

... du nouveau pour comprendre la maladie de Waldenström.

En 2012 et 2013 des avancées très importantes dans la compréhension de la maladie ont été publiées.

Une mutation

La détermination de l'ordre exact des **nucléotides** (en rouge les termes expliqués dans le glossaire) a été réalisée sur l'ensemble des chromosomes soit de patients Wald, soit de personnes non malades. La comparaison entre les deux groupes a montré qu'une **mutation ponctuelle** par rapport aux témoins est trouvée chez plus de 90% des malades Wald.

Cette mutation est située sur le **gène** d'une protéine appelée MYD88*. Elle entraîne le remplacement d'un **acide aminé** (appelé leucine) en un autre (une proline) à la position 265. Un acide aminé sur les 296 dont est formée MYD88 !

Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes : cette mutation est bien une caractéristique de Waldenström (80 à 100% selon les études). Sa présence chez les malades de MGUS à IgM est l'objet de discussion : certains la trouvent fréquente, d'autres plus rares (de 10 à 67% selon les études). Elle n'est pas uniquement retrouvée dans la MW: on peut le détecter chez des patients atteints de LLC et de lymphome B diffus à grandes cellules mais à des fréquences bien plus faibles.

C'est une anomalie "acquise" par les lymphocytes au décours de la vie : on ne naît pas avec.

Or MYD88 a un rôle nécessaire dans des voies de signalisation cellulaire.

Qu'est ce qu'une voie de signalisation ?

Une voie de signalisation c'est une série (on dit une cascade) de protéines qui interagissent et s'activent les unes les autres : A active B qui, alors, active C qui alors, active D qui etc... Et parfois c'est une action de groupe : le complexe A-B-C active D qui, alors, avec E active F qui etc...

Au départ il y a un composé initiateur et la cascade aboutit à un effet final qui peut être la synthèse d'une protéine particulière (ex : cytokines ou chimiokines) ou un événement cellulaire (ex : division, différenciation ou mort).

Une voie de signalisation permet à la cellule de traduire un stimulus extérieur à elle en un changement de son fonctionnement intérieur, et cela sans abîmer sa membrane cellulaire.

Les voies où intervient MYD88

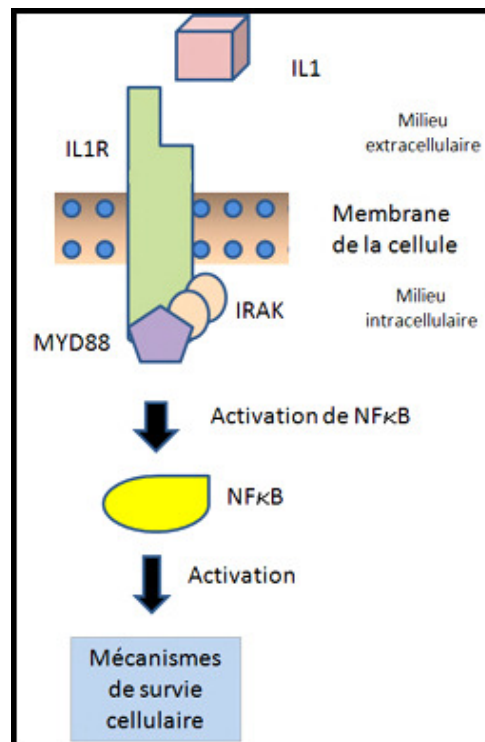
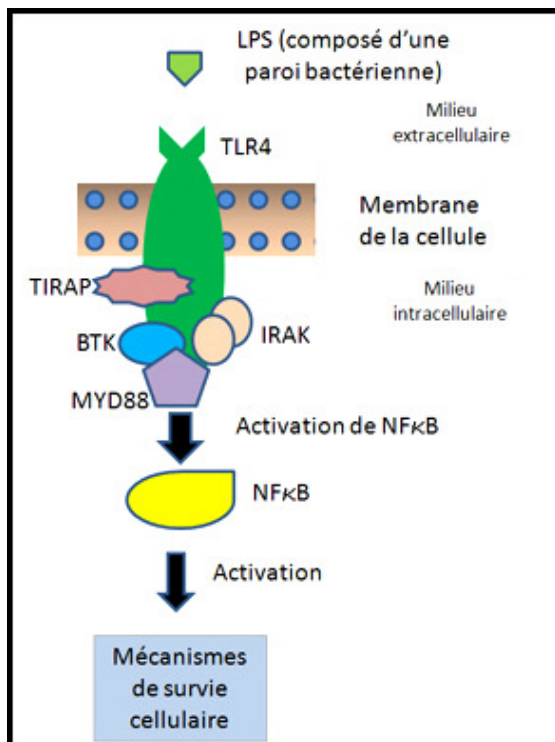
MYD88 joue un rôle dans des voies de signalisation de nombreux types cellulaires. Mais au niveau des lymphocytes B elle n'est impliquée que dans deux voies qui aboutissent toutes deux à l'activation d'une protéine appelée NFκB et augmentent la production de facteurs favorisant la survie cellulaire.

Et une cellule à longue vie est une cellule qui a plus de temps pour accumuler des mutations génétiques dont certaines pourront entraîner sa cancérisation.

L'initiateur est un composé de la paroi bactérienne (LPS) pour la première voie, les interleukines 1 ou 16 pour la seconde. En temps normal, sans ces initiateurs, il n'y a pas d'activation de NFκB et la cellule est sensible à l'**apoptose** et présente une durée de vie normale.

Avec MYD88 mutée, même sans initiateur, NFκB est activé en permanence et entraîne la survie de la cellule.

