

EM-652: A Pure Anti-estrogen Discovered and Developed in Canada

The Best Hope for Breast Cancer Prevention and Treatment?

By Dr. Fernand Labrie, Centre de Recherche du Pavillion CHUL

Breast cancer, the second most frequent cancer in women, is highly dependent upon estrogens or female hormones for its development and growth. Much evidence indicates that no breast cancer would develop in the absence of estrogens. A logical approach for the prevention and treatment of this disease is thus the use of a pure and potent anti-estrogen or a compound that completely blocks the action of estrogens in the mammary gland and the endometrium while having, ideally, other beneficial effects on women's health.

Based upon our successful discoveries at the fundamental and clinical levels in other hormone-sensitive diseases, we started, in 1991, a research program with the objective of discovering an oral anti-estrogen which would completely block the action of the estrogens in both the breast and uterus. Our chemists, in 1992, succeeded in synthesizing EM-652, the most potent of all known blockers of estrogen action, an oral compound possessing pure anti-estrogenic activity in all the most sensitive and precise assays available, including human breast and endometrial carcinoma cells. EM-652 has approximately three times the affinity of estradiol, the most potent natural estrogen, for the estrogen receptor and it completely blocks the effect of the estrogens in both breast and uterine endometrial cells.

Contrary to Tamoxifen, which blocks only one of the two main stimulatory functions of the estrogen receptor, EM-652 completely blocks the effect of estrogens as well as the effect of growth factors which also play an

important role in the stimulation of breast cancer. Not only does EM-652 have no stimulatory effect on the uterine endometrium, but it blocks the stimulatory effect of other compounds, such as Tamoxifen.

In addition to a complete blockage of estrogens, an unexpected benefit of EM-652 is the finding that this compound prevents bone loss and increases bone strength while it decreases the concentration of serum cholesterol and triglycerides with potential benefits for the cardiovascular system. In a series of experimental models supporting the potential role of EM-652 in the prevention of breast cancer, treatment with this compound decreases by 94% the development of mammary carcinoma induced in the rat by the carcinogen dimethylbenzanthracene, a well-known model of human breast cancer. EM-652 completely blocks the growth of human breast tumors in the experimental model closest to the human situation, namely human breast tumors grown in nude mice.

All the preclinical studies performed at high doses of EM-652 in the rat, mouse and monkey have shown no adverse effect of the compound or any toxicity except the effects expected from a pure and highly potent anti-estrogen, or estrogen blocker. The compound can be administered once daily and results obtained in a Phase II study performed in women who failed under Tamoxifen have shown a 44% rate of response. The compound is being tested in an international study by Schering-Plough in 450 women who failed under Tamoxifen treatment. The plans are to start a chemoprevention clinical trial where EM-652 (SCH 57068) will be given to post-menopausal women with the objective of preventing the development of both breast and endometrial cancer. Additional benefits may include decreasing bone loss and serum lipids, thus providing additional benefits to the bone and cardiovascular system and improving women's health and quality of life. ■



Executive Director Jackie Manthorne, the Honourable Monique Begin and Director Joy Yorath attend the Celebration of Life Ceremony hosted by Her Excellency Mrs. Diane Fowler LeBlanc at Government House in July 1999

EM-652, un oestrogène pur découvert et mis au point au Canada

Le meilleur espoir pour la prévention et le traitement du cancer du sein

Par le Dr Fernand Labrie,
Centre de recherche du Pavillon CHUL

Le cancer du sein, le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes, est très dépendant des oestrogènes, ou hormones féminines, pour son développement et sa croissance. Il y a beaucoup d'indices suggérant que le cancer du sein ne se développerait pas en l'absence d'oestrogènes. Une façon logique d'aborder la prévention et le traitement de cette maladie est donc l'utilisation d'un anti-oestrogène pur et puissant, ou d'un composé qui bloque complètement l'action des oestrogènes dans la glande mammaire et l'endomètre tout en ayant, idéalement, d'autres effets avantageux sur la santé des femmes.

