hématologique, l'asthénie et des troubles digestifs sont les principaux effets secondaires mais il s'agit rarement de toxicité de grade IV. Une certaine toxicité cardiaque, sous la forme d'un élargissement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, a été rapportée avec le L-778,123 [23]. Les taux de réponse observés chez des patients porteurs de tumeurs solides prétraitées sont encourageants avec des réponses objectives dans des tumeurs bronchiques, pancréatiques et coliques [24-26]. Le R-115777 est également d'un grand intérêt dans le traitement des tumeurs mammaires (12 % de réponse partielle et 35 % de cas où la maladie est stabilisée à 3 mois) et dans les leucémies (10 % de réponse complète et 20 % de stabilisation à 3 mois) [22, 27]. On notera que ces deux derniers types de tumeurs présentent une faible incidence de mutations de l'oncogène *ras*, argument supplémentaire en faveur de l'existence d'autres cibles des FTI que *Ras*. Enfin, des résultats prometteurs sont obtenus avec l'association de FTI et de chimiothérapies conventionnelles telle que le SCH-66336 et la gemcitabine ou le BMS-214662 et le paclitaxel. Dans ce cas, une activité anti-tumorale associée à une toxicité modérée est obtenue chez des patients lourdement prétraités et parfois résistants à la chimiothérapie administrée seule [28, 29].

Les FTI et, de manière plus générale, la plupart des nouvelles molécules qui ciblent les voies de signalisation sont actuellement évalués en phase I, comme des chimiothérapies conventionnelles, à la recherche de la dose maximale tolérée. Or, cette dose n'est pas obligatoirement corrélée à la dose réellement efficace pour ce type de traitement. La dose biologique efficace est probablement un meilleur marqueur et devrait être retenue pour les études de phase II. Néanmoins, les paramètres de mesure d'efficacité des FTI *in vivo* rapportés jusqu'à présent dans certaines études cliniques sont assez hétérogènes: inhibition de l'activité de la farnésyl transférase dans différents types cellulaires [27], inhibition, dépendante de la dose, de la prénylation de protéines telles que la protéine chaperon hDJ2 ou la prélamine A [25, 30] ainsi que l'inhibition de la voie des MAP-kinases [27]. Or la relation entre l'efficacité clinique des FTI et l'efficacité biologique déterminée avec ces marqueurs reste à démontrer.



L'avenir des FTI

Après trois ans de développement clinique, les FTI ont franchi avec succès les études de phase I en montrant leur innocuité et leur activité anti-tumorale. Leur avenir reste néanmoins soumis à l'identification d'un critère d'efficacité *in vivo* fiable et reproductible et à leur utilisation optimale dans la stratégie thérapeutique des cancers.

L'utilisation des FTI dans des tumeurs très avancées et souvent pré-traitées est probablement inadéquate. En effet, les FTI sont des molécules cytostatiques, qui ont une plus grande efficacité dans des tumeurs peu évoluées, encore capables d'apoptose. Ils sont également efficaces pour prévenir la formation de tumeurs bronchiques murines induites par un carcinogène [31]. Ces arguments, associés à la faible toxicité des FTI, sont en faveur de leur utilisation chez des patients porteurs de tumeurs peu développées ou pour contrôler la maladie résiduelle après un traitement initial (chirurgie ou chimiothérapie). Dans ce cas, l'administration de FTI devrait se faire en continu, au long cours, alors que les différents essais rapportés concernent une administration généralement discontinue et excédant rarement trois mois. De même, les paramètres d'efficacité clinique classiquement retenus, taux de réponse ou de survie à 1 an, ne peuvent rendre compte de manière précise de l'effet cytostatique ou préventif de la re-population tumorale et devraient être abandonnés au profit de paramètres plus adaptés comme la survie sans progression ou la survie à 5 ans.

La perspective d'association d'un traitement ciblé sur les voies de transduction du signal à un traitement cytotoxique ou à une radiothérapie, en vue d'une potentialisation de l'effet anti-tumoral, est très séduisante. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'association de FTI à des chimiothérapies conventionnelles peut avoir un effet additif ou même synergique. On peut citer comme exemple l'association des FTI, qui bloquent la formation du fuseau mitotique [32], et des taxanes ou des épithélines, qui agissent sur les microtubules [33]. Nous avons montré [34] ainsi que l'équipe de W.G. McKenna [35], que les FTI sensibilisent des cellules tumorales humaines résistantes aux radiations ionisantes, l'association FTI-radiothérapie est donc une voie de recherche à explorer. Enfin, la voie de survie PI3K/AKT est impliquée de manière prépondérante dans l'effet des FTI [10, 11], observation qui devrait orienter les essais thérapeutiques vers l'association des FTI à des inhibiteurs de la voie PI3K mais aussi à des traitements hormonaux, dont on sait qu'ils agissent au moins partiellement en inhibant la voie de la PI3K dans les cancers du sein ou de la prostate.