On a déterminé les protéines qui interagissent avec MYD88 au sein des voies de signalisation : BTK et IRAK dans l'une, et IRAK seule dans l'autre.



LPS pour Lipopolysaccharide

TLR4 pour Toll like receptor 4

TIRAP pour Toll interleukin 1 receptor domain containing adaptator protein

BTK pour Tyrosine kinase de Bruton

MYD88 pour Myeloid differentiation primary response 88

IRAK pour Interleukin-1 receptor associated kinase. C'est un complexe IRAK1/IRAK4

NFκB pour Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells

IL1 pour Interleukine-1

IL1R pour Récepteur de l'interleukine-1

Quel rôle pour MYD88 mutée ?

En l'absence de tout évènement initiateur,

- sur des cellules de malades (cellules MW), donc exprimant une MYD88 mutée,
- et sur des cellules normales (cellules N) exprimant une MYD88 normale,

on a observé que :

- les cellules N présentent une activité nulle de NFκB et une survie normale, alors que les cellules MW présentent une activité NFκB significative et une survie augmentée.
- si on les empêche de fabriquer MYD88 (normale ou mutée), cela ne change rien pour les cellules N, mais dans les cellules MW il n'y a plus d'activité NFκB et leur survie est fortement diminuée.
- si on force les cellules N à sur-fabriquer MYD88 normale, cela ne change rien.
- si on empêche les cellules MW de fabriquer MYD88 mutée et qu'on les force à sur-fabriquer MYD88 normale, alors il n'y a plus d'activité NFκB et leur survie diminue fortement.
- enfin, si on emploie des inhibiteurs de MYD88, d'IRAK ou de BTK, cela ne change rien pour les cellules N, et cela diminue l'activité NFκB et la survie des cellules MW. Pour ces dernières, l'emploi conjoint d'inhibiteurs de IRAK et de BTK amplifie ces diminutions.

Conclusions :

- l'augmentation de la survie des cellules MW est due à la mutation L265P de MYD88 ;
- elle est médiée par deux voies de signalisation qui sont maintenues actives en permanence, même sans évènement initiateur, comme un interrupteur électrique qui resterait toujours sur la position "allumé".

- on comprend mieux maintenant pourquoi en clinique l'action de l'Ibrutinib (inhibiteur de BTK) est améliorée par l'emploi conjoint d'un inhibiteur d'IRAK : l'Ibrutinib ne bloque qu'une des deux voies de signalisation où intervient MYD88 ; la seconde peut être bloquée par l'inhibiteur de IRAK.
- NFκB, lorsqu'il est activé, initie ou augmente l'expression de gènes loin d'être tous connus. Un des effets de cette action c'est de diminuer l'apoptose (= accroître la survie cellulaire) ; mais ce n'est pas la seule et peut être trouvera-t-on aussi dans le lymphocyte B, comme on l'a trouvé dans d'autres types cellulaires, des effets sur la division cellulaire et la cancérogénèse.

*MYD88 pour MYeloid Differentiation factor-88

Ku70*

Une équipe française a fait l'inventaire (on dit le profil d'expression) de toutes les protéines produites par des cellules Wald (quelle protéine et en quelle quantité), et l'a comparé aux profils d'autres cellules de lymphomes (leucémie lymphocytaire chronique, lymphome des zones marginales).

Ce travail a démontré que Wald a bien un profil d'expression qui lui est spécifique.

Parmi les 1051 protéines détectées, 356 sont exprimées dans les cellules Wald en quantités différentes par rapport aux autres lymphomes (au moins 2,5 fois en plus ou 2,5 fois en moins). La grande majorité de ces protéines n'est en relation directe ni avec la cancérisation d'une cellule, ni avec l'immunité.

Ku70 est l'une des protéines les plus sous-exprimée dans la cellule Wald. Sa fonction est de présenter deux fragments d'ADN à une enzyme chargée de les lier ensemble : le complexe Ku70/Ku80 maintient proches les deux extrémités des brins d'ADN à coller, devant le tube de colle qu'est l'enzyme XRCC4*.

Or cette fonction est nécessaire au lymphocyte B, lors du réarrangement des gènes des immunoglobulines, pour passer de la production d'IgM à celle d'IgG ou d'IgA.

Cette observation est intéressante pour deux raisons :

- cette étape de réarrangement génétique est considérée actuellement comme le moment de divergence entre un lymphocyte normal et un lymphocyte Wald.
- 50% des patients Wald présentent des diminutions progressives importantes des taux d'IgG et IgA ; la baisse de production de XRCC4 pourrait expliquer la diminution de ces taux.

* Ku70 pour Lupus Ku autoantigen protein p70

* XRCC4 pour X-ray repair cross-complementing 4

Glossaire

- nucléotide : l'ADN est comme un collier dont les perles sont d'une couleur parmi quatre couleurs possibles. Un nucléotide est l'équivalent d'une perle, la brique élémentaire de l'ADN.
- mutation ponctuelle : c'est lorsque un nucléotide a été remplacé par un nucléotide différent.
- acide aminé : une protéine est comme un collier dont les perles sont d'une couleur parmi vingt. Un acide aminé est l'équivalent d'une perle, la brique élémentaire d'une protéine.
- gène : c'est la recette de fabrication d'une protéine ; elle donne le bon ordre de l'enchaînement des acides aminés.
- lymphome : c'est un cancer du système lymphatique dans lequel ce sont des lymphocytes qui sont anormaux.
- apoptose ou mort cellulaire programmée : processus par lequel une cellule déclenche son autodestruction en réponse à un signal.