

Inhibition de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL : l'espoir thérapeutique des LMC

Deux articles du *New England Journal of Medicine* rapportent dans un des numéros d'avril les résultats des essais de phase I du STI*, un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion BCR-ABL (*breakpoint cluster region-Abelson*), marque des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Cette protéine, produit de la fusion du gène *Abl* (*abelson*) à une région (*bcr, breakpoint cluster region*) du chromosome 22 au sein de la translocation t(9;22) équilibrée et réciproque des LMC, a une activité kinase constitutive nécessaire à l'expression de son potentiel oncogénique. L'inhibition spécifique de cette tyrosine kinase devrait offrir une alternative logique au traitement par interféron alpha (IFN α), actuellement le plus efficace dans le traitement de la LMC. Le STI571, connu aussi sous le nom de Glivec, développé depuis les années 1994 par B. Druker [1], a cette propriété et inhibe de façon compétitive le site de liaison de l'ATP de BCR-ABL de façon presque exclusive puisqu'il est inactif sur les sérine/thréonine kinases et sur les autres tyrosine kinases à l'exception de celle du récepteur du PDGF (*platelet-derived growth factor*) et du récepteur c-kit du SCF (*stem cell factor*). Les études publiées confirment tout l'intérêt thérapeutique de cette molécule dans la LMC. Administrée par voie orale pendant environ 300 jours, elle est bien tolérée, seules les doses supérieures à 500 mg entraînant des cytopénies sévères ou des atteintes

biologiques hépatiques, et remarquablement efficace sur le plan hématologique, nous en reparlerons plus longuement dans ces colonnes. Dans ces études de phase I, le produit n'a pas été prescrit en première intention aux 83 patients atteints de LMC en phase chronique inclus dans l'étude. Ceux-ci étaient sélectionnés parce que résistants ou intolérants à l'IFN α [2]. La réponse hématologique était remarquable et rapide (moins de 2 semaines) chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique recevant plus de 140 mg/jour de STI. Elle se caractérise par une diminution durable de moitié du nombre de globules blancs (qui était en moyenne de 30 000/mm³), et tous les patients recevant plus de 300 mg/jour de STI ont totalement normalisé ce chiffre. Cette dose de STI a entraîné chez 50 % des patients, plus tardivement, une rémission cytogénétique, avec moins de 35 % de mitoses ayant la translocation t(9;22). L'activité kinase était réduite sous STI comme en témoignait l'absence de phosphorylation d'une protéine cible (CKRL), mesurée par *Western blot* à partir d'un lysat de globules blancs. Il est probable que la diminution du nombre de globules blancs et la rémission cytogénétique témoignent de la restauration d'un contrôle normal de la production granuleuse par les cellules souches leucémiques après l'extinction par le STI de l'activité kinase inappropriée. Dans ce cas, la différenciation des cellules souches non leucémiques peut à nouveau s'exprimer. Dans la seconde étude publiée simultanément, 48 patients atteints de LMC se transformant en leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique ont été traités par le

STI seul [3]. Rappelons que cette phase blastique, dont la survenue est jusqu'à présent inéluctable au cours de l'évolution d'une LMC, échappe à toute thérapeutique. L'efficacité du STI était bien moindre dans les cas de leucémie avérée, en dépit d'une diminution du nombre de blastes, et la moitié des malades traités ont rechuté sous traitement. Seuls 12 % des patients ont eu une rémission cytogénétique. Il n'y a pas encore d'explication satisfaisante à cette inefficacité, amplification de *bcr-abl*, ou dérégulation cellulaire superposée ? Pour des raisons d'ailleurs encore peu claires, le STI interfère aussi avec l'activité kinase des deux autres récepteurs de cytokine, c-kit, le récepteur du SCF, et celui du PDGF. Certaines pathologies humaines sont aussi associées à un dysfonctionnement de ces récepteurs, et pourraient donc en théorie bénéficier de l'administration de STI. C'est effectivement ce que montre un troisième article publié dans ce même numéro du *N Engl J Med*. Le STI a été prescrit à un patient atteint d'une tumeur mésenchymateuse de l'estomac [4]. Ces tumeurs ont en effet cette particularité d'être presque constamment associées à des mutations du récepteur c-kit qui entraînent un gain de fonction et donc une prolifération anarchique, et une issue fatale en quelques mois. Les résultats thérapeutiques ont été spectaculaires, comme en témoignent une fonte de la tumeur en quelques mois, et la disparition de 6 des 28 métastases du foie présentes lors de la décision de traitement par le STI, bénéfiques qui persistent près d'un an après le début du traitement.

