



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 38

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement — santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

Points de contrôle immunologiques et immunothérapie anticancéreuse (F)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. **La découverte du transporteur de la sérotonine (F)**
2. **Mélanome de la peau : une nouvelle signature pour déterminer leur agressivité (F)**
3. **Le zonisamide, un antiépileptique, premier médicament pour la dystonie myoclonique (C)**
4. **Mise au point d'un test de dépistage rapide et peu coûteux du virus Zika (P)**
5. **La prise de poids due à la ghréline passe par le stockage des graisses plutôt que par l'appétit (P)**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

KERCELLS BIOSCIENCES

Mise au point

Points de contrôle immunologiques et immunothérapie anticancéreuse.

De multiples antigènes tumoraux sont exprimés spécifiquement par les cellules cancéreuses et non par les cellules saines. Ainsi, bien que certaines tumeurs malignes soient aptes à induire une réponse immunitaire, d'autres échappent toujours à la surveillance immunitaire et prolifèrent chez les patients immunocompétents. L'immunosuppression au sein du microenvironnement de la tumeur peut être l'un des facteurs contribuant à la croissance de cette tumeur :

- les **cellules tumorales** expriment de nombreux antigènes spécifiques de la tumeur — ou TSA —, pour *tumor-specific antigen* (ex. : dans le mélanome, MAGEA1, pour *melanoma-associated antigen 1* ; dans les tumeurs des cellules germinales ou dans le cancer hépatocellulaire, l'alpha-fœtoprotéine ou AFP...) ou

associés à la tumeur — ou TAA, pour *tumor-associated antigen* (les clusters de différenciation, comme CD20, CD22, CD33, CD52...), pour lesquels des anticorps monoclonaux ont été mis sur le marché :

- anti-CD20 : le rituximab [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Rituximab>], l'ofatumumab [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ofatumumab>];
 - anti-CD22 : l'ilotuzumab ozogamicin [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ilotuzumab_ozogamicin];
 - anti-CD52 : l'alemtuzumab [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alemtuzumab>];
 - ...
- les **cellules dendritiques** (présentatrices d'antigènes) capturent les peptides antigéniques et activent les lymphocytes T spécifiques de ces antigènes ;
 - les **lymphocytes T activés** détruisent ensuite les cellules tumorales, par des mécanismes effecteurs antitumoraux.

Certaines tumeurs sont capables d'échapper à la réponse immunitaire : l'un des mécanismes que les tumeurs utilisent est l'activation de points de contrôles (en anglais « *checkpoints* »), intervenant dans la réponse immunitaire pour réguler l'activité des lymphocytes T.

Parmi ces points de contrôles immunitaires, nous connaissons aujourd'hui :

- la protéine de type 4 associée aux lymphocytes T (**CTLA-4**, pour *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), ou encore appelée cluster de différenciation CD152, régule principalement la phase d'amorçage de l'activation des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Elle agirait comme un interrupteur de l'activité des lymphocytes T, afin de diminuer l'auto-immunité. Aujourd'hui, l'ipilimumab est l'anticorps monoclonal utilisé pour bloquer l'action de CTLA-4 [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ipilimumab>] ; un autre anticorps monoclonal anti-CTLA-4 est en cours de développement, le trémélimumab ;
- la protéine LAG-3 (**LAG-3**, pour *lymphocyte activation gene-3*) découverte en 1990 par le Pr Frédéric Triebel, à l'Institut Gustave Roussy, qui a ensuite développé — à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud — les applications de cette découverte (Immutep SA), en identifiant une protéine associée à LAG-3 (LAP). La protéine LAG-3 est impliquée dans de nombreux mécanismes immunologiques, non seulement en cancérologie, mais également en infectiologie (bactéries, virus) ; elle intervient aussi avec le récepteur PD-1 (voir ci-dessous) ; un anticorps anti-LAG-3 (BMS986016) est évalué en clinique en association avec le nivolumab (voir ci-dessous) ;
- la protéine associée au récepteur du facteur nécrosant les tumeurs induit par les glucocorticoïdes (**GITR**, pour *glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related protein*) ; un anticorps anti-GITR (TRX518) est aussi en développement ;
- les protéines du point de contrôle immunitaire PD-1 — PD-L1 (**PD-1**, pour *programmed death-1* et **PD-L1**, pour *programmed death ligand-1*) : la protéine PD-1 est exprimée à la surface de lymphocytes T, et la protéine PD-L1 à la surface de certaines cellules tumorales. Lorsque ces deux protéines interagissent entre elles, elles forment un « bouclier » biochimique pour empêcher la destruction des cellules tumorales par le système immunitaire. Il est à noter qu'une autre protéine impliquée dans ce système est la protéine PD-L2. Des anticorps ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1 ont été développés pour restaurer l'activité des lymphocytes T (à l'instar de l'ipilimumab se liant à la protéine CTLA4, dans le traitement de mélanomes métastasés, mais au prix d'effets indésirables importants). Nous pouvons signaler deux anticorps monoclonaux mis sur le marché, qui ont démontré des effets thérapeutiques significatifs, avec des effets indésirables peu marqués (qui permettent d'envisager leur administration combinée, à des patients vivant avec un mélanome métastaté, ou un cancer du poumon non à petites cellules ou avec un adénocarcinome rénal, ou avec un cancer de la vessie ou encore un cancer de la tête et du cou) [1] :
 - anticorps anti-PD-1 : le nivolumab, qui est indiqué pour le traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV), chez les patients ne présentant pas de mutation BRAF^{V600} dès la première ligne de traitement ni chez les patients présentant une mutation BRAF^{V600} ayant échappé à un inhibiteur de BRAF (pour rapidly accelerated fibrosarcoma B, de la famille des protéines à fonctions sérine — thréonine kinases), comme le vémurafénib, ou le dabrafénib [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nivolumab>] et [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dabrafénib>] ;