Conclusions

Les FTI sont donc des molécules à haut potentiel thérapeutique comme en témoignent les nombreux travaux précliniques et les différents essais cliniques publiés. Bien qu'initialement conçus pour bloquer le développement de tumeurs présentant des mutations de *ras*, leur spectre d'activité s'est considérablement élargi sur la base des études précliniques et des premières études cliniques. Leur développement se heurte paradoxalement à l'identification précise de leurs cibles biologiques, identification qui devrait permettre d'obtenir des paramètres pharmacodynamiques *in vivo* et d'évaluer et de prédire leur efficacité. ♦

SUMMARY

Farnesyl transferase inhibitors: looking for a target

The fact that proteins such as Ras require farnesylation to induce malignant transformation prompted many investigators to design farnesyl transferase inhibitors (FTI) as novel anticancer drugs. FTIs inhibit the growth of *ras* transformed cells *in vitro* and induce tumor regression in *ras* dependent tumor *in vivo*. Moreover, FTIs inhibit tumor progression in human tumor xenograft models. Currently, FTIs are undergoing phase I and II trials in various cancer types. They show impressive anti-tumor efficacy and they lack toxicity. Despite these promising results, the development of such molecules is hindered by the absence of appropriate clinical endpoints and of surrogate biological markers. Indeed, it seems likely that Ras is not the critical target of FTIs and that inhibition of the farnesylation of proteins such as RhoB, might also contribute to the observed antitumor properties. Identification of targets that underlie their biological effect is essential in order to predict and evaluate their efficacy. ♦

RÉFÉRENCES

1. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.
2. Whyte DB, Kirschmeier P, Hockenberry TN, et al. K- and N-Ras are geranylgeranylated in cells treated with farnesyl protein transferase inhibitors. *J Biol Chem* 1997; 272: 14459-64.
3. Baron R, Fourcade E, Lajoie-Mazenc I, et al. RhoB prenylation is driven by the three carboxyl-terminal amino acids of the protein: evidenced *in vivo* by an anti-farnesyl cysteine antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11626-31.
4. Hancock JF, Paterson H, Marshall CJ. A polybasic domain or palmitoylation is required in addition to the CAAX motif to localize p21ras to the plasma membrane. *Cell* 1990; 63: 133-9.
5. James GL, Goldstein JL, Brown MS, et al. Benzodiazepine peptidomimetics: potent inhibitors of Ras farnesylation in animal cells. *Science* 1993; 260: 1937-42.

