

Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives

S'agissant de leucémies aiguës, la notion a longtemps prévalu qu'un événement majeur (le plus souvent une translocation chromosomique) pouvait à lui seul expliquer le blocage de différenciation hématopoïétique à un stade de progéniteurs blastiques, qui est la marque de ces hémopathies malignes. La classification FAB (*French American British*) avait ratifié cette notion en intégrant parmi ses critères de typage des leucémies aiguës les principales translocations qui sont propres à certaines d'entre elles, par exemple t(8;21) et leucémie M2, t(15;17) et leucémie M3, etc. Par la suite, les gènes remaniés par ces translocations ont été identifiés et la compréhension des fonctionnalités leucémogènes de leurs protéines chimériques bénéficie désormais de la construction de souris génétiquement modifiées capables de reproduire fidèlement la physiopathologie des différentes catégories de leucémies humaines. Grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome de cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogène. C'est tout l'intérêt de trois articles parus respectivement dans *Nature* et *Nature Medicine* de souligner que le développement d'une leucémie aiguë résulte de la conjonction de plusieurs événements génétiques [1-3].

La première avancée concerne les leucémies aiguës lymphoblastiques ou LAL qui représentent environ un tiers de l'ensemble des cancers pédiatriques tous cancers confondus. Pour analyser la totalité des anomalies existant dans le génome de cellules blastiques, le groupe de Mullhigan [1] a eu recours à la technique SNP (*single nucleotide polymorphism*) qui est considérée comme

la méthode actuelle la plus efficace. À l'aide de puces ciblant 350 000 loci, ces auteurs ont analysé 192 échantillons de LAL et montré que chaque échantillon de blastes contenait en moyenne 5,5 anomalies génomiques. Profitant de la densité élevée des sites analysés, sur l'ensemble des chromosomes, ils ont pu détecter une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9, qui abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B. De manière remarquable, la perte de PAX5 ne concernait qu'un seul allèle, l'autre étant parfaitement normal, ce qui suggérait une haplo-insuffisance fonctionnelle (on désigne ainsi une situation où la perte d'un allèle ne permet pas au second de synthétiser sa protéine en quantités suffisantes). Cette interprétation a été renforcée par la caractérisation, dans une autre série de 115 LAL, de mutations ponctuelles sur un seul allèle de PAX5, qui peut donc être ajouté à la liste des régulateurs transcriptionnels dont l'inactivation participe au processus leucémogène. Mais, fait peut-être encore plus remarquable, les auteurs ont relevé dans les mêmes cellules blastiques la présence d'une délétion (ou une mutation) de PAX5 associée à une translocation fusionnant les gènes ETV6 et RUNX1. Puisque cette translocation a été quelquefois détectée dans le sang de cordon de nouveau-nés qui ont développé une LAL quelques années plus tard et que, de plus, des souris porteuses de la translocation ne développent pas de leucémie. On était fondé à penser que la survenue de l'hémopathie maligne nécessite au moins deux événements, ici la présence d'une protéine chimérique ETV6/RUNX1 et une haplo-insuffisance de PAX5 pour se manifester.

La seconde avancée [2] est le fruit du travail collaboratif de deux équipes françaises: Jacques Ghysdael à l'Institut Curie (Orsay) et Hugues de Thé à l'Institut d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris). Ces deux groupes ont montré l'impact décisif de l'activation permanente de la calcineurine, une phosphatase « calcium-dépendante », dans l'apparition des LAL-T (pédiatriques?). L'activité déphospho-

rylante de cette enzyme vise toute une série de cibles parmi lesquelles la famille des protéines NFAT (*nuclear factor activated T cells*). Ces régulateurs transcriptionnels présentent un intérêt en cancérologie car ils sont fréquemment surexprimés dans différentes tumeurs solides (sein, pancréas) et lymphomes.

