

Prix Lasker de médecine clinique 2009



Brian J. Druker
Oregon Health & Science
University

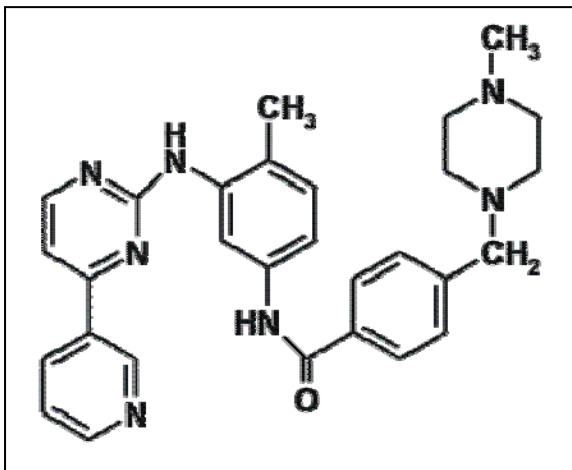


Nicholas B. Lydon
Formerly of Novartis



Charles L. Sawyers
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Ces trois scientifiques ont obtenu le prix Lasker-clinique (Lasker-DeBakey) pour le développement d'un traitement de la leucémie myéloïde chronique grâce à une molécule :



l'Imatinib (Gleevec), sélectionnée sur la base de sa spécificité vis-à-vis d'une enzyme (une tyrosine kinase) propre à cette pathologie. Ce médicament permet de transformer un cancer mortel en une maladie chronique gérable.

Dans la première phase de la leucémie myéloïde chronique (LMC), l'organisme accumule trop de globules blancs, mais ces cellules deviennent matures et fonctionnent correctement, et les symptômes ne sont pas graves. Sans traitement, la maladie progresse, sur une période de plusieurs années, vers une « crise blastique », au cours de laquelle

beaucoup de cellules immatures du sang et de la moelle osseuse s'accumulent et entraînent rapidement la mort du patient.

Historique

En 1960, Peter Nowell et Janet Rowley avaient montré que les patients atteints de LMC avaient un chromosome 22 anormalement petit : le « chromosome Philadelphie ». Il a été montré qu'il s'agissait d'un réarrangement entre les chromosomes 9 et 22 : un gène (le gène Abelson du ch. 9) avait fusionné avec une région du chromosome 22 appelée BCR. Le gène ainsi obtenu code une enzyme appelée tyrosine-kinase qui catalyse la fixation d'un groupement phosphate sur la tyrosine de protéines clés de la multiplication cellulaire. Cette enzyme anormale fonctionne de façon non régulée et provoque la prolifération des cellules lymphoïdes induisant une LMC.

Les traitements avant l'**Imatinib** (Gleevec) incluaient une greffe de moelle osseuse lorsque cela était possible et l'utilisation de l'interféron. Ce dernier traitement prolonge la survie en

moyenne d'environ deux ans mais a des effets secondaires graves. Aujourd'hui 90 pour cent des patients traités par l'**Imatinib** ont une survie à plus de cinq ans.

