



important de la leucémogénèse induite par les mutations affectant FLT3.

Ces différentes publications suggèrent que FLT3 pourrait représenter une bonne cible pour le traitement des LAM et que les ITK apportent un énorme espoir dans la lutte anti-cancéreuse au regard des résultats prometteurs obtenus avec le STI571. Bien sûr, des résistances à ce composé ont été récemment décrites dans la littérature chez des patients traités pour des LMC et ces nouvelles données devront être prises en compte aussi bien sur le plan thérapeutique que sur le plan de la stratégie de recherche et de développement de ces nouveaux médicaments. Ainsi, de nouvelles molécules issues de nouveaux criblages ou optimisées à partir des premières, seront développées. Ces composés pourraient à l'avenir cibler des régions fonctionnelles du domaine kinase différentes du site de liaison à l'ATP, ou des intermédiaires des voies de transduction spécifiquement activées par les oncogènes. Ces nouveaux outils thérapeutiques seront utilisés seuls ou en association avec d'autres ITK ou même en complément des traitements conventionnels. Dans tous les cas, ils apparaissent comme un nouvel outil prometteur dans l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux ♦

**Tyrosine kinase inhibitors (TKI), both an evolutive concept and an acronym**

## RÉFÉRENCES

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-62.
2. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3-7.
3. Kelly LM, Liu Q, Kutok JL, Williams IR, Boulton CL, Gilliland DG. FLT3 internal tandem duplication mutations associated with human acute myeloid leukemias induce myeloproliferative disease in a murine bone marrow transplant model. *Blood* 2002; 99: 310-8.
4. Levis M, Tse KF, Smith BD, Garrett E, Small D. A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations. *Blood* 2001; 98: 885-7.
5. Tse KF, Allebach J, Levis M, Smith BD, Bohmer FD, Small D. Inhibition of the transforming activity of FLT3 internal tandem duplication mutants from AML patients by a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia* 2002; 16: 2027-36.
6. Levis M, Allebach J, Tse KF, et al. A FLT3-targeted tyrosine kinase inhibitor is cytotoxic to leukemia cells *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2002; 99: 3885-91.
7. Weisberg E, Boulton C, Kelly LM, et al. Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Cancer Cell* 2002; 1: 433-43.
8. Kelly LM, Yu JC, Boulton CL, et al. CT53518, a novel selective FLT3 antagonist for the treatment of acute myelogenous leukemia (AML). *Cancer Cell* 2002; 1: 421-32.
9. Spiekermann K, Dirschinger RJ, Schwab R, et al. The protein tyrosine kinase inhibitor SU5614 inhibits FLT3 and induces growth arrest and apoptosis in AML-derived cell lines expressing a constitutively activated FLT3. *Blood* 2002; 24 octobre (online).
10. Yee KW, O'Farrell AM, Smolich BD, et al. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood* 2002; 100: 2941-9.
11. Meyer T, Regenass U, Fabbro D, et al. A derivative of staurosporine (CGP 41251) shows selectivity for protein kinase C inhibition and *in vitro* anti-proliferative as well as *in vivo* anti-tumor activity. *Int J Cancer* 1989; 43: 851-6.
12. George DJ, Dionne CA, Jani J, et al. Sustained *in vivo* regression of dunning H rat prostate cancers treated with combinations of androgen ablation and Trk tyrosine kinase inhibitors, CEP-751 (KT-6587) or CEP-701 (KT-5555). *Cancer Res* 1999; 59: 2395-401.
13. Zermati, et al. Y. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasm. *Oncogene* 2003 (sous presse).
14. Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, et al. PKC412: a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. *Anticancer Drug Des* 2000; 15: 17-28.
15. Propper DJ, McDonald AC, Man A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of PKC412, an inhibitor of protein kinase C. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1485-92.
16. Zheng R, Friedman AD, Small D. Targeted inhibition of FLT3 overcomes the block to myeloid differentiation in 32Dcl3 cells caused by expression of FLT3/ITD mutations. *Blood* 2002; 100: 4154-61

