

Médecine moléculaire: Des pommes de terre de médecine du nouveau monde moléculaire

Barbara Biedermann

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Introduction

Durant l'année 2006, d'importants progrès ont été réalisés dans pratiquement tous les domaines de la médecine. On peut les attribuer à une nouvelle approche moderne et moléculaire des processus pathologiques. Peu à peu, les contours des cartes de l'atlas médico-moléculaire de l'être humain se précisent. Si la surface des régions encore inexplorées des continents chromosomiques rétrécit, nombre d'entre elles restent vierges. Et la cartographie complète, ou le défrichage des derniers territoires, prendra encore du temps.

Cet éclairage permet de comprendre de nombreux processus en physiopathologie moléculaire et en diagnostic moléculaire, et clarifie le mode d'action moléculaire des médicaments les plus récents.

From bench to bedside – parfois, un saut de puce suffit

L'anévrisme de l'aorte et la dissection aortique sont des complications redoutées du syndrome de Marfan qui, dans la plupart des cas, sont dues à une mutation du gène de la fibrilline 1 [1]. La fibrilline 1 est une protéine micro-fibrillaire de grande taille, extracellulaire, que l'on trouve dans le tissu conjonctif du corps entier, notamment le tissu conjonctif élastique des artères. La fibrilline 1 normale contient, outre de nombreuses zones agencées de manière répétitive liant l'EGF (epidermal growth factor), une région qui lie et inactive le TGF- β (transforming growth factor- β), alors que la fibrilline 1 mutée n'est plus en mesure de neutraliser l'effet nocif du TGF- β . Cet effet neutralisant le TGF- β par la fibrilline 1 est important dans le développement de l'artériopathie et la formation des bulles pulmonaires typiques du syndrome de Marfan. Le groupe de Dietz [2] a pu démontrer ce phénomène en injectant, à une souris présentant un gène hétérozygote défectueux de la fibrilline 1, des anticorps neutralisant le TGF- β , empêchant ainsi la formation d'anévrismes de l'aorte et de bulles pulmonaires. Le losartan, un bloqueur spécifique du récepteur de l'angiotensine-II de type 1 (AGTR1) qui inhibe le TGF- β via ce mécanisme, a déployé exactement le même effet. Dans le modèle du syndrome de Marfan chez la souris, contrairement au bêta-

bloquant propranolol, ce médicament a empêché les anévrismes de l'aorte et les bulles pulmonaires caractéristiques, bien que ces deux produits aient été utilisés à des doses hémodynamiquement équipotentes. Ce concept a déjà trouvé une application clinique chez un petit nombre d'enfants gravement malades, et une étude à grande échelle incluant plusieurs centaines de patients est planifiée sous la direction du National Institute of Health (NIH).

La signature moléculaire – premières avancées prometteuses en diagnostic tumoral

A la Duke's University de Caroline du Nord, deux approches moléculaires ont été développées. Elles devraient permettre un traitement individuel des tumeurs [3, 4]. Toutes deux sont basées sur le fichage des modèles de transcription génétique spécifique des tumeurs, ou «signatures». Dans un cas que nous allons aborder ici plus en détail, le modèle de transcription génétique a été fiché dans une série de lignées de cellules tumorales qui répondent ou résistent à certaines substances chimiothérapeutiques [3]. Les médicaments étudiés ont été le docétaxel, le paclitaxel, le topotécan, l'adriamycine, l'étoposide, le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide. Ces modèles de transcription moléculaires, capables de distinguer avec une précision étonnante les lignées cellulaires résistantes ou sensibles à un traitement donné, étaient en mesure de prédire la réponse des carcinomes mammaires et ovariens envers un médicament particulier ou envers un traitement combiné. Pour cela, on a isolé l'ARN du tissu tumoral prélevé lors d'une intervention chirurgicale. Cette procédure a exigé certaines manipulations du prélèvement tissulaire en salle d'opération déjà. Elle a aussi permis de prédire, en cas de résistance supposée à une chimiothérapie, quel médicament oncologique jouait un rôle dans cette résistance. En même temps, cette procédure a fourni des indications justifiant l'usage d'un médicament alternatif de manière conséquente. Ce type de test diagnostique dans le tissu tumoral même fournit donc aux oncologues une base rationnelle justifiant l'instauration d'une chimiothérapie toxique, et grevée d'effets indésirables uniquement chez les patientes et patients pour lesquels on peut s'at-

tendre à un résultat favorable. D'autre part, on peut définir, chez les patientes et patients dont la résistance à un traitement est ainsi détectée, une thérapie alternative qui déploiera très probablement un effet favorable. On attend encore la validation contrôlée prospective, assortie de critères d'évaluation finaux cliniques, de ce concept diagnostique intéressant. S'il devait être couronné de succès, nous aurions alors fait un pas de plus nous éloignant du «principe de l'arrosage» particulièrement douloureux et onéreux en oncologie.

La migration des lymphocytes dans la ligne de mire – un succès thérapeutique dans la sclérose en plaques

L'efficacité de deux nouveaux médicaments a d'ores et déjà été mise à l'épreuve dans la sclérose en plaques sous forme de poussées et de rémissions [5, 6]. Ces deux produits interfèrent avec la migration des lymphocytes dans le système nerveux central. Le premier, le natalizumab, est un anticorps monoclonal qui se lie à une molécule d'adhésion de la paroi vasculaire (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) empêchant ainsi la transmigration des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Le second médicament, le FTY720 ou fingolimod,

est un modulateur par voie orale du récepteur de la sphingosine-1-phosphate au mode d'action particulièrement intéressant: le métabolite phosphorylé du fingolimod se lie, en tant que super-agoniste, aux récepteurs de la sphingosine-1-phosphate des lymphocytes, y entraîne une internalisation de ce récepteur et empêche par ce mécanisme la migration des lymphocytes à partir des organes lymphatiques secondaires. Les lymphocytes restent dans les ganglions lymphatiques. Il en résulte une lymphopénie périphérique et aussi une diminution absolue de la migration des lymphocytes dans le cerveau.

Ces deux substances ont entraîné relativement peu d'effets indésirables lors des études avec contrôle placebo. Chez les 627 patients du groupe traité par natalizumab notamment, aucun cas de leuco-encéphalopathie progressive multifocale n'a été rapporté. En outre, ces deux produits ont significativement abaissé le taux de poussées de sclérose en plaques: le natalizumab de 68% à un an, le fingolimod de 50% à six mois.

Post-scriptum:

Voici, en cette fin d'année, une autre raison de se réjouir: les deux études parues ont bénéficié d'une éminente participation suisse, à savoir celle du Centre de la sclérose en plaques sous la direction du Prof. Ludwig Kappos, Bâle – toutes nos félicitations!

Références

- 1 Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:134797: 6/23/2006. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=134797.
- 2 Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117-21.
- 3 Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med*. 2006; [Epub ahead of print].
- 4 Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(6):570-80.
- 5 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
- 6 Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-40.

Correspondance:
PD Dr Barbara Biedermann
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
barbara.biedermann@unibas.ch