- un anticorps anti-PD-L1 : le pembrolizumab, indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pembrolizumab>]; l'atézolizumab, avec le statut d'examen prioritaire par la *Food AMD Drug Administration* (États-Unis), est en cours d'évaluation clinique dans plusieurs types de cancers, les mélanomes, les cancers du sein triples négatifs (sans récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2), les cancers de la vessie...

Bien que les résultats soient plutôt positifs en clinique, il n'existe pas de biomarqueur formellement établi pour prévoir *a priori* quelle sera la réponse thérapeutique en fonction de l'expression de PD-L1 [2], ni pour différencier l'activité sur les cellules tumorales PD-1⁺ *versus* les cellules PD-1⁻ [3, 4, 5]

Les meilleurs résultats semblent être obtenus dans les cancers immunogéniques (riches en mutations génétiques), tels que les cancers du poumon ou les mélanomes. Si les anticorps anti-PD-1 ont un profil de tolérance plus favorable, ces immunothérapies engendrent tout de même des effets indésirables auto-immuns, ce qui est logique compte tenu de leurs mécanismes d'action. Les anticorps anti-CTLA-4 peuvent affecter, jusqu'à dans 60 % des cas, différents tissus, dont la peau ou le foie. Il semble que les anticorps anti-PD-1 soient mieux tolérés, mais il arrive que l'auto-immunité, induite par ces anticorps monoclonaux, conduise à l'arrêt du traitement.

L'immunothérapie des cancers nécessite d'induire une rupture de la tolérance contre les cellules cancéreuses (initialement des cellules du « soi » qui ont certes subi des transformations), une sorte d'**auto-immunité anticancéreuse**, mais qui peut s'obtenir au prix de l'induction d'une auto-immunité indésirable (généralement réversible à l'arrêt du traitement), phénomène d'autant plus marqué dans les combinaisons associant des anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1.

Sources :

1. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune checkpoint Antibodies. *Ann Oncol.* 2015; 26:2375–2391. doi:10.1093/annonc/mdv383 [<http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/12/2375.full.pdf+html>].
2. Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Hematol*, 2016; 100: 88–98. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.001>
3. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports* 5, Article number: 13110 (2015) doi:10.1038/srep13110
4. Chen L, Han X. Anti-PD-1 – PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3384–3391. Doi:10.1172/JCI80011
5. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1 – PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther.* 2015 Apr 1; 37(4): 764–82. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.018

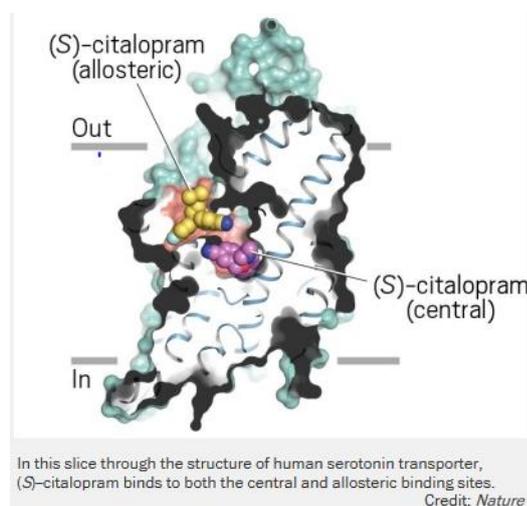
Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. La découverte du transporteur de la sérotonine

Le (S)-citalopram (LEXAPRO[®]) et la paroxétine (PAXIL[®]) sont des molécules agissant comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elles sont préconisées pour le traitement de la dépression, associée — ou non — à des troubles de l'humeur, et dans l'ensemble des troubles de l'anxiété. La mise au point de ces ISRS a été rendue possible en se référant à des études portant sur des protéines voisines comme le transporteur de la leucine bactérienne ou le transporteur de la dopamine chez la drosophile.

