

# mTOR, une protéine multifonctionnelle impliquée (entre autres) dans l'angiogenèse

Jacques Robert

Institut Bergonié et Université Bordeaux Segalen, France

[j.robert@bordeaux.unicancer.fr](mailto:j.robert@bordeaux.unicancer.fr)

L'importance de la protéine mTOR en oncologie n'a fait que grandir depuis sa découverte chez les mammifères et elle nous réserve certainement bien des surprises encore. Elle joue un rôle fondamental dans l'homéostasie cellulaire et les altérations de la voie mTOR concernent aussi bien le diabète de type 2, l'obésité, la neurodégénérescence que le cancer.

La protéine mTOR (*Mammalian target of rapamycin*, maintenant référencée officiellement sous le nom de *mechanistic target of rapamycin*) a été nommée ainsi par analogie avec une protéine de levure inhibée par un produit naturel, la rapa-

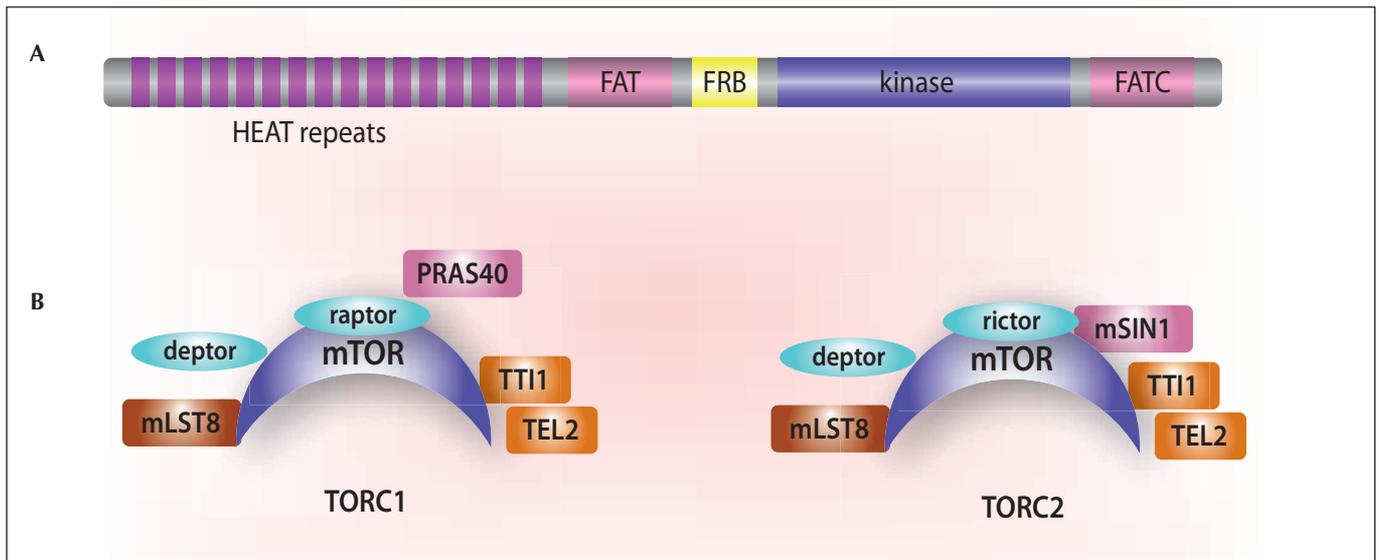
mycine, après sa liaison avec une petite protéine, FKBP12 (*FK506-binding protein 12*). C'est une sérine/thréonine kinase de la voie de la PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), qui agit en aval d'AKT mais est capable d'intégrer en outre des signaux métaboliques et nutritionnels. mTOR réalise la phosphorylation de nombreux substrats impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires ainsi que dans l'angiogenèse, via le contrôle de facteurs impliqués dans la traduction des ARN messagers en protéines.

