

de signalisation pour pallier ce blocage. Elle devient donc résistante à ces inhibiteurs. De manière intéressante, les inhibiteurs allostériques, quelle que soit la dose utilisée, ne bloquent que partiellement la signalisation cellulaire induite par la liaison du ligand sur le RTK. Ils permettent ainsi de maintenir une homéostasie cellulaire et de prévenir la mise en place de mécanismes compensatoires [11].

## Conclusion

L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'inhibition allostérique des récepteurs aux FGF peut représenter une nouvelle approche thérapeutique anticancéreuse efficace, n'induisant ni effets secondaires indésirables, ni de résistance. Ces résultats montrent également que le ciblage des récepteurs RTK par des modulateurs allostériques actifs par voie orale est possible et efficace.

Ainsi, une nouvelle étape a été franchie dans le développement de médicaments ciblant cette classe de récepteurs, ouvrant de nombreuses perspectives thérapeutiques. ♦

## SSR128129E, an extracellularly acting, small-molecule, allosteric inhibitor of FGF receptor signaling

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J* 2011 ; 437 : 199-213.
2. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2009 ; 8 : 235-53.
3. Daniele G, Corral J, Molife LR, de Bono JS. FGF receptor inhibitors: role in cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 2012 ; 14 : 111-9.
4. McDermott LA, Simcox M, Higgins B, et al. RO4383596, an orally active KDR, FGFR, and PDGFR inhibitor: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem* 2005 ; 13 : 4835-41.
5. Chahrouh O, Cairns D, Omran Z. Small molecule kinase inhibitors as anti-cancer therapeutics. *Mini Rev Med Chem* 2012 ; 12 : 399-411.
6. Conn PJ, Christopoulos A, Lindsley CW. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2009 ; 8 : 41-54.
7. Thaker TM, Kaya AI, Preininger AM, et al. Allosteric mechanisms of G protein-coupled receptor signaling: a structural perspective. *Methods Mol Biol* 2012 ; 796 : 133-74.
8. Sebag JA, Pantel J. Ciblage thérapeutique des récepteurs couplés aux protéines G : la voie allostérique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 845-51.
9. Bono F, De Smet F, Herbert C, et al. Inhibition of tumor angiogenesis and growth by a small-molecule multi-FGF receptor blocker with allosteric properties. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 477-88.
10. Herbert C, Schieborr U, Saxena K, et al. Molecular Mechanism of SSR128129E, an extracellularly acting, small-molecule, allosteric inhibitor of FGF receptor signaling. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 489-501.
11. Christopoulos A. Allosteric binding sites on cell-surface receptors: novel targets for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002 ; 1 : 198-210.

## NOUVELLE

### Traitement antiviral

#### Pour ou contre l'interféron de type I ?

Piers Whitehead<sup>1</sup>, Béatrice Drouet<sup>1</sup>, Daniel Zagury<sup>1</sup>, Armand Bensussan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neovacs, 3-5, impasse Reille, 75014 Paris, France ;

<sup>2</sup>Inserm U976, université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.

[armand.bensussan@inserm.fr](mailto:armand.bensussan@inserm.fr)