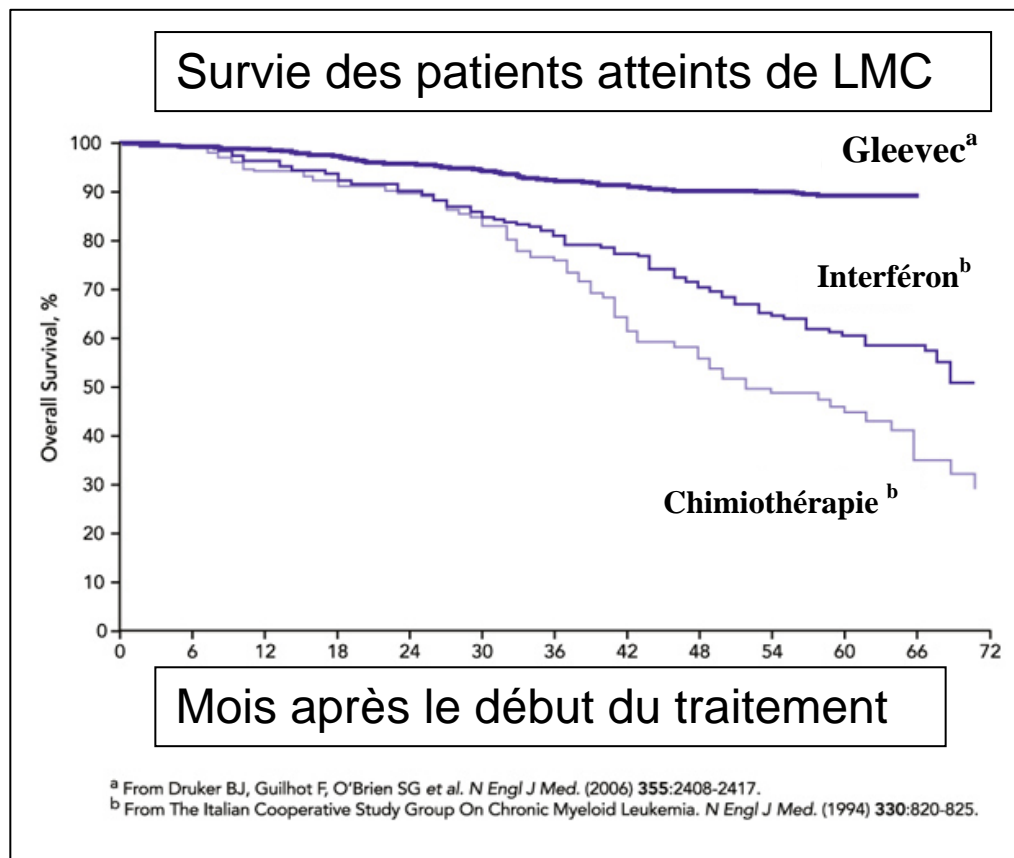


Figure. Courbe de la survie globale des patients non traités ou traité par une chimiothérapie traditionnelle, par l'interféron ou par le Gleevec.

Un outil précieux

Après 1980, Lydon à Ciba-Geigy a été impliqué dans un programme de recherche visant à cribler de nombreuses molécules pour trouver un composé prometteur (tête de séries) ayant une activité inhibitrice des tyrosine-kinases. Cette équipe a utilisé un outil de détection de la **tyrosine phosphatée** (le produit de l'action des tyrosines kinases mis) au point par Druker : il s'agit d'un anticorps spécifique permettant de détecter les protéines phosphatées dans les cellules.

Une expérimentation animale prometteuse

En 1993, Druker a créé son propre laboratoire, avec un seul objectif en tête: trouver une entreprise possédant un inhibiteur de BCR-ABL kinase afin de développer au niveau clinique chez les patients atteints de LMC. Il a contacté Lydon, qui lui a envoyé plusieurs composés. En 1996, Druker et Lydon ont découvert que l'**Imatinib** (Gleevec) tue des cellules dont la multiplication *in vitro* dépend de BCR-ABL mais pas une lignée cellulaire qui dépend d'une autre tyrosine kinase, v-SRC. Sans **Imatinib** les 2 types de cellules induisent des tumeurs chez la souris, mais traitées par l'Imatinib seules les cellules BCR-ABL (pas les cellules dépendant de v-SRC) perdent leur capacité à induire des tumeurs.

Des essais cliniques originaux

C'est alors que Charles Sawyers renforce l'équipe pour les essais cliniques. Plutôt que de mesurer la réduction du nombre de globules blancs, ils ont décidé de suivre l'activité de BCR-ABL dans les cellules sanguines.

Des freins politico-économiques

Malheureusement, Ciba-Geigy fusionne avec Sandoz pour former Novartis, et Lydon quitte l'entreprise. En déployant force efforts et diplomatie, Druker, Sawyers, *et al.* ont finalement obtenu le feu vert pour commencer un essai clinique, qui a débuté en juin 1998.

Des résultats cliniques surprenants

Le Gleevec a diminué l'apparition de nouveaux lymphocytes BCR-ABL. Dans un tiers des patients, le nombre de cellules de moelle osseuse avec le chromosome Philadelphie a chuté après environ six mois de traitement. Les patients n'ont souffert que d'effets secondaires bénins. Au cours d'essais ultérieurs à grande échelle, les auteurs ont vu des patients à l'article de la mort quitter l'hôpital une semaine après avoir reçu leur première dose de Gleevec.

En Mai 2001, moins de trois ans après le début de la première étude clinique, la FDA a approuvé le médicament.

Apparition de résistance à l'Imatinib et mise au point du desatinib

Certains patients ont développé une résistance à l'**Imatinib** et Sawyers voulu savoir pourquoi. Chez les patients qui ont rechuté, le Gleevec n'inhibe plus l'activité BCR-ABL : l'enzyme elle-même avait changé pendant le traitement (mutation). Dans des études ultérieures, Sawyers a réussi en un temps record, avec des scientifiques de Bristol Myers Squibb, à créer un nouveau médicament le **desatinib** (Sprycel) qui se fixe et inhibe BCR-ABL y compris la forme résistante à Imatinib. rapidement grâce à des essais cliniques Sprycel a été approuvé par la FDA pour les patients présentant une résistance au Gleevec.

Extension de l'utilisation d'Imatinib à 2 autres types de cancer

Gleevec inhibe deux autres tyrosine-kinases impliquées dans deux autres pathologies : des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et le syndrome hyper-éosinophilique (HES), pathologies causées respectivement. par des formes activées de c-kit et PDGFR.

Passeport pour le futur

Environ 120.000 patients atteints de LMC et 28.000 patients atteints de GIST sont actuellement traités par Gleevec dans le monde entier. Le travail des trois lauréats servi de modèle et aujourd'hui des centaines de médicaments anticancéreux sélectionnés pour leur spécificité vis-à-vis d'une enzyme cible sont à l'étude, des dizaines ont déjà été approuvées.

Michel Monsigny

Adapté de l'article de Evelyn Strauss, Ph.D accessible sur le site de la Fondation Lasker :

http://www.laskerfoundation.org/awards/2009_c_description.htm