

Lauréat du «Prix Otto Naegeli» 2022

Thalidomide – substance diabolique et remède miracle?!

Nicolas H. Thomä, PhD

Molekularbiologie, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel

Vous trouverez l'éditorial relatif à cet article à la page 376–377 de ce numéro.

Introduction

La molécule thalidomide, également connue sous les appellations Contergan® ou Softenon®, a été mise sur le marché par l'entreprise Grünenthal en 1957 comme remède contre la nausée. Initialement développé en tant qu'antibiotique, le thalidomide n'avait alors montré aucune efficacité en la matière, mais c'est en recherche d'autres domaines d'application que l'on remarqua que le thalidomide provoquait une somnolence chez les personnes testées. Même si cet effet sédatif n'était pas reproductible dans les expériences sur des souris ou des rats, ces essais avaient toutefois montré que de très fortes concentrations de thalidomide étaient tolérées par les animaux. Cela a alors incité Grünenthal à commercialiser le thalidomide en tant que barbiturique. Ce somnifère se distinguait par sa prétendue sécurité, même administré à des doses supérieures et était également destiné aux femmes enceintes pour combattre les nausées. On connaît les conséquences fatales: pris plusieurs fois, le thalidomide entraînait souvent une neuropathie périphérique. Pire encore, le thalidomide administré au premier trimestre de grossesse provoquait des avortements spontanés et des malformations, en particulier lors du développement des extrémités de l'embryon. Ces anomalies congénitales considérables, également qualifiées de phocomélie, n'ont abouti au retrait du thalidomide du marché qu'en 1961. A ce moment, plus de 10 000 malformations induites par le thalidomide avaient été recensées dans le monde. La moitié des individus concernés sont décédés durant l'enfance.



Nicolas H. Thomä

Le thalidomide, un médicament transformatif du myélome multiple

Bien que le thalidomide soit à l'origine de l'une des plus grandes catastrophes médicales de l'ère moderne, il est désormais devenu un élément essentiel du traitement anticancéreux. Le mécanisme d'action de ce médicament s'est par ailleurs avéré déterminant pour une

Le Prix Otto Naegeli pour la recherche médicale



Le «Prix Otto Naegeli pour la recherche médicale» fut créé en l'honneur et au souvenir du grand scientifique et enseignant de médecine interne à l'Univer-

sité de Zurich, le Professeur Otto Naegeli. Le prix est considéré comme un des prix scientifiques les plus importants en Suisse. Il jouit d'une grande reconnaissance internationale.

Le «Prix Otto Naegeli» a pour but la promotion de la recherche médicale (recherche biomédicale fondamentale et recherche clinique). Il est décerné tous les deux ans à des chercheurs en Suisse. Le montant du prix est actuellement de 200 000 CHF. Le «Prix Otto Naegeli» est également destiné à encourager les jeunes chercheurs à poursuivre leurs recherches.

nouvelle génération de produits thérapeutiques. Le retour du thalidomide dans la clinique a emprunté quelques détours. En 1964, le thalidomide s'est révélé être un médicament efficace pour les malades de la lèpre qui, lorsqu'ils étaient atteints d'une complication immunologique («érythème noueux lépreux» [ENL]), ont connu un net soulagement après sédation par le thalidomide. L'effet du thalidomide comme inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) a ensuite suscité un intérêt accru dans la recherche sur le VIH / SIDA et mené à la conclusion que le thalidomide inhibe également la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse). Le rapport étroit de ces données avec l'angiogenèse, combiné à la nécessité d'alimenter les tumeurs en sang, a alors eu pour conséquence la recherche d'applications en oncologie. En 1997, le thalidomide a ensuite présenté une efficacité dans le traitement du myélome multiple, en particulier comme médicament en cas de myélome multiple réfractaire, une maladie pour laquelle il n'existait alors aucun traitement et qui entraînait le décès en quelques mois. Le thalidomide et ses dérivés représentent actuellement le premier choix dans le traitement du myélome multiple et du syndrome myélodysplasique de délétion 5q (SMD 5q-). Cette classe de substances est ainsi devenue

l'un des principaux médicaments dans le traitement de la leucémie et l'un des produits thérapeutiques anticancéreux les plus vendus dans le monde.

Reprogrammation de la fonction cellulaire de la machinerie de dégradation

Au cours des soixante dernières années, diverses théories se sont consacrées aux mécanismes d'action moléculaires possibles du thalidomide. La percée en termes de compréhension de son fonctionnement a débuté en 2010, initiée par des travaux montrant que le thalidomide se lie à une protéine jusqu'à présent peu caractérisée du nom de céréblon (CRBN). Le CRBN fait partie d'une ubiquitine ligase E3. Ce type d'enzyme marque des protéines, notamment pour la digestion par les protéases cellulaires. La contribution de mon groupe de travail portait sur la description structurale de l'ubiquitine ligase contenant le CRBN, liée au thalidomide et ses dérivés, ainsi que sur le mécanisme d'action moléculaire et la régulation de cette enzyme (fig. 1).