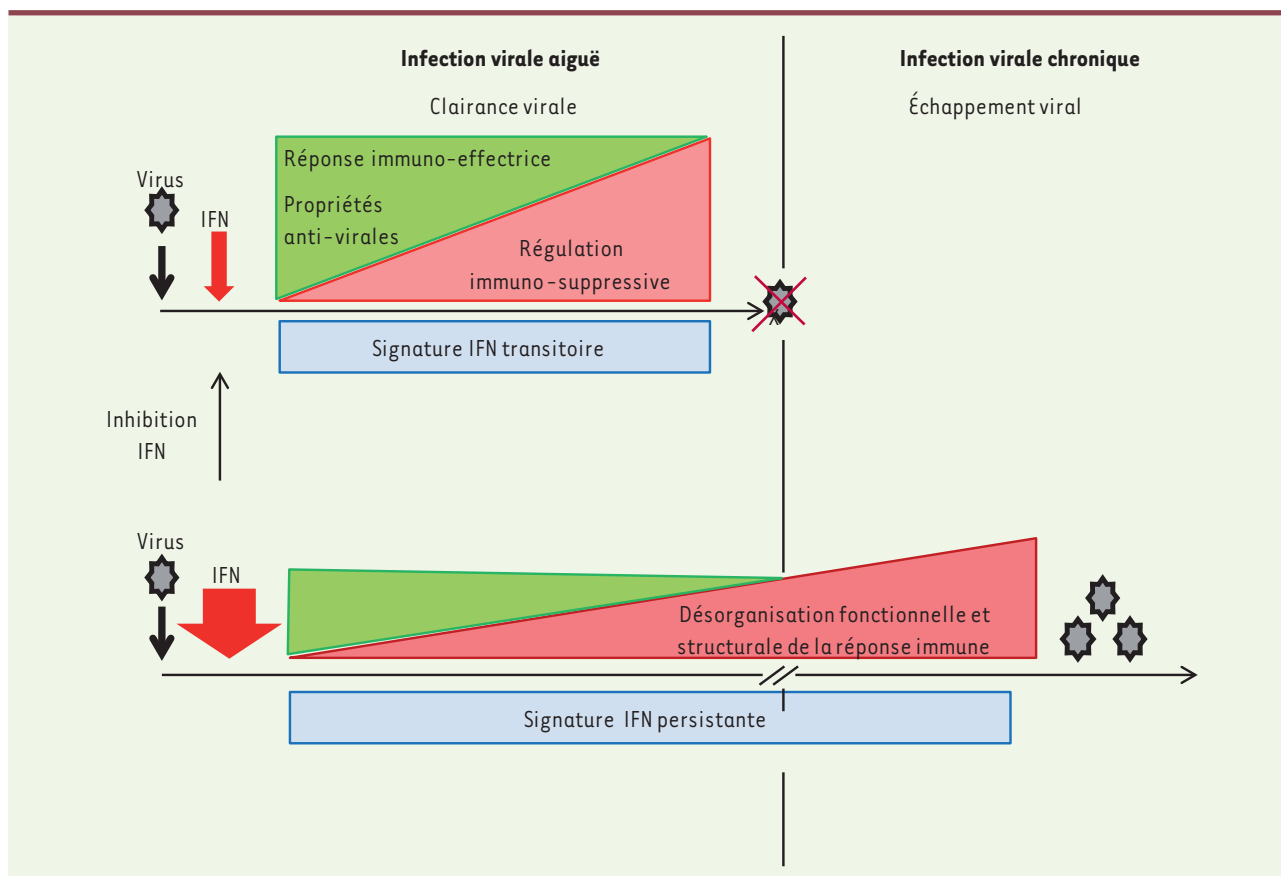
> Le rôle antiviral de l'interféron (IFN) de type I est largement référencé depuis sa découverte il y a plus de 50 ans par Isaacs et Lindenmann [1]. Alors que la communauté scientifique s'intéresse de plus en plus au rôle de cette cytokine dans les infections, mais aussi dans les maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé [2], deux articles publiés simultanément dans la revue *Science* viennent de mettre en lumière une nouvelle caractéristique de l'IFN [3]. Ils montrent, sans ambiguïté, son rôle immunosuppresseur, proviral, dans un modèle d'infection virale chronique,

paradoxe pour une molécule utilisée jusqu'à maintenant dans les traitements antiviraux.

#### Interféron de type I : première ligne de défense contre l'attaque virale

Détectés par des récepteurs spécifiques PRR (*pattern-recognition receptor*), les composants viraux ou bactériens induisent rapidement une forte production d'IFN de type I qui active les réponses immunes innée et adaptative pour combattre l'infection. Essentiellement produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), les IFN de type I com-

prennent majoritairement les IFN $\alpha$  et  $\beta$ , qui reconnaissent un même récepteur (IFNR) hétérodimérique. Une fois activé, ce récepteur stimule un ensemble de protéines cytoplasmiques pour former un complexe hétérotrimérique. Celui-ci migre dans le noyau et se fixe sur des séquences ADN spécifiques, permettant la transcription de nombreux gènes impliqués dans différentes fonctions cellulaires, telles que la réponse antivirale, mais également les réactions immunitaires. L'ensemble de ces gènes exprimés donne un profil spécifique appelé « signature interféron ».



**Figure 1.** L'IFN est la première cytokine produite lors de l'attaque virale. Lors d'une infection aiguë, la réponse immunitaire activée par l'IFN va être stoppée une fois le virus éliminé. Cette immunorégulation devient délétère lorsque la souche virale, résistante aux attaques précoces anti-virales de l'hôte, stimule de façon chronique l'IFN. La persistance de la signature IFN est source de dysfonctionnement pathologique du système immunitaire.