## NOUVELLE

### Un rôle pour le cytosquelette dans les maladies mentales ?

Annie Andrieux, Didier Job

#### > Les microtubules, des tubes à tout faire...

Les cellules eucaryotes contiennent un réseau d'éléments tubulaires de 25 nm de diamètre et de longueur variable, de 5 à 50 µm selon les types cellulaires. Dans les cellules de mammifères, ces microtubules sont en général polymérisés (nucléés) à

partir d'un centrosome. Les réseaux microtubulaires adoptent des configurations variées correspondant à des fonctions également variées [1]. Ainsi, l'organisation de l'appareil de Golgi et des trafics intracellulaires dans les cellules

Laboratoire du Cytosquelette, Inserm U.366, Département réponse et dynamique cellulaire, CEA-Grenoble, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble, France. [andrieux@dvsud.cea.fr](mailto:andrieux@dvsud.cea.fr)

interphasiques, ou la création du fuseau achromatique et la ségrégation des chromosomes durant la mitose sont des fonctions dépendantes des microtubules. Les réseaux microtubulaires sont particulièrement abondants dans les neurones. La tubuline représente à elle seule 20 % des protéines neuronales. Les microtubules neuro- naux sont nécessaires aux transports dendritiques et axonaux, et la perturbation de

ces transports par des drogues ayant pour cible les microtubules telles que celles utilisées en oncologie induit des neuropathies. Un rôle des microtubules dans les fonctions cérébrales intégrées a été proposé, mais les connaissances dans ce domaine restent extrêmement limitées.

### ... avec des propriétés physico-chimiques spéciales

Les microtubules sont des polymères dynamiques. L'assemblage de la tubuline *in vitro* est facilement réversible, par exemple, par exposition des suspensions microtubulaires à des températures inférieures à 10 °C. Dans des solutions de tubuline complètement assemblée, les microtubules individuels présentent des fluctuations de longueur considérables, spontanées, qui témoignent de l'instabilité dynamique du système [2]. Cette instabilité microtubulaire est intimement liée à des propriétés d'auto-organisation spécifiques des microtubules [3]. En effet, *in vitro*, les microtubules sont capables d'auto-organisation dans le temps (oscillations cohérentes au cours desquelles l'ensemble des microtubules passe par des phases successives de désassemblage et de réassemblage) et spatiale (formation de structures ordonnées macroscopiques dites de Turing). En présence de protéines motrices, les microtubules peuvent s'organiser spontanément pour former des structures en fuseau, semblables aux assemblages mitotiques [4].