6. Kohl NE, Mosser SD, Desolms SJ, et al. Selective inhibition of Ras-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor. *Science* 1993; 260: 1934-7
7. Miquel K, Pradines A, Sun J, et al. GGTI-298 induces G0/G1 block and apoptosis whereas FTI-277 causes G2/M enrichment in A549 cells. *Cancer Res* 1997; 57: 1846-50.
8. Vogt A, Sun JZ, Qian YM, Hamilton AD, Sebti SM. The geranylgeranyltransferase-I inhibitor GGTI-298 arrests human tumor cells in G(0)/G(1) and induces p21(WAF1/CIP1/SDI1) in a p53-independent manner. *J Biol Chem* 1997; 272: 27224-9.
9. Lebowitz PF, Sakamuro D, Prendergast GC. Farnesyl transferase inhibitors induce apoptosis of Ras-transformed cells denied substratum attachment. *Cancer Res* 1997; 57: 708-13.
10. Du W, Liu A, Prendergast GC. Activation of the PI3K-AKT pathway masks the proapoptotic effects of farnesyltransferase inhibitors. *Cancer Res* 1999; 59: 4208-12.
11. Jiang K, Coppola D, Crespo NC, et al. The phosphoinositide 3-OH kinase/AKT2 pathway as a critical target for farnesyltransferase inhibitor-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 139-48.
12. Sun JZ, Qian YM, Hamilton AD, Sebti SM. Ras CAAX peptidomimetic FTI 276 selectively blocks tumor growth in nude mice of a human lung carcinoma with K-Ras mutation and p53 deletion. *Cancer Res* 1995; 55: 4243-7.
13. Kohl NE, Omer CA, Conner MW, et al. Inhibition of farnesyltransferase induces regression of mammary and salivary carcinomas in ras transgenic mice. *Nat Med* 1995; 1: 792-7.
14. Barrington RE, Subler MA, Rands E, et al. A farnesyltransferase inhibitor induces tumor regression in transgenic mice harboring multiple oncogenic mutations by mediating alterations in both cell cycle control and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 85-92.
15. Prendergast GC, Davide JP, Desolms SJ, et al. Farnesyltransferase inhibition causes morphological reversion of ras-transformed cells by a complex mechanism that involves regulation of the actin cytoskeleton. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4193-202.
16. Sepp-Lorenzino L, Ma ZP, Bands E, et al. Peptidomimetic inhibitor of farnesyl protein transferase blocks the anchorage-dependent and -independent growth of human tumor cell lines. *Cancer Res* 1995; 55: 5302-9.
17. Lerner EA, Zhang TT, Knowles DB, Qian Y, Hamilton AD, Sebti SM. Inhibition of the prenylation of K-Ras, but not H- or N-Ras, is highly resistant to CAAX peptidomimetics and requires both a farnesyltransferase and a geranylgeranyltransferase I inhibitors in human tumor cell lines. *Oncogene* 1997; 15: 1283-8.
18. Lebowitz PF, Davide JP, Prendergast GC. Evidence that farnesyltransferase inhibitors suppress ras transformation by interfering with rho activity. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 6613-22.
19. Lebowitz PF, Prendergast GC. Non-Ras targets of farnesyltransferase inhibitors: focus on Rho. *Oncogene* 1998; 17: 1439-45.
20. Du W, Lebowitz PF, Prendergast GC. Cell growth inhibition by farnesyltransferase inhibitors is mediated by gain of geranylgeranylated RhoB. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1831-40.
21. Chen Z, Sun J, Pradines A, Favre G, Adnane J, Sebti SM. Both farnesylated and geranylgeranylated RhoB inhibit malignant transformation, induce apoptosis and suppress human tumor growth in nude mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 17974-8.
22. Johnston SR, Ellis PA, Houston S, et al. A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A318.
23. Rubin E, Abbruzzese JL, Morrison BW, et al. A phase I trial of the farnesyl transferase inhibitor L-778123 on a 14 or 28-day dosing schedule. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A689.
24. Schellens JHM, de Klerk G, Swart M, et al. Phase I and pharmacologic study with the novel farnesyl transferase inhibitor (FTI) R115777. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A715.
25. Adjei AA, Erlichman C, Davis JN, et al. A phase I trial of the farnesyl transferase inhibitor SCH66336: evidence for biological and clinical activity. *Cancer Res* 2000; 60: 1871-7.
26. Ryan DP, Eder JP, Supko JG, et al. Phase I clinical trial of the farnesyl transferase inhibitor BMS-214662 in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A720.
27. Lancet JE, Rosenblatt JD, Liesveld JL, et al. Use of farnesyl transferase inhibitor R115777 in relapsed or refractory acute leukemias: preliminary results of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A5B.
28. Hurwitz HI, Amado R, Prager D, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the farnesyl transferase inhibitor SCH66336 plus gemcitabine in advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: A717.
29. Bailey HH, Marnocha R, Arzooonian R, et al. Phase I trial of weekly paclitaxel and BMS214662 in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 21: A314.
30. Britten CD, Rowinsky E, Yao SL, et al. The farnesyl protein transferase (FPTase) inhibitor L-778123 in patients with solid cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 19: A597.
31. Lantry LE, Zhang Z, Yao R, et al. Effect of farnesyltransferase inhibitor FTI-276 on established lung adenomas from A/J mice induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 2000; 21: 113-6.
32. Crespo NC, Ohkanda J, Yen TJ, Hamilton AD, Sebti SM. The farnesyltransferase inhibitor, FTI-2153, blocks bipolar spindle formation and chromosome alignment and causes prometaphase accumulation during mitosis of human lung cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 16161-7.
33. Moasser MM, Sepp-Lorenzino L, Kohl NE, et al. Farnesyl transferase inhibitors cause enhanced mitotic sensitivity to taxol and epothilones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1369-74.
34. Cohen-Jonathan E, Toulas C, Ader I, et al. The farnesyl transferase inhibitor FTI-277 suppresses the 24kDa bFGF-induced radioresistance in HeLa cells expressing wild type Ras. *Rad Res* 1999; 152: 404-11.
35. Bernhard EJ, McKenna WG, Hamilton AD, et al. Inhibiting Ras prenylation increases the radiosensitivity of human tumor cell lines with activating mutations of ras oncogenes. *Cancer Res* 1998; 58: 1754-61.

TIRÉS À PART
J. Mazières