Ces données ont permis d'attribuer un rôle concret au CRBN, au thalidomide et ses dérivés de deuxième génération Pomalyst® et Revlimid®. Les structures ont montré que le CRBN sert de récepteur de substrat et représente donc la protéine qui amène à la ligase les substrats protéiques qui sont ensuite marqués pour la dégradation. Comme nous l'avons précédemment montré, cette dernière étape se déroule en règle générale de manière relativement non spécifique pour ce type de ligases à culline 4, de sorte que les protéines à proximité directe des récepteurs de substrat peuvent être modifiées par l'ubiquitine et dégradées par le protéasome.

L'écrasante majorité des médicaments agissent comme inhibiteurs limitant la fonction enzymatique des protéines. Il est probable que le thalidomide empêche aussi la ligase de se lier à son substrat biologique. Selon toute vraisemblance, le fonctionnement du thalidomide dans le traitement du cancer est néanmoins tout autre. Comme le montrent les travaux de mon groupe et d'autres, le thalidomide agit comme une sorte de colle moléculaire (en anglais: «molecular glue») qui fixe d'autres protéines à la surface de l'ubiquitine ligase. Ces protéines collées sont ensuite ubiquitinées et digérées. L'effet du médicament consiste donc à dégrader certaines protéines dans la cellule à l'aide du CRBN. Dans le traitement du myélome multiple, il s'agit des facteurs de transcription IKAROS et AIOLOS. Les cellules cancéreuses sont tributaires des propriétés prolifératives de ces facteurs de transcription. L'efficacité de ces médicaments en cas de SMD 5q- repose toutefois probablement sur la dégradation d'une autre protéine, la caséine kinase 1 alpha (CK1α), dont la dégradation déclenche ensuite la mort cellulaire.

Le thalidomide est ainsi le premier médicament internationalement autorisé qui agit en tant que colle moléculaire par dégradation d'une protéine cible. Le principe de fonctionnement détaillé a alors été mis en évidence par notre description structurale de ces complexes. Les protéines qui sont liées par le thalidomide, recrutées au niveau de la ligase CRBN E3, puis dégradées, présentent une sorte de «signature de dégradation au thalidomide». Cette séquence d'acides aminés est toutefois reconnue en tant que signal de dégradation uniquement lorsque la ligase, la protéine cible et le médicament sont présents dans la cellule. Ce qui a alors été surprenant est le fait que le thalidomide, ou

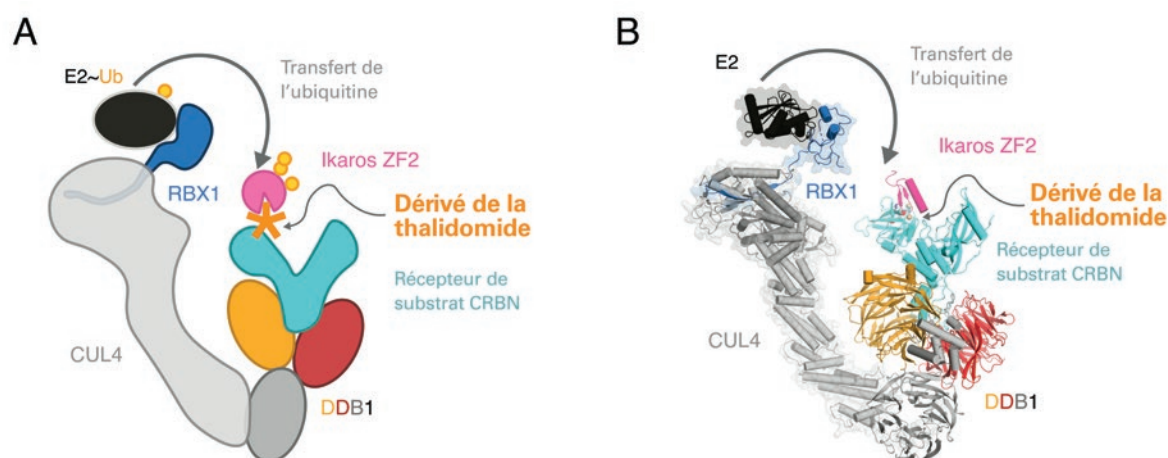


Figure 1: A) Représentation schématique; B) modèle structurel: Le néosubstrat, dans le cas présent Ikaros ZF2 (magenta), est lié au récepteur de substrat CRBN (bleu clair) à l'aide du dérivé de la thalidomide (orange). Le néosubstrat est ainsi positionné directement en face de RBX1, ce qui lie à son tour l'enzyme de conjugaison de l'ubiquitine (E2). Le transfert de l'ubiquitine a lieu directement entre E2 et le néosubstrat.

