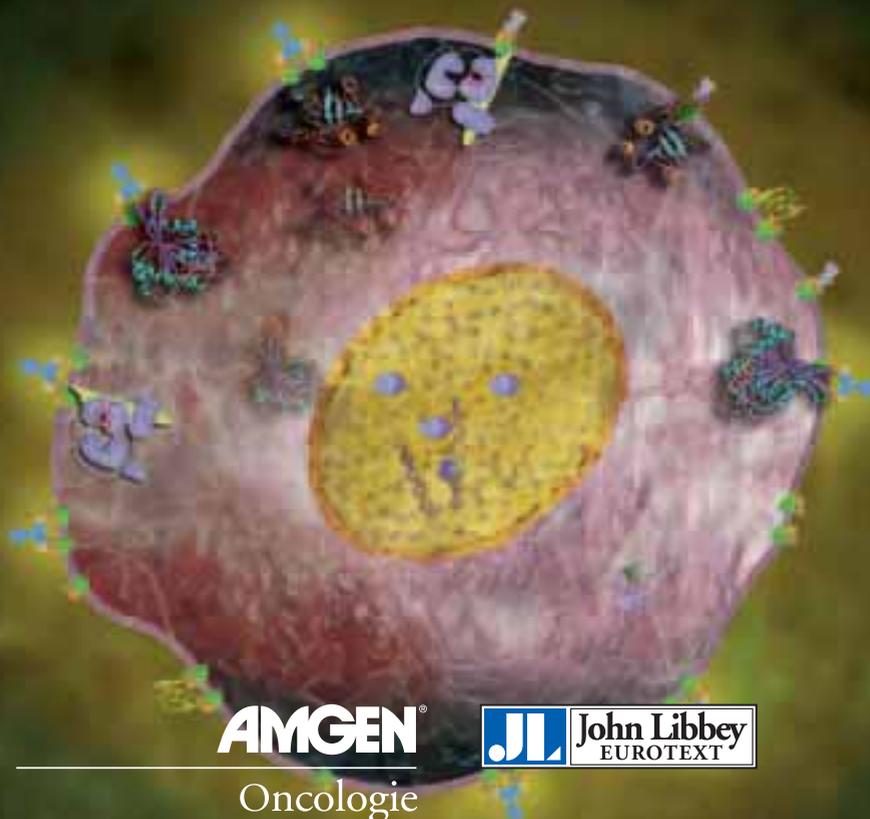




Directeur de collection :
Axel Kahn

6 Les **cibles** **intracytoplasmiques**

Coordonné par Josy REIFFERS
et Patrice VIENS



AMGEN[®]



John Libbey
EUROTEXT

Oncologie



6 Les cibles intracytoplasmiques

Coordonné par Josy REIFFERS et Patrice VIENS



Cibles et tirs

L'image de la cible incite à la métaphore guerrière, je l'ai déjà empruntée plusieurs fois. Je persévère ici pour évoquer les cibles cytoplasmiques. Le tireur d'élite ne manque pas son coup et respecte les cibles non visées ; il se vante de sa frappe « chirurgicale ». En revanche, le soldat maladroit tire régulièrement à côté ou bien inflige de nombreux dégâts collatéraux. Enfin, le commando à l'attaque arrose avec générosité tout ce qui se présente devant lui. Dans l'idéal de la thérapie ciblée, c'est le premier qui s'impose. Ce volume témoigne de ce que la réalité est souvent différente.

Parfois, la cible semble évidente tant elle est souvent impliquée dans la cancérogenèse, tel RAS et ses équivalents dont traite ici Gilles Favre (Toulouse) ou, pour ce qui concerne les syndromes myéloprolifératifs, JAK évoqué par François-Xavier Mahon (Bordeaux). Les résultats sont hélas décevants. D'autres fois, la maladresse du tir semble en assurer, au moins en partie, l'efficacité ; ainsi en est-il des inhibiteurs d'ABL. Dans le cas des antagonistes de la dégradation des protéines par le protéasome, Mohamed Mohty (Nantes) montre que la remarquable efficacité observée dans le myélome de certains cancers ne peut être attribuée à la précision du ciblage : l'activité inhibée intervient dans de nombreuses voies. Quant aux cibles logiques que constituent les MAP-kinases (Jean-Marie Darbon, Montpellier), la P38 Kinase (Chantal Dreyer *et al.*, Paris), les protéines de stress (Carmen Garrido et Éric Solary, Dijon) et la bêta-caténine (Christine Perret, Paris), la place que prendront peut-être leurs inhibiteurs parmi les anticancéreux reste à établir. En définitive, l'observation empirique des effets des produits plus ou moins spécifiques utilisés reste indispensable. Elle peut aboutir à des surprises. Les inhibiteurs de p38, par exemple, se révèlent surtout actifs sur... les douleurs dentaires !