### Effet délétère de l'IFN dans les infections virales chroniques

Il vient d'être démontré que, contrairement à ses propriétés antivirales, l'IFN avait un rôle délétère dans les infections virales chroniques [4, 5]. En effet, deux équipes ont comparé chez la souris la réponse immunitaire et la clairance virale en utilisant deux souches du virus LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*) : l'une déclenche une infection aiguë, induisant une forte réponse de lymphocytes cytotoxiques, qui est rapidement éliminée en 8 à 10 jours ; la seconde provoque une infection chronique avec une charge virale prolongée pendant 90 jours (Figure 1). Lors de l'infection chronique, les auteurs observent une expression persistante d'IFN de type 1

( $\alpha$  et  $\beta$ ), accompagnée d'une signature IFN proche d'un profil inflammatoire et immunosuppresseur, et d'une désorganisation architecturale et fonctionnelle des organes lymphoïdes.

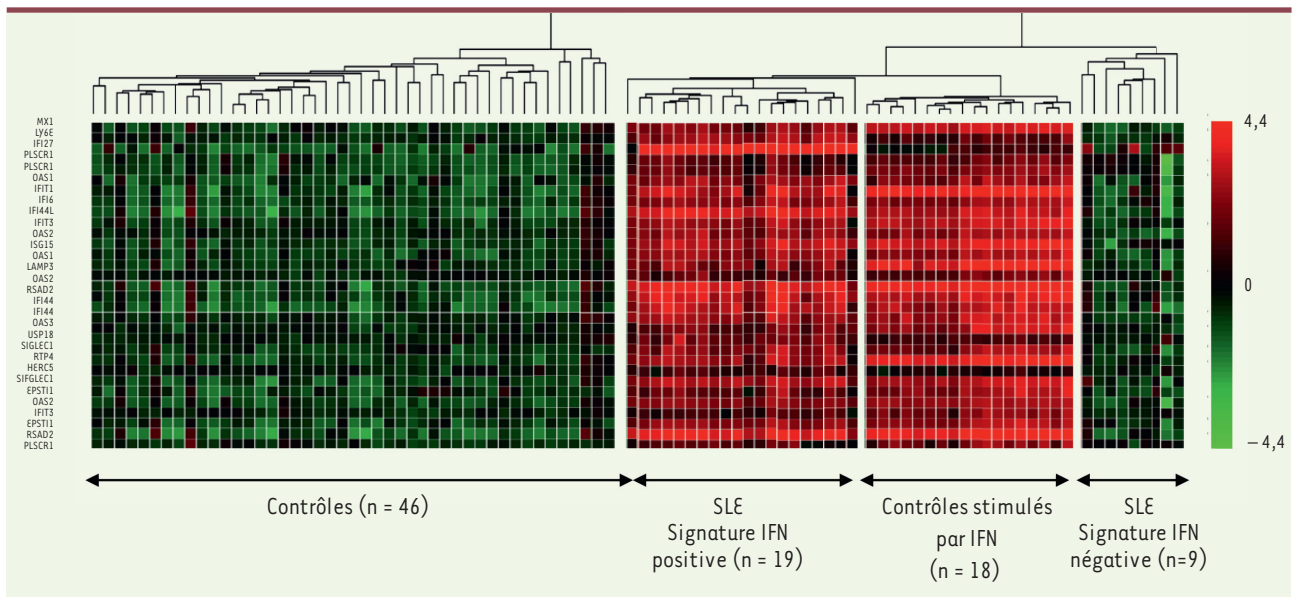
Ces perturbations sont liées à la présence d'IFN puisqu'elles n'existent pas si la voie IFN est inhibée avec un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur IFN $\alpha$ , ou chez des souris transgéniques dont le gène *IFN $\alpha$*  a été invalidé. L'inhibition de l'IFN s'accompagne également d'une réduction des cellules effectrices régulatrices de la réponse immunitaire.

Les auteurs ont ainsi démontré que la stimulation persistante par l'IFN perturbe la réponse immunitaire plutôt qu'elle ne l'améliore. En d'autres termes, si le virus n'est pas éliminé rapidement, un « environnement IFN » s'installe, ineffi-

cace pour éliminer le virus et caractérisé par une désorganisation des organes lymphoïdes, siège de la réponse immunitaire. Il apparaît donc que les propriétés antivirales précoces de l'IFN deviennent délétères à long terme.

