

MYÉLOME  
CANADA



MYELOMA  
CANADA

**Uniquely devoted to the Canadian myeloma community**

## Le séquençage du génome du myélome multiple révèle de nouvelles cibles thérapeutiques

Zosia Chustecka, Rédacteur en chef pour *Medscape Oncology*, 25 mars 2011

La tâche énorme de séquençage complet du génome du myélome multiple à partir de tissus prélevés chez 38 patients a permis de faire le point sur les mécanismes moléculaires associés à cette maladie. L'étude a aussi révélé certaines cibles thérapeutiques potentielles surprenantes pour lesquelles des médicaments déjà disponibles peuvent faire l'objet d'essais.

L'étude, publiée dans le numéro du 24 mars de *Nature*, révèle que plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de la maladie, certains étant demeurés inconnus jusqu'à présent.

« Un projet de cette ampleur aurait été inimaginable il y a quelques années », déclarait Todd Golub, collaborateur de l'étude à la Dana-Farber Cancer Institute à Boston au Massachusetts. Il a insisté sur l'importance du séquençage du génome de plusieurs patients plutôt qu'un seul pour obtenir une vue d'ensemble - certaines mutations n'étant pas identifiées chez tous les patients.

Le projet nous a « beaucoup appris », indiquait le Dr Golub.

« Nous avons maintenant une idée plus claire et plus précise du rôle des voies moléculaires », a-t-il déclaré, ajoutant à la blague que l'étude a transformé la perception originale de la maladie qui se comparait à une « radio à transistors » en une perception beaucoup plus claire comparable à un « téléviseur haute définition ».

### Découverte pour le moins surprenante

L'une des découvertes surprenantes fut le fait que les mutations *BRAF* ont une incidence sur le myélome multiple, mais seulement chez 4 % des patients. « Personne n'avait auparavant songé que les *BRAF* pouvaient être un élément déclencheur ou une cible thérapeutique dans les cas de myélome multiple. Toutefois, cette étude suggère une nouvelle hypothèse selon laquelle il serait dorénavant raisonnable d'évaluer les inhibiteurs *BRAF* », a déclaré le Dr Golub. De tels composés sont déjà disponibles — en fait, un inhibiteur *BRAF* a démontré une activité clinique significative dans les cas de mélanome », a-t-il déclaré.

Au stade précoce des essais cliniques chez les patients présentant un mélanome et une mutation *BRAF*, ce composé (PLX0432 - développé par Plexxikon/Roche), s'est avéré efficace pour « un pourcentage remarquable de 81 % des patients », et fut qualifié de « percée majeure » lorsque ces résultats ont été publiés l'an dernier (*N Engl J Med* 2010;363:809-819).

Une autre surprise : les gènes responsables des cascades de coagulation sanguine avaient fait l'objet d'une mutation chez certains patients atteints de myélome multiple dont les tissus avaient été prélevés.

D'autres mutations soulevées avaient déjà retenu l'attention des chercheurs. Par exemple, lorsque la voie du facteur de transcription nucléaire kappa B (NF-kB) est activée, elle permet aux cellules cancéreuses de croître et de se diviser de façon incontrôlée. Les chercheurs sur le myélome multiple soupçonnaient que cette voie était associée au développement du cancer; des études antérieures ayant démontré une surexpression du NF-kB. Toutefois, cette nouvelle étude laisse croire que son rôle pourrait être plus important qu'on le croyait; la mutation de 11 gènes différents associés à cette voie a été notée dans au moins un échantillon.

« Il s'agit d'une découverte importante puisqu'elle nous aidera à mieux définir par où s'attaquer à la maladie », a déclaré le Dr David Siegel, MD, PhD collaborateur de l'étude et chef du département de myélome multiple au John Theurer Cancer Center au Hackensack University Medical Center du New-Jersey.

### **Mutation génétique des protéines chez la moitié des patients**

Une autre découverte importante, caractérisée de « frappante » dans l'article, est que près de la moitié des échantillons présentaient une mutation génétique au niveau de la synthèse des protéines et de l'homéostasie.

Ceci n'est pas très surprenant puisque la perturbation de la production des protéines est l'une des caractéristiques de cette maladie. « Les cellules du myélome multiple se comparent à des usines de production de protéines » a déclaré le Dr Siegel dans une entrevue avec *Medscape Medical News*.

Dans l'article, les chercheurs indiquent que cette découverte est d'importance clinique, « compte tenu du succès du bortézomib (*Velcade*) qui inhibe le protéasome et qui agit de façon remarquable face au myélome multiple » comparativement aux autres types de tumeur.

Un autre médicament efficace face au myélome multiple est le vorinostat (*Zolinza*), un inhibiteur d'histone déacétylase. « Nous savions que ce médicament était efficace contre cette maladie, mais il ne s'agissait que d'une observation empirique », a expliqué le Dr Siegel. La nouvelle étude a démontré une mutation génétique au niveau de cette voie, et « jusqu'à un certain point on a bouclé la boucle », a-t-il dit.

« Elle suggère également que nous mettions à l'essai divers inhibiteurs d'histone déacétylase pour faire face à cette maladie, en tenant compte d'une différente catégorie de produits chimiques. Peut-être s'agit-il d'une voie sur laquelle nous devrions nous attarder davantage », a-t-il déclaré.

« Ceci rend l'article intéressant sur le plan pratique », a-t-il ajouté.

### **Un avenir prometteur**

« Nous ne savons pas exactement ce qui cause le myélome multiple », a déclaré le Dr Siegel. « Nos connaissances découlent des études sur les lignées cellulaires, qui toutefois, ne nous ont pas vraiment renseignés sur la maladie en tant que telle. »

« Toutefois, pour la première fois, nous sommes en mesure de constater du point de vue moléculaire ce qui est susceptible de causer ce cancer » a-t-il déclaré. « Ceci nous procure un aperçu de la biologie de la maladie. »

### **Un avenir plus prometteur que jamais.**

Un autre collaborateur, Kenneth Anderson, MD, directeur de la programmation et chef de la division de la néoplasie hématologique au Dana-Farber Cancer Institute, traite les patients atteints de myélome multiple depuis 30 ans. « Un avenir plus prometteur que jamais. Il existe maintenant une réelle possibilité de traitements ciblés », a-t-il indiqué durant la conférence de presse.

Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont été faits au niveau du traitement du myélome multiple, a-t-il noté, et plusieurs nouveaux médicaments ont été approuvés par le US Food and Drug Administration pour cette maladie. Ils ont déjà eu un impact sur la maladie; le taux de survie global étant passé de 4 à 5 ans à environ 7 à 8 ans, et grâce au traitement d'entretien, cette période de survie peut parfois s'étendre jusqu'à 10 ans ou plus, a-t-il déclaré. « Toutefois, malgré tous ces progrès, le myélome multiple fait inévitablement l'objet de rechutes et demeure une maladie incurable. »

« Le séquençage du génome du myélome multiple est sans précédent et permettra de faire avancer le concept de médecine personnalisée », afin que nous puissions prescrire le bon traitement au bon patient au bon moment. »