Ces commentaires ne se veulent pas désabusés, mais lucides : la stratégie ciblée est rationnelle, son efficacité l'est parfois moins, au moins en apparence.

Axel Kahn

À paraître **7** Les cibles nucléaires en oncologie

AMGEN
Oncologie
www.amgen.fr

JL John Libbey
EUROTEXT

www.jle.com



Les **cibles**
intracytoplasmiques



Les cibles intracytoplasmiques

Coordonné par
Josy Reiffers et Patrice Viens

Une édition conjointe

AMGEN

Oncologie

JL John Libbey
EUROTEXT

■ ISBN : 978-2-7420-0741-7
ISSN : 1775-5565

Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge, France.
Tél. : 01 46 73 06 60
e-mail : contact@jle.com
Site Internet : <http://www.jle.com>

Éditrice : Maud Thévenin
Réalisation graphique et illustrations : Twice Daily

John Libbey Eurotext
42-46 High Street
Esher, Surrey
KT10 9KY
United Kingdom

© 2011 John Libbey Eurotext et Amgen SAS. Tous droits réservés.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploration du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. ■

Directeur de collection **Axel Kahn**

Président de l'Université Paris Descartes

Comité scientifique

Coordonnateur **Christian Cailliot**

Directeur médical, laboratoires CTRS

Jean-Yves Blay

Oncologie médicale, Centre Léon-Bérard, Lyon et EORTC

Guillaume Cartron

Hématologie et Biothérapies,
CHU Saint-Éloi, Montpellier

Erick Gamelin

Directeur médical oncologie,
Laboratoire Amgen France

Éric Raymond

Cancérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Josy Reiffers

Institut Bergonié, Bordeaux

Olivier Rixe

Université de Cincinnati, États-Unis

Jacques Robert

Institut Bergonié, Bordeaux

Patrice Viens

Oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Préface

Les cibles intracytoplasmiques

Ce nouveau volume consacré aux « thérapies ciblées des cancers » explore les cibles intracytoplasmiques dont l'identification et le rôle, pour certaines d'entre elles, ont permis des développements thérapeutiques validés et spectaculaires, alors que pour d'autres, apparemment prometteuses, les applications cliniques tardent à se préciser.

Les applications thérapeutiques les plus avancées concernent les tyrosine kinases cytoplasmiques. Le meilleur exemple est le blocage de la protéine résultant du réarrangement BCR-ABL par des anti-tyrosine kinases qui ont conduit à une révolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il est possible que de nouveaux inhibiteurs de kinases intracytoplasmiques soient rapidement utilisés dans le traitement d'autres syndromes myéloprolifératifs (famille JAK).

Une meilleure compréhension du rôle d'une autre cible intracytoplasmique, le protéasome, a d'ores et déjà permis d'obtenir des résultats thérapeutiques intéressants dans le myélome multiple, et des développements pourraient voir le jour dans d'autres hémopathies.

En revanche, d'autres voies qui paraissent très importantes dans l'oncogénèse, comme la voie bêta-caténine, tardent à déboucher sur des applications cliniques concrètes. Une meilleure connaissance de cette voie complexe devrait pourtant tôt ou tard aboutir à des applications thérapeutiques. Il en est de même pour la voie PI3 kinase dont la modulation pourrait permettre d'améliorer l'index thérapeutique de certaines thérapies ciblées, en particulier celles bloquant la voie HER-2.

Si le ciblage de RAS paraissait lui aussi très prometteur, son utilisation est encore très indirecte. Son statut muté ou sauvage permet de prédire l'efficacité de certains anticorps bloquant le récepteur de l'EGF, mais aucun inhibiteur de RAS n'a pour l'instant apporté un bénéfice clinique.

Préface

Il est possible que l'action sur ces cibles intracytoplasmiques, très souvent au carrefour de multiples voies ou de processus biologiques complexes, soit très utile en combinaison avec d'autres thérapies ciblées, permettant ainsi de compléter leurs actions ou de les y resensibiliser, ce qui permettrait d'ouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Ce n'est que d'une compréhension plus fine et complète de leurs rôles physiologiques et dans l'oncogenèse que pourraient venir d'éventuels progrès thérapeutiques.

Josy Reiffers et Patrice Viens