Ce modèle murin chronique est similaire à ce que l'on peut observer chez certains patients souffrant d'hépatite C où une signature IFN avec une absence de clairance virale est détectée, prédictive d'une non-réponse au traitement IFN [6, 7]. Or, si la majorité des patients traités par l'IFN pégylé guérissent, un certain nombre d'entre eux restent infectés et évoluent à long terme vers une cirrhose létale ou un hépatocarcinome nécessitant une transplantation hépatique.

La persistance de l'IFN dans l'infection par le virus VIH (virus de l'immuno-



**Figure 2. La signature IFN est aussi présente chez les patients atteints de maladies auto-immunes.** Dans l'exemple illustré ici, des patients lupiques peuvent être divisés selon le niveau d'expression des gènes induits par l'IFN. L'analyse transcriptomique par *microarray* de 21 gènes à partir d'échantillons sanguins d'individus contrôles stimulés ou non par l'IFN donne un score d'expression qui, par traitement mathématique (algorithme de regroupement hiérarchique non supervisé), permet de définir une signature IFN. L'analyse des échantillons sanguins de patients lupiques permet, en les comparant aux échantillons contrôles, de les séparer en deux groupes avec une signature IFN négative ou positive. SLE : *systematic lupus erythematosus* (adapté de [15]).

déficience humaine) a également été mise en évidence dans les années 1990, conduisant à des essais cliniques visant à inhiber la cytokine par immunisation active anti-IFN. L'essai de phase II/III avait montré l'innocuité de la préparation, la disparition de l'IFN $\alpha$  circulant et un bénéfice clinique chez les patients traités [8]. Le rôle immunosuppresseur de l'IFN dans l'infection VIH a été confirmé plus récemment par l'équipe de Siliciano [9].

### Neutralisation de l'IFN dans les pathologies à signature IFN persistante

La présence de la signature IFN chez des patients atteints de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, et la sclérodermie, a conduit à élargir les indications de traitement anti-IFN $\alpha$  à ces pathologies (Figure 2). Tout comme le rapportent les résultats expérimentaux publiés dans *Science*, l'inhibition de l'IFN pourrait conduire à une sup-

pression de la réponse auto-immune pathologique chez ces patients. Ainsi, de nombreux anticorps monoclonaux sont en cours de développement : anti-IFNR (MEDI-546) [10-13] ou anti-IFN $\alpha$  (rontalizumab, sifalimumab, AGS-009) [14]. Les premiers résultats sont encourageants, et montrent une bonne tolérance et un effet sur la signature IFN avec une amélioration des signes cliniques [10, 11, 14, 15].

Une autre stratégie consiste à induire chez les patients des anticorps dirigés contre la cytokine cible. Cette approche par immunisation active avec un vaccin anti-IFN, l'IFN $\alpha$ -kinoïde (IFN-K), présente l'avantage d'induire une réponse humorale polyclonale contre les différentes isoformes de l'IFN $\alpha$ . Au cours d'un essai clinique de phase I/II chez des patients lupiques traités par l'IFN-K, les premiers résultats montrent une bonne tolérance sans augmentation d'infections virales, une diminution de la signature IFN et une augmentation du taux sérique du complément C3, anor-

malement bas chez les sujets lupiques [16, 17].

### Conclusion

La réponse IFN durable au cours de pathologies chroniques virales ou auto-immunes conduit à une désorganisation structurale et fonctionnelle du système immunitaire. Ces dérégulations immunitaires pathogènes peuvent être corrigées en neutralisant l'IFN circulant dans les pathologies à signature IFN persistante. Cette neutralisation peut se faire, soit par immunothérapie passive avec des anticorps monoclonaux anti-IFN, soit par immunisation active avec la vaccination kinoïde en induisant des anticorps naturels polyclonaux anti-IFN. Par ailleurs, le suivi de la signature IFN chez les patients pourrait représenter un biomarqueur de l'efficacité des traitements anti-IFN. Pour cela, les gènes à surveiller devraient être sélectionnés pour déterminer un profil « IFN chronique », pour confirmer le point d'inflexion entre le profil aiguë et chronique, et éventuellement aller vers



un consensus des gènes sélectionnés pour comparer les différents traitements. Le choix de l'IFN comme cytokine à neutraliser durant une infection chronique virale ou une maladie auto-immune ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. ♦

### Anti-viral treatment: pro or cons type I IFN?

#### LIENS D'INTÉRÊT

P. Whitehead et B. Drouet sont salariés de Neovacs.  
D. Zagury est fondateur de Neovacs.  
A. Bensussan est membre du Conseil scientifique de Neovacs.