Les résultats spectaculaires du STI ne peuvent qu'encourager les biochi-

* STI 571: (4-[(4-méthyl-1-piperazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3-][4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phényl]benzamidemethanesulfonate). Glivec. Novartis. Bâle, Suisse.

mistes à développer des inhibiteurs spécifiques des signaux de transduction activés de façon inappropriée dans certaines situations pathologiques. Même s'ils n'éradiquent pas les cellules tumorales contrairement à une stratégie cytotoxique, du moins dans les LMC, ils peuvent, à condition d'être spécifiques, minimiser les conséquences du dysfonctionnement cellulaire sans les conséquences toxiques d'une chimiothérapie conventionnelle. Ils offrent aussi l'énorme intérêt d'être prescrits par voie orale. Reste à savoir maintenant si la résistance à ces composés qui se développe parfois pourrait compro-

mettre le bel avenir qui s'annonce pour ces drogues.

1. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
2. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
4. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a

patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.

5. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42.

Remerciements à François-Xavier Mahon pour sa relecture du texte.

Laure Coulombel

Inserm U. 474, Maternité Port-Royal, 123, boulevard du Port-Royal, 75014 Paris, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les périlipines, « gardes du corps » des réserves lipidiques adipocytaires?** Les périlipines constituent une famille de protéines qui ont la particularité d'être localisées à la surface de la gouttelette dans laquelle sont stockés les lipides adipocytaires [1]. Elles forment ainsi un bouclier protecteur qui ferme l'accès à la lipase hormono-sensible (LHS), l'empêchant d'atteindre ses substrats lipidiques. En réponse aux divers stimulus lipolytiques, les périlipines sont phosphorylées par la PKA, ce qui induit un changement de leur conformation et permet l'hydrolyse des triglycérides par la LHS [2]. Jusqu'à présent, seuls des modèles cellulaires avaient permis d'élucider le rôle des périlipines, et en particulier de l'isoforme A qui est la plus abondante dans la cellule adipeuse. Pour clarifier l'importance de cette protéine *in vivo*, deux groupes ont réalisé indépendamment l'inactivation du gène de la périlipine chez la souris [3, 4]. A

quelques détails près, les phénotypes décrits sont identiques. En l'absence de périlipine, les souris sont viables et se reproduisent normalement. Leur prise alimentaire et leur poids corporel sont normaux. Cependant, leur masse grasse est nettement diminuée, avec des cellules adipeuses correctement différenciées, mais plus petites que celles des souris sauvages. *In vitro*, les adipocytes *péri*^{-/-} présentent un niveau basal élevé de lipolyse, et ne répondent plus aux stimulus lipolytiques. Ceci rend compte de la diminution des réserves lipidiques chez les souris déficientes et confirme le rôle anti-lipolytique de la périlipine. Soumises à un régime enrichi en lipides, les souris *péri*^{-/-} accumulent beaucoup moins de graisse que leurs congénères sauvages. De plus, leur croisement avec des souris obèses (*db/db*) produit des animaux *db/db+péri*^{-/-}, qui retrouvent un poids corporel et une masse grasse quasi normaux [4]. L'absence de

périlipine réduit donc considérablement le développement de l'obésité, qu'elle soit d'origine nutritionnelle ou génétique. Les périlipines pourraient-elles représenter des cibles à atteindre pour tenter de diminuer les réserves de graisse? Rien n'est moins sûr! En effet, en l'absence de périlipine, les souris tendent à développer une intolérance au glucose [3]. De plus, bien que ce ne soit pas le cas chez la souris pour une raison inconnue, l'activation constitutive de la lipolyse pourrait augmenter les taux de lipides circulants et favoriser le développement du diabète de type 2 et autres maladies métaboliques.

- [1. Blanchette-Mackie EJ, *et al.* *J Lipid Res* 1995; 36: 1211-26.]
- [2. Lafontan M, *et al.* *Med Sci* 1998; 14: 865-76.]
- [3. Tansey JT, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6494-9.]
- [4. Martinez-Botas J, *et al.* *Nat Genet* 2000; 26: 474-9.]

Colloque MAP-kinases

8-9 novembre 2001

Ministère de la Recherche-Paris-France

Conférenciers: Riccardo Brambilla, Jocelyne Caboche, Phil Cohen, Marcel Dorée, Hervé Enslin, Alain Eychene, Olivier Haccard, Yves Henri, Robert Hipskind, Heribert Hirt, Dirk Inzé, Jim Maller, Angel Nebreda, Matthias Peter, Jacques Pouyssegur, Jen Sheen, Marie-Hélène Verlhac

Renseignements: Catherine Jessus, ESA CNRS 7080, Boîte 13, Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France
Tél.: 01 44 27 26 42 - Fax: 01 44 27 34 72