La résolution de la structure du transporteur de la sérotonine (en anglais, SERT, pour *serotonin transporter*) devrait aider au développement de nouveaux antidépresseurs plus actifs. Pour arriver à ce résultat, des chercheurs de l'Orégon ont tout d'abord cherché une forme du transporteur qui pourrait cristalliser. Le problème majeur étant son extraordinaire instabilité, il leur fallait trouver quelques sites à modifier pour améliorer cette stabilité sans altérer ce rôle de transporteur. L'équipe fut capable dans un premier temps de cristalliser une forme stable du SERT ayant subi trois mutations, mais celle-ci était dénuée de toute activité

de transporteur. Néanmoins, ce modèle permit aux chercheurs de déduire qu'il existait deux sites de liaison, l'un étant le site actif, l'autre allostérique ; le (S)-citalopram se liant aux deux sites alors que la paroxétine ne se liait qu'au site principal. Ces structures ont montré comment lorsqu'un de ces composés se lie au site actif : il bloque le transporteur par un changement de conformation, comme un coin dans une porte. Ces données devraient permettre non seulement la mise au point de nouveaux inhibiteurs, mais aussi permettre de mieux connaître les causes moléculaires responsables de divers troubles psychiatriques ou de résistance aux traitements antidépresseurs.



Source : Coleman JA, Green EM, Gouaux E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. *Nature* 2016; 532 : 334-339.

2. Mélanome de la peau : une nouvelle signature génomique pour déterminer leur agressivité

L'une des difficultés des biologistes en cancérologie – oncologie est parfois de trier parmi les multiples données disponibles. En regardant sous un « angle » nouveau l'expression des gènes, les chercheurs de l'Équipe « Développement normal et pathologique des mélanocytes » (équipe CNRS/Inserm dirigée par L. Larue, Institut Gustave Roussy, Villejuif) ont apporté une contribution importante dans cette analyse en se focalisant sur les gènes spécifiques du mélanome de la peau.

Les chercheurs ont pu identifier les gènes uniquement surexprimés ou sous-exprimés dans des prélèvements de mélanomes de la peau, obtenant ainsi une signature moléculaire caractéristique des prélèvements tumoraux et des lignées cellulaires de ce cancer de la peau, souvent très invasif.

Deux gènes, jusqu'à présent non soupçonnés, sont impliqués dans le développement de ce mélanome. En outre, près de 90 % des gènes nouvellement incriminés appartiennent à un réseau qui régule le développement embryonnaire : il s'agit de huit facteurs de transcription gouvernant le développement de la crête neurale. Deux « signatures » ont été mises au jour, l'une caractéristique des formes très agressives et l'autre des formes peu agressives de ce cancer.

Ces résultats sont très importants pour favoriser la recherche translationnelle et des soins efficaces pour les patients. Par ailleurs, les chercheurs envisagent de poursuivre l'étude de la signature identifiée pour déterminer si certains de ces gènes pourraient devenir des cibles thérapeutiques. Autre perspective envisagée : utiliser l'outil d'analyse mis au point avec les mélanomes de la peau pour d'autres cancers.

Source : Rambow F, *et al.*, New functional signatures for understanding melanoma biology from tumor cell lineage specific analysis. *Cell Report*, 2015 Oct 13. pii:S2211-1247(15)01048-7. doi:10.1016/j.celrep.2015.09.037.

3. Le zonisamide, un antiépileptique, premier médicament pour la dystonie myoclonique.

La dystonie myoclonique est une maladie rare qui reflète un mauvais contrôle des mouvements par le cerveau, entraînant des contractions anormales des muscles. Elle se traduit par deux types de symptômes : des secousses musculaires imprévisibles (myoclonies), très handicapantes et une posture anormale de certaines parties du corps (dystonie). Elles prédominent habituellement au niveau des membres supérieurs et du cou. Il n'existe pour le moment aucun médicament efficace dans cette maladie et le traitement

neurochirurgical donnant par ailleurs de bons résultats est invasif et réservé aux formes sévères de la maladie.