#### RÉFÉRENCES

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957 ; 147 : 258-67.
2. Rönnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus* 2008 ; 17 : 394-9.
3. Odorizzi PM, Wherry EJ. Immunology. An interferon paradox. *Science* 2013 ; 340 : 155-6.
4. Teijaro JR, Ng C, Lee AM, et al. Persistent LCMV infection is controlled by blockade of type I interferon signaling. *Science* 2013 ; 340 : 207-11.
5. Wilson EB, Yamada DH, Elsaesser H, et al. Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection. *Science* 2013 ; 340 : 202-7.
6. Bolen CR, Robek MD, Brodsky L, et al. The blood transcriptional signature of chronic hepatitis C virus is consistent with an ongoing interferon-mediated antiviral response. *J Interferon Cytokine Res* 2013 ; 33 : 15-23.
7. Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 7034-9.
8. Gringeri A, Musicco M, Hermans P, et al. Active anti-interferon-alpha immunization: a European-Israeli, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 242 HIV-1--infected patients (the EURIS study). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999 ; 20 : 358-70.
9. Sedaghat AR, German J, Teslovich TM, et al. Chronic CD4+ T-cell activation and depletion in human immunodeficiency virus type 1 infection: type I interferon-mediated disruption of T-cell dynamics. *J Virol* 2008 ; 82 : 1870-83.
10. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1011-21.
11. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3666-76.
12. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, et al. Results of a randomized placebo controlled phase study of AGS-009, a humanized anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus. Berlin : Annual European Congress on Rheumatology-EULAR, 2012.
13. Wang B, Higgs BW, Chang L, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon- $\alpha$  receptor antibody. *Clin Pharmacol Ther* 2013 ; 93 : 483-92.
14. Terrier B, Mouthon L. Lupus érythémateux systémique. Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 65-73.
15. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, et al. A phase Ib clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- $\alpha$  monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis*. 2013 (sous presse).
16. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon  $\alpha$ -kinoid. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 447-56.
17. Bensussan A, Bizzini B, Pouletty P, Gallo R, Zagury D. Les kinoïdes. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 306-13.

## NOUVELLE

### Régulation de l'autophagie par la leucine

#### Sur la piste de la glutamate déshydrogénase

Séverine Lorin

EA4530, faculté de pharmacie, université Paris-Sud, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France.  
[severine.lorin@u-psud.fr](mailto:severine.lorin@u-psud.fr)

#### Aperçu du rôle de l'autophagie et de sa régulation

La (macro)autophagie est la voie principale de dégradation du matériel cytoplasmique intracellulaire [1]. Ce processus, sous le contrôle des gènes de la famille *ATG* (*autophagy-related gene*), conduit à la formation de vacuoles appelées autophagosomes qui séquestrent du matériel cytoplasmique, puis fusionnent avec les lysosomes pour dégrader leur contenu et le recycler (Figure 1). Au niveau basal, l'autophagie est un mécanisme clé qui permet la dégradation de protéines et d'organites excédentaires

ou endommagés, afin d'assurer un contrôle de qualité du cytoplasme et de contribuer à l'homéostasie cellulaire. Mais l'autophagie peut aussi être stimulée en conditions de stress métabolique pour fournir les nutriments et l'énergie nécessaires à la survie cellulaire. Ainsi, en conditions de carence nutritionnelle, les acides aminés produits par la protéolyse autophagique sont recyclés, permettant la production d'ATP afin d'assurer la survie cellulaire. Mais ces acides aminés exercent aussi un rétrocontrôle négatif sur l'autophagie, évitant tout emballement délétère de la machinerie

autophagique. Outre les acides aminés, l'autophagie est régulée par différents paramètres cellulaires comme le niveau d'énergie, de facteurs de croissance ou de radicaux libres. La plupart de ces signaux convergent vers un acteur central de la régulation de l'autophagie, le complexe MTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*), constitué de la kinase à sérine thréonine MTOR et de divers partenaires protéiques. Pour être actif, ce complexe doit se localiser à la surface du lysosome où se trouve son coactivateur Rheb (*Ras homolog enriched in brain*)-GTP, et ce processus est étroitement régulé par