CRBN: céréblon; CUL4: culline 4; DDB1: DNA damage-binding protein 1; RBX1: RING-box protein 1.

plus généralement les liaisons de collage de bas poids moléculaire, reprogrammait la spécificité de la dégradation protéique cellulaire. La spécificité de la ligase pour IKAROS, AIOLOS, CK1 α , etc. est uniquement visible lorsque le thalidomide ou ses dérivés sont présents. Les substrats biologiques de la ligase CRBN sont néanmoins d'autres protéines.

Une nouvelle classe de médicaments

En biologie, il était autrefois supposé qu'un substrat et un récepteur coïncident comme une clé et une serrure. En l'absence de thalidomide, la clé rentre certes dans la serrure (les protéines cibles et la ligase ont une liaison de faible affinité), mais la clé ouvre uniquement la voie de dégradation lorsque la colle adéquate (de bas poids moléculaire) est également présente. IKAROS, AIOLOS et CK1 α sont ainsi des néosubstrats plus ou moins aléatoires qui sont dégradés uniquement à l'aide d'une liaison de bas poids moléculaire externe. Un tel mécanisme avait préalablement été décrit pour l'hormone végétale auxine. Mais le fait qu'un médicament anticancéreux autorisé et extrêmement efficace agisse déjà de cette façon était jusqu'à présent sans précédent.

Les connaissances sur le mécanisme moléculaire permettent désormais de développer de manière ciblée ce type de médicaments. Nous avons pu montrer que diverses classes de protéines présentaient une «signature de dégradation au thalidomide», une prédisposition fondamentale à pouvoir être dégradées à l'aide du thalidomide. Elles incluent notamment les kinases (protéines modifiant d'autres protéines et ainsi capables de transmettre des signaux dans la cellule) ainsi qu'une autre classe de protéines qui peuvent être dégradées à l'aide du thalidomide et de ses dérivés, appelées facteurs de transcription à doigt de zinc. Il s'agit de protéines capables d'activer ou désactiver des gènes, c'est-à-dire de les réguler. Les facteurs de transcription assurent des fonctions essentielles pendant le développement de l'embryon dans l'utérus maternel. Leur dérèglement peut toutefois provoquer des cancers et autres maladies, notamment lorsque les facteurs de transcription sont hyperactifs ou présentent des dysfonctionnements. Il n'existait jusqu'alors aucune approche thérapeutique uniforme de qualité pour cette classe de protéines. Il est intéressant de constater que les facteurs de transcription à doigt de zinc ont en outre établi les fondements sur lesquels se base le thalidomide dans le traitement du myélome multiple, à savoir par dégradation d'IKAROS et AIOLOS. Il s'agit probablement aussi de la raison pour laquelle le thalidomide a entraîné des malformations. Ainsi, d'autres facteurs de transcription présentent également une «signature de

dégradation au thalidomide». Par exemple SALL4, qui est dégradé par le thalidomide. SALL4 est essentiel pour le développement des extrémités durant la phase embryonnaire. Les patientes et patients atteints du syndrome d'Okimoto (angl.: «Duane-radial ray syndrome») ainsi que du syndrome Holt-Oram présentent des mutations au niveau de SALL4, qui entraînent des troubles du développement des membres. Le tableau clinique de ces maladies génétiques est semblable, mais pas identique, à celui de la phocomélie induite par le thalidomide et a donc parfois été diagnostiqué de manière erronée en tant que phocomélie chez les personnes concernées.

D'autres études sur le thalidomide ont révélé un comportement polypharmacologique pour lequel d'autres protéines ont été digérées en plus de la protéine cible principale. Par ailleurs, nous avons pu montrer que, tandis que des centaines de protéines avaient été liées au complexe du thalidomide et de la ligase E3 dans la cellule, seul un faible nombre des meilleurs partenaires de liaison étaient toutefois vraiment ubiquitinés et dégradés. Nous avons pu montrer que de petites différences en termes de composition chimique de la structure du thalidomide suffisaient pour transformer certaines de ces protéines liées, qui pouvaient ensuite être dégradées. Les maladies sont aussi souvent déclenchées par une offre excessive de protéines données, par exemple par amplification ou surexpression de certaines protéines.

Le fait que la «signature de dégradation au thalidomide» est contenue dans plus de 2500 protéines, c'est un énorme potentiel de dégradation de ces protéines qui se profile. La plupart de ces protéines sont des facteurs de transcription à doigt de zinc, d'importants régulateurs de l'homéostasie cellulaire pour lesquels il n'existait aucun médicament. Au vu de la compréhension structurelle et biochimique du mécanisme, il est désormais possible de traiter ces protéines dans divers tableaux cliniques. De nouveaux exemples illustrant la polyvalence de cette approche paraissent désormais régulièrement dans des publications scientifiques ainsi que dans la littérature des brevets et forment la base de nouvelles fondations d'entreprises.