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, pour tester l'efficacité du zonisamide chez 23 patients atteints de dystonie myoclonique a été conduite à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Assistance publique – Hôpitaux de Paris). Le zonisamide est un médicament utilisé en Europe, depuis une dizaine d'années, pour traiter certaines formes d'épilepsie. Il est bien toléré chez la plupart des patients qui l'utilisent dans ce contexte.

Les résultats de cette étude, publiés dans la revue *Neurology*, montrent que le zonisamide réduit de façon très significative les myoclonies et le handicap s'y rapportant. La dystonie des patients est également améliorée par ce traitement. Le zonisamide pourra donc être proposé aux patients dans les formes légères et modérées de dystonie myotonique, et chez tous les patients qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas bénéficier d'un traitement neurochirurgical.

Source : Hainque E, *et al.* A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus dystonia. *Neurology*. 2016 Apr 6. pii:10.1212/WNL

4. Mise au point d'un test de dépistage rapide et peu coûteux du virus Zika

Les chercheurs du laboratoire de James J. Collins, au Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering de l'université de Harvard, ont mis au point un test rapide du virus Zika, peu cher et réalisé à partir d'une simple goutte de sang ou de salive. À partir d'une bandelette papier, ce test colorimétrique permet de détecter de manière très spécifique (notamment vis-à-vis du virus de la dengue) des concentrations de l'ordre de la femtomole de séquences virales Zika (après amplification de l'ARN correspondant) et de discriminer les souches virales africaines et américaines par l'emploi de la technique CRISPR/Cas 9. Ce test a été validé avec succès chez des singes infectés.

Source : Pardee K, *et al.* Rapid, low-cost detection of Zika virus using programmable biomolecular components. *Cell* 2016 May 6. doi:10.1016/j.cell.2016.04.059.

5. La prise de poids due à la ghréline passe par le stockage des graisses plutôt que par l'appétit

La ghréline est une hormone caractérisée comme un stimulant de l'appétit. Cependant, les expériences ciblant cette hormone, ou son récepteur (en anglais, GHSR, pour *growth hormone secretagogue receptor*) pour traiter l'obésité ont été, jusqu'à ce jour, infructueuses.

Dans un travail publié dans *Science Signaling*, J. Pantel et ses collaborateurs du Centre de psychiatrie et neurosciences (UMRS 894/Inserm/Université Paris Descartes) viennent de proposer une explication à cet échec en montrant que la ghréline stimule le stockage des graisses sans affecter l'appétit.

Les auteurs de ce travail se sont intéressés à une mutation du récepteur GHSR chez le rat et ont mis en évidence que les animaux « mutés » étaient plus sensibles à la ghréline, et qu'ils gagnaient plus de poids sous forme de masse grasse sans manger proportionnellement plus.

Ce travail ouvre aussi la perspective d'utiliser les rats avec la mutation du récepteur GHSR comme un modèle pour l'évaluation des traitements antiobésité.

Sources : Chebani Y, *et al.* Enhanced responsiveness of GhsrQ343X rats to ghrelin results in enhanced adiposity without increased appetite. *Sci. Signal.* 9, ra39 (2016).

R. G. Smith, Dissociating ghrelin-dependent G protein from beta-arrestin-2 signaling in transgenic rats. *Sci. Signal.* 9, fs6 (2016).

« Biotechs » dans le domaine de la santé

KERCELLS BIOSCIENCES

Fruit d'un partenariat entre la Fédération « Leucémie Espoir » et le groupe Quéguiner qui avait donné naissance, il y a un an, au laboratoire « Leucémie Espoir Recherche », les deux partenaires ont décidé de structurer leur collaboration en créant une start-up, « Kercells Biosciences », un laboratoire à vocation de réunir 100 % de fonds privés (actuellement 6 personnes, dont 5 chercheurs). Cette décision résulte de la mise au point de la synthèse chimique d'une molécule naturelle issue d'une algue rouge, la *solaria codarlis*, dont les propriétés immunostimulantes ont été exploitées pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Cette molécule de synthèse porte le nom de code SC2310, dispose d'un brevet et de

sa formule synthétisée. La phase suivante, pour laquelle est appelée une collecte de fonds, consiste à « *confirmer que le SC2310 possède les mêmes propriétés pharmacologiques que la molécule naturelle issue de l'algue rouge (test de bioéquivalence) avant d'envisager les tests précliniques puis cliniques* ».

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°37 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Frédéric Éberlé, Serge Braun.