

La roscovitine et ses applications thérapeutiques: de l'ovocyte d'étoile de mer à la polykystose rénale et à la mucoviscidose
Laurent MEIJER

Résumé

Des travaux de recherche très fondamentale, utilisant **ovocytes et œufs d'invertébrés marins** pour étudier la régulation du **cycle de division cellulaire**, et entamés au CNRS il y a près de 40 ans, nous ont conduit à l'identification, l'optimisation et la caractérisation de plusieurs familles d'**inhibiteurs pharmacologiques de protéine kinases**. La **phosphorylation** des protéines sur leurs résidus sérine, thréonine et tyrosine, par les protéine **kinases**, constitue le mécanisme le plus universellement utilisé par les cellules pour contrôler ses protéines de structure et ses enzymes. L'un de ces inhibiteurs de kinases, la **roscovitine**, a connu un développement considérable, à la fois comme **outil pharmacologique** pour la recherche fondamentale et comme **candidat-médicament** contre diverses pathologies. La roscovitine, est actuellement en essai clinique de phase 2 contre les cancers du poumon, du sein et du nasopharynx, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Cushing et la mucoviscidose. Elle a été évaluée au niveau préclinique contre la maladie d'Alzheimer, les accidents vasculaires cérébraux et la polykystose rénale.

Après 32 ans au CNRS, j'ai souhaité, avec le Prof. Hervé Galons (Université Paris-Descartes), créer une start-up de biotechnologie, *ManRos Therapeutics*, afin de donner à nos produits les meilleures chances d'avancée vers la clinique et le marché pharmaceutique. En particulier, nous menons des travaux de recherche pour conduire un dérivé de roscovitine vers la clinique pour le traitement de la **polykystose rénale**. Avec une incidence de 1/400 -1/1000, la **polykystose rénale** autosomique dominante (AD-PKD) est la maladie génétique humaine la plus courante. C'est une **ciliopathie**, une pathologie liée à des dysfonctionnements des cils primaires. Sa prévalence est d'environ 648.000 aux Etats-Unis, >800.000 en Europe, 80.000 en France et 12 millions dans le monde. Elle est caractérisée par le développement de kystes remplis de fluide dans les reins, le foie, le pancréas et d'autres organes. La PKD est due à des mutations des gènes **PKD1** (85%) ou **PKD2** (15%) qui codent, respectivement, pour les **polycystine-1** et **polycystine-2**. En l'absence de traitement réellement efficace, environ 50% des patients AD-PKD évoluent vers l'**insuffisance rénale terminale** vers 60 ans, et ne peuvent se tourner que vers la transplantation rénale ou la dialyse.

En parallèle, nous venons de faire entrer la roscovitine en étude clinique de phases 1/2 chez des patients atteints de **mucoviscidose**. La **mucoviscidose** est une pathologie qui affecte plus de 70.000 patients dans le monde: environ 30.000 aux USA, 20.000 en Europe, plus de 6.000 en France. Il s'agit d'une maladie génétique provenant de mutations sur le gène CFTR (**Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator**), une protéine responsable du flux de chlore et de bicarbonate à travers la membrane des cellules épithéliales. La roscovitine pourrait avoir quatre effets bénéfiques superposés : (1) effet '**correcteur**' du F508del-CFTR qu'elle protège de la dégradation intracellulaire et donc conduit à son 'ré-adressage' vers la membrane cellulaire, (2) en acidifiant les lysosomes des macrophages pulmonaires, elle restaure leur **pouvoir bactéricide**, lequel est diminué chez les patients atteints de mucoviscidose, (3) en agissant sur les neutrophiles, les éosinophiles et les lymphocytes T, la roscovitine contribue à la résolution des **phénomènes inflammatoires** associés à la mucoviscidose, (4) enfin, la roscovitine inhibe CDK5, une kinase impliquée dans la transduction intracellulaire du signal de perception de la **douleur**, en particulier de la douleur associée à l'inflammation.

Dans ces deux applications, des recherches fondamentales doivent encore être conduites pour orienter au mieux les produits vers un succès thérapeutique qui illustrerait une fois de plus le continuum formidable qui existe entre les recherches les plus fondamentales et ses applications au bénéfice de l'homme.

Notice bibliographique

Laurent MEIJER a obtenu un doctorat des Universités de Lille (1978) et de Paris VI (1983). Après sa thèse à Lille et un post-doctorat à l'Université de Stanford (Prof. David EPEL) en 1978-'79, il est recruté au CNRS en Octobre 1979. En séjour sabbatique en 1985-'86 à l'Université de Washington à Seattle (Prof. Edwin KREBS, Nobel 1992, et Bennett SHAPIRO), il passe 3 ans (2001-2004) comme professeur invité à l'Université Rockefeller à New York (Dr. Paul GREENGARD, Nobel 2000). Nommé DR2 (1989), DR1 (1998), puis DRCE (2010) au CNRS, il dirige une unité de recherche de 20 personnes («Phosphorylation de Protéines & Pathologies Humaines»), à la Station Biologique de Roscoff, jusqu'en Juin 2011. Détaché puis en disponibilité du CNRS, il est actuellement CEO et Directeur Scientifique de ManRos Therapeutics, une entreprise de biotechnologie axée sur le développement d'inhibiteurs de kinases contre la mucoviscidose, la polykystose rénale, la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21. L'axe majeur de son travail se concentre sur la recherche, l'optimisation et la caractérisation des inhibiteurs pharmacologiques de protéines kinases impliquées dans des pathologies humaines.

Plus de trois décennies de travail dans ce domaine ont conduit à la découverte de plusieurs inhibiteurs puissants et sélectifs, dont certains ont atteint le stade des essais précliniques et cliniques contre diverses pathologies. Agé de 63 ans, il est l'auteur de plus de 320 articles scientifiques et co-inventeur de 40 brevets. Il a édité 6 livres et a reçu de nombreux honneurs. Il a dirigé 24 thèses.