Le thalidomide n'est pas le seul à reprogrammer les interactions protéiques

La liaison de médicaments à des protéines modifie les propriétés de surface de ces protéines et génère ainsi des possibilités d'interaction avec d'autres protéines. Nos études approfondies ont montré que d'autres médicaments avaient aussi de tels «effets secondaires»: les protéines peuvent de manière soudaine et inatten-

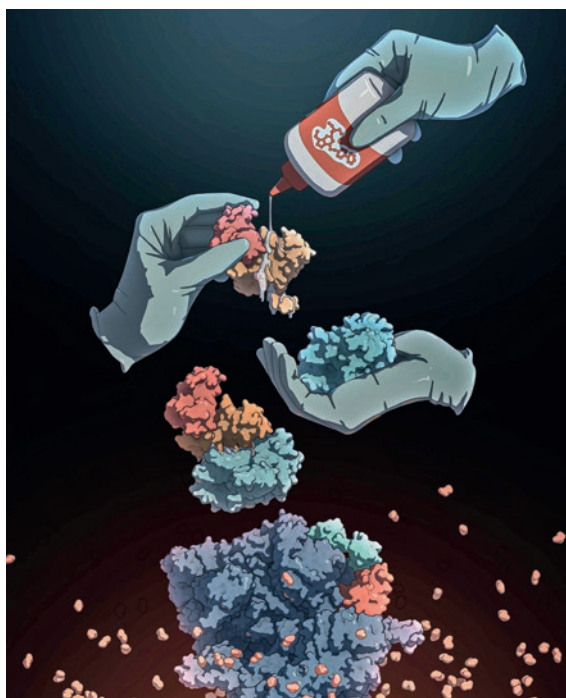


Figure 2: Les liaisons à bas poids moléculaire agissent comme une colle moléculaire qui réunit les protéines. Lorsqu'une protéine est «collée» à certaines ubiquitines ligases, cela peut entraîner l'ubiquitination et la digestion par le protéasome (au-dessous, bleu foncé). Reproduction avec l'aimable autorisation de Digizyme™, Brookline, MA, Etats-Unis.

due interagir avec d'autres protéines lorsqu'elles fixent à leur surface une telle molécule de bas poids moléculaire (fig. 2). Cette conclusion permet désormais de développer des médicaments innovants qui utilisent efficacement ce genre de propriétés pour de nouvelles applications. Cela facilite aussi la compréhension et la réduction des effets indésirables des médicaments.

Conclusion et perspectives

Le fait de comprendre que les liaisons de bas poids moléculaire peuvent induire la dégradation de protéines est devenu une part essentielle d'une nouvelle stratégie potentiellement transformative dans le développement de molécules de synthèse: la dégradation médicamenteuse ciblée de protéines (angl.: «targeted protein degradation»). Notre travail sur le thalidomide forme la base d'efforts intenses au sein de l'industrie pharmaceutique et de diverses entreprises de biotechnologie pour rendre exploitable ce mécanisme d'action.

L'histoire du thalidomide est remplie d'événements inattendus, depuis son extrême tératogénicité jusqu'à une approche thérapeutique pour divers sous-types de leucémie chez lesquels d'autres protéines constituent l'objectif de dégradation en cas de myélome multiple ou de SMD 5q-, jusqu'au mécanisme au cours duquel le médicament n'inhibe pas un processus mais réunit deux protéines qui ne se lient normalement pas ou que faiblement, jusqu'à la preuve qu'une telle substance de bas poids moléculaire peut aboutir à un véritable médicament. Portant de ce que nous savons désormais, il est probable que ce mécanisme nous réserve, à l'avenir, encore d'autres surprises.

Remerciements

Je remercie le Fonds national suisse, la Ligue suisse contre le cancer et le European Research Council pour le soutien des projets décrits ici pendant de nombreuses années. Je remercie en outre mon équipe et mes collègues, en particulier Dirk Schübeler, Benjamin Ebert et Eric Fischer, pour leur collaboration. Un grand merci également à Catherine Hupertz, à Lisa Stoos et à Mira Schütz-Stoffregen pour leur aide lors de la rédaction de cet article.

Disclosure statement

L'auteur a déclaré avoir reçu du soutien du Fonds national suisse, de la Ligue suisse contre le cancer et du European Research Council pour les projets décrits ici. Il déclare en outre des subventions de Novartis, de la Novartis Research Foundation et de Monte Rosa Therapeutics. L'auteur préside le comité scientifique consultatif de Monte Rosa Therapeutics.

Correspondance:
Nicolas H. Thomä, PhD
Molekularbiologie
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research
Maulbeerstrasse 66
CH-4058 Basel
nicolas.thoma[at]fmi.ch