### La stabilité énigmatique des microtubules neuronaux...

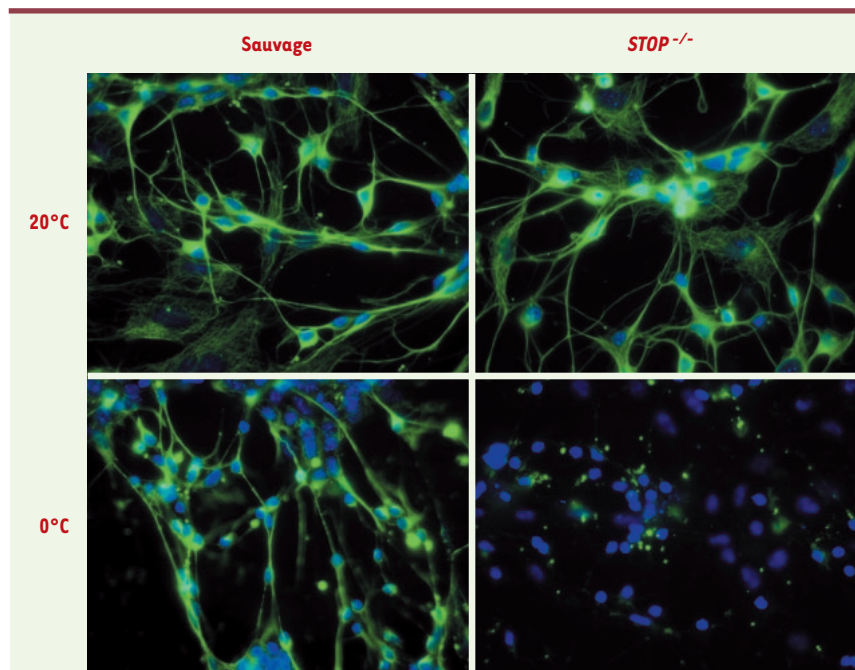
Bien que la dynamique microtubulaire semble intimement liée à la plupart des fonctions des microtubules cytoplasmiques, de nombreux types cellulaires contiennent des microtubules stables, insensibles à des conditions dépolymérisantes comme par exemple l'exposition au froid. Ainsi, dans les neurones, la quasi-totalité des microtubules sont stables au froid [5]. L'origine et la signification fonctionnelle de cette stabilisation sont restées longtemps énigmatiques. Ces der-

nières années, toutefois, il est devenu évident que la stabilisation des neurotubules résulte largement de l'association de ces polymères avec des protéines contrôlées par la calmoduline, appelées protéines STOP (*stable tubule only polypeptide*). Dans des cellules neuronales en culture, l'inhibition de l'activité des protéines STOP abolit la stabilité au froid des microtubules et provoque une inhibition de la croissance des neurites [6].

### ... et les conséquences de la suppression de cette stabilité

Pour tester directement la fonction des protéines STOP, nous avons récemment développé des souris transgéniques porteuses d'un gène STOP invalidé (*STOP<sup>-/-</sup>*) [7]. Ces souris sont dépourvues de microtubules neuronaux stables (Figure 1). Les souris déficientes en protéines STOP ne présentent pas d'anomalies détectables de l'anatomie du cerveau et du système nerveux en général. Ces souris sont, en revanche, porteuses d'anomalies synap-

tiques, avec une diminution du nombre de vésicules synaptiques et l'abolition de plusieurs formes de plasticité synaptique à court et à long terme. Ces déficits synaptiques sont compatibles avec la survie des souris, mais sont associés à des troubles du comportement multiples et sévères. En particulier, les souris invalidées sont incapables de mater leur progéniture et les souriceaux nouveaux ne survivent pas à cette déficience maternelle. Tous meurent dans les 24 à 48 heures qui suivent la naissance. Nous avons étudié les effets de divers agents psychotropes sur le comportement des mères déficientes en protéines STOP et observé un effet bénéfique des neuroleptiques. L'efficacité du traitement dépend de sa durée: administré dès la naissance des animaux déficients et durant leur développement, il induit ultérieurement une amélioration du comportement maternel, incomplète, mais cependant suffisante pour rendre possible la survie des nouveau-nés.



**Figure 1. Les microtubules neuronaux des souris STOP<sup>-/-</sup> sont labiles au froid.** Des neurones en culture issus de cerveaux embryonnaires (15,5 jours) d'animaux sauvages ou déficients en protéines STOP sont maintenus à température ambiante (20°C), ou exposés au froid (0°C) pendant 45 minutes. Les microtubules sont ensuite révélés avec un anticorps anti-β-tubuline (vert) et les noyaux sont marqués avec une solution de Hoechst (bleu) (reproduit de [7] avec l'autorisation de l'éditeur).