L'approche choisie a utilisé deux modèles animaux. Dans le premier, des cellules de moelle osseuse infectées *ex vivo* par un rétrovirus portant le domaine activateur de Notch1 qui promeut l'apparition d'une LAL-T, ont été greffées à des souris létalement irradiées, afin de reconstituer une hématopoïèse fonctionnelle. Le second modèle était constitué par des souris transgéniques pour l'oncogène chimérique TEL-JAK2 qui est généré par la translocation t(11;21) chez l'homme. Le choix de ces modèles n'était pas bien sûr innocent, puisque plus de la moitié des individus développant une LAL-T sont porteurs de mutations de Notch et qu'une majorité des patients avec une LAL-T présentent des mutations de la voie JAK-STAT. Dans les deux cas, les protéines NFAT étaient dans un état d'activation (déphosphorylation) « constitutive », ce qui allait dans le sens que les LAL-T étaient porteuses d'anomalies de la voie contrôlée par la calcineurine. Pour parfaire leur démonstration, les auteurs ont traité les souris leucémiques avec deux inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine et le FK506, qui ont provoqué une rémission plus ou moins complète. En outre, la calcineurine directement introduite dans des cellules leucémiques leur conférait une agressivité accrue. Ces résultats ont été étendus à d'autres hémopathies humaines malignes: lymphomes B et T et LAL-T induite par l'inactivation du gène Ikaros. Dans tous les cas, une activation constitutive du gène de la calcineurine a été retrouvée, qui confère à la voie calcineurine-NFAT un rôle essentiel dans la physiopathologie des LAL-T. Les auteurs et d'autres commentateurs de ce travail n'ont évidemment pas manqué de spéculer sur l'intérêt thérapeutique qu'il y aurait à inhiber cette voie, tout en sachant que les immunosuppresseurs puissants que sont la

ciclosporine et le FK506 sont malheureusement dotés d'une forte toxicité d'organe qui imposera donc de concevoir d'autres molécules inhibitrices de la voie.

La troisième avancée a trait aux leucémies myéloïdes aiguës ou LAM [3]. Les auteurs ont exploité comme point de départ la notion que les gènes Nr4a3 (NOR1) et Nr4A1 (Nur77), deux récepteurs nucléaires, participent à l'homéostasie cellulaire du système immunitaire en contrôlant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules de ce système. Chez des souris, l'inactivation de l'un ou l'autre de ces deux gènes ne produit que des modifications subtiles. Par contre l'inactivation simultanée de chaque gène chez le même animal induit des modifications considérables du système hématopoïétique. En particulier, on note une forte diminution du nombre de cellules des organes lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques), qui s'accompagne d'une augmentation élevée du nombre de précurseurs myéloïdes dans les mêmes organes. Cet événement découle bien de l'absence d'expression des deux gènes car l'analyse de la myélopoïèse physiologique chez la souris montre que les deux transcrits sont présents à des taux significatifs dans des cellules souches et dans les progéniteurs myéloïdes, granu-

leux et monocytaires. De plus, la greffe de progéniteurs CD45.2 à des souris irradiées induit l'apparition d'une LAM dans les 5 semaines qui suivent la transplantation. La chronologie des événements précédant la leucémie a montré qu'une prolifération exacerbée des progéniteurs myéloïdes et leur survie accrue se conjugaient pour générer la leucémie. Une analyse de 46 LAM humaines a confirmé ces résultats en démontrant une très faible expression des gènes NAR4a3 et NAR4a1 dans le compartiment cellulaire CD34+. Parmi les gènes cibles de ces deux régulateurs transcriptionnels, les auteurs ont observé une sous-expression notable de JunB et c-Jun (intervenant dans la myélopoïèse) d'une part, et Trail et FasL (deux protéines majeures de l'apoptose extrinsèque) d'autre part. Autrement dit, la sous-expression de ces gènes va de pair avec le blocage de différenciation et la résistance à l'apoptose, deux caractéristiques des blastes leucémiques. Mais le résultat le plus inattendu réside certainement dans la découverte que la chute d'expression de NOR1 et Nur77 a été observée dans un éventail varié de LAM humaines. D'une certaine façon, ce résultat donne un « coup de vieux » à la classification FAB puisqu'une perspective thérapeutique se dessine, qui consistera à réactiver les

deux gènes en question pour relancer le programme de différenciation myéloïde.

À la lumière de ce faisceau de résultats, se manifestent les progrès de notre compréhension chaque jour plus fine de la physiopathologie des leucémies. Restent à convertir les multiples pistes ouvertes (ou même seulement certaines d'entre elles). Il est clair que le rétablissement de la différenciation de précurseurs leucémiques qui a été inauguré par les travaux de chercheurs chinois (Wang, Chen Zhu *et al.*) et français (A. Dejean, H de Thé, L. Degos, M. Lanotte) est plus que jamais d'actualité.

Christian-Jacques Larsen

RÉFÉRENCES

1. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, *et al.* Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007, 446: 758-64.
2. Meydoug H, Alcade H, Berthier C, *et al.* Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Med* 2007, 13: 736-41.
3. Mullican SE, Zhang S, Konopleva M, *et al.* Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and NR4a1 leads to development of acute myeloid leukemia. *Nature Med* 2007, 13: 735.