En nous fondant sur le succès de notre découverte aux niveaux fondamental et clinique dans le cas d'autres maladies influencées par les hormones, nous avons entrepris, en 1991, un programme de recherche dont l'objectif était de découvrir un anti-oestrogène oral qui entraverait complètement l'action des oestrogènes, tant dans le sein que dans l'utérus. En 1992, nos chimistes sont parvenus à synthétiser EM-652, le plus puissant de tous les produits susceptibles de bloquer l'action des oestrogènes, un composé oral qui a manifesté une activité anti-oestrogène pure dans tous les essais les plus sensible et précis disponibles, y compris les cellules de sein humain et de carcinomes endométriaux. EM-652 possède environ trois fois l'affinité de l'oestradiol, l'oestrogène naturel le plus puissant, pour le récepteur d'oestrogène, et il bloque complètement l'effet des oestrogènes dans les cellules endométriales du sein aussi bien que de l'utérus.

Contrairement au Tamoxifène, qui bloque seulement une des deux fonctions stimulatrices principales du récepteur d'oestrogène, EM-652 bloque complètement l'effet des oestrogènes en même temps que celui des facteurs de croissance qui jouent aussi un rôle important dans la stimulation du cancer du sein.

Non seulement EM-652 n'exerce pas d'effet stimulant sur l'endomètre de l'utérus, mais il bloque également l'effet stimulant d'autres composés comme le Tamoxifène.

En plus d'un blocage complet des oestrogènes, un avantage inattendu d'EM-652 est la découverte que ce composé prévient la perte de masse osseuse et augmente la solidité des os, tout en diminuant la concentration de cholestérol sérique et de triglycérides, ce qui pourrait être aussi avantageux pour le système cardio-vasculaire. Dans une série de modèles expérimentaux appuyant le rôle possible d'EM-652 pour la prévention du cancer du sein, un traitement au moyen de ce composé a réduit de 94 p. 100 le développement de carcinomes mammaires provoqués chez le rat par le carcinogène diméthylbenzanthracène, un modèle bien connu du cancer du sein humain. EM-652 bloque complètement la croissance de tumeurs du sein humain dans le modèle expérimental le plus près de l'humain, soit les tumeurs de sein humain cultivées chez des souris nues.

Toutes les études précliniques effectuées avec de fortes doses d'EM-652 chez le rat, la souris et le singe n'ont montré

aucun effet négatif ou toxicité du composé, sauf les effets attendus d'un anti-oestrogène, ou inhibiteur d'oestrogène, pur et hautement puissant. On peut administrer le composé une fois par jour, et les résultats obtenus dans la phase II de l'étude effectuée chez des femmes qui n'avaient pas obtenu de résultats satisfaisants avec Tamoxifène a révélé un taux de réaction de 44 p. 100. On fait l'essai du composé dans le cadre d'une étude internationale menée par Schering-Plough auprès de 450 femmes qui n'ont pas obtenu de résultat à la suite d'un traitement au Tamoxifène. On se propose d'entreprendre un essai clinique de chimioprévention dans lequel EM-652 (SCH 57068) sera administré à des femmes qui ont déjà traversé la ménopause, avec pour objectif de prévenir le développement de cancer du sein et de l'endomètre. En même temps, le traitement pourrait amener une réduction de la perte osseuse et des lipides sériques, assurant ainsi des avantages additionnels pour les os et le système cardio-vasculaire et améliorant de cette façon la santé et la qualité de vie des femmes. ■



La Directrice générale Jackie Manthorne, l'Honorable Monique Bégin et Joy Yorath, membre du Conseil d'administration, assistent à la cérémonie Célébration de la vie tenue par Son Excellence Mme Diane Fowler LeBlanc à la résidence du Gouverneur général en juillet 1999.