## Conclusions

Les phénotypes observés chez les souris *STOP*<sup>-/-</sup> apportent tout d'abord la preuve que les protéines STOP sont bien les effecteurs principaux de l'étonnante stabilité des microtubules neuronaux. Ils indiquent également un rôle important de ces protéines dans la plasticité synaptique. Celle-ci étant dépendante d'événements morphogénétiques au niveau des boutons axonaux et des épines dendritiques, un tel rôle des microtubules et de leurs effecteurs était suspecté depuis longtemps [8]. Nos observations apportent un élément de preuve tangible à l'appui de ces hypothèses. La diminution du nombre de vési-

cules synaptiques que nous observons dans le compartiment pré-synaptique des souris *STOP*<sup>-/-</sup> est une cause plausible des troubles de certaines formes de plasticité à court terme. D'autres anomalies affectant la plasticité synaptique à long terme de ces souris suggèrent un rôle des protéines STOP dans le compartiment post-synaptique.

Les neuroleptiques sont de puissants antipsychotiques, principalement utilisés dans le traitement de la schizophrénie. L'origine de la schizophrénie reste mal connue, mais des modèles récents proposent d'en faire une « maladie de la synapse » [9]. Les souris déficientes en protéines STOP

constituent un modèle de troubles multiples du comportement liés à une maladie synaptique et sensibles aux neuroleptiques. La disponibilité de telles souris ouvre de nouvelles perspectives de test de l'effet des neuroleptiques sur les fonctions synaptiques et le comportement.

Le gène *STOP* est-il impliqué dans des maladies humaines? Ce gène est situé dans la région 11q14 du génome humain, région associée à des désordres schizoïdes chez l'homme [10]. Des études sont en cours pour déterminer s'il s'agit d'une coïncidence ou d'une association causale. ♦

**A role for the cytoskeleton in mental diseases**

## RÉFÉRENCES

1. Bruce Alberts R, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular biology of the Cell*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Garland publishing, 1994.
2. Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 1984; 312: 237-42.
3. Tabony J, Job D. Spatial structures in microtubular solutions requiring a sustained energy source. *Nature* 1990; 346: 448-51.
4. Karsenti E, Vernos I. The mitotic spindle: a self-made machine. *Science* 2001; 294: 543-7.
5. Baas PW, Pienkowski TP, Cimbalka KA, et al. Tau confers drug stability but not cold stability to microtubules in living cells. *J Cell Sci* 1994; 107: 135-43.
6. Guillaud L, Bosc C, Fourest-Lieuvin A, et al. STOP proteins are responsible for the high degree of microtubule stabilization observed in neuronal cells. *J Cell Biol* 1998; 142: 167-79.
7. Andrieux A, Salin PA, Vernet M, et al. The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev* 2002; 16: 2350-64.
8. Van Rossum D, Hanisch UK. Cytoskeletal dynamics in dendritic spines: direct modulation by glutamate receptors? *Trends Neurosci* 1999; 22: 290-5.
9. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 479-86.
10. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288: 678-82.

## NOUVELLE

### Les biotechnologies, acteur de santé des pays en développement

Dominique Labie

Institut Cochin,  
Département de génétique,  
développement et pathologie  
moléculaires, Inserm U.567,  
24, rue du Faubourg Saint-  
Jacques, 75014 Paris, France.  
[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

> La recherche en génomique et les biotechnologies qui en découlent ont connu ces dernières années un développement extrêmement important. Cette recherche a cependant été largement orientée vers les besoins des pays industrialisés. C'est ce qu'on a appelé le *10/90 gap*, pour signifier que 90 % des dépenses de santé répondent aux

besoins de 10 % de la population mondiale [1]. Les efforts isolés pour sortir de ce cercle n'ont encore fourni que peu de résultats. Un rapport récent de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) insiste cependant sur l'urgence qu'il y a à évaluer, en termes d'efficacité, les applications possibles de la génomique par comparaison avec les

techniques de routine dans les pays en développement, puis à appliquer aux problèmes de santé publique les biotechnologies les plus prometteuses [2]. Un inventaire s'imposait donc, réalisé de la façon la plus large et objective possible; il a été confié à vingt-huit experts, tous scientifiques, de disciplines variées et implantés