Après avoir donné quelques données essentielles sur la protéine mTOR et les complexes multiprotéiques auxquels elle participe, nous étudierons successivement

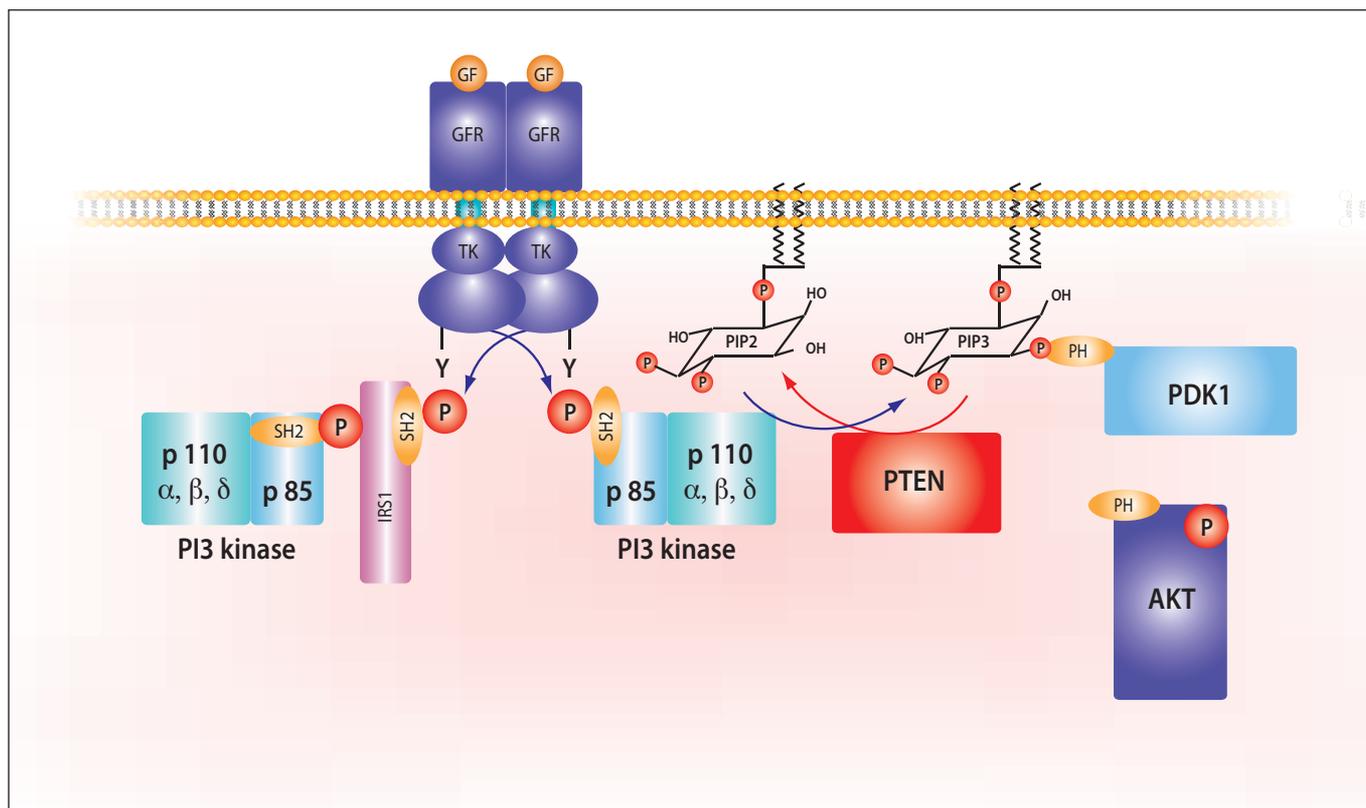
les voies en amont de mTOR, qui permettent son activation et la régulation de son activité, puis les voies en aval de cette activation qui expliquent son rôle oncogénique, et enfin son intérêt en tant que cible pharmacologique en oncologie.

## Structure et organisation fonctionnelle de mTOR

La protéine mTOR est une sérine-thréonine kinase appartenant à la famille des PIKK (*Phosphoinositide 3-kinase-related protein kinases*), à laquelle appartiennent les PI3K des diverses classes ainsi que les kinases impliquées dans la détec-



**Figure 1. A.** Organisation structurale de la protéine mTOR. La partie N-terminale de la protéine contient des domaines HEAT répétés en tandem (*anti-parallel  $\alpha$ -helices found in Huntingtin, elongation factor 3, PP2A and TOR*) qui sont responsables d'interactions protéiques, un domaine FAT (FRAP, ATM et TRAP, trois protéines de la famille PIKK), un domaine FRB (*FK506-binding protein 12 - rapamycin binding*) qui est le site de liaison du complexe FKBP12 - rapamycine, et le domaine kinase d'organisation classique en deux lobes de toutes les kinases, et un second domaine FAT en C-terminal (FATC). **B.** Composition protéique des complexes où intervient mTOR, TORC1 et TORC2. Les deux complexes ont en commun, outre la protéine mTOR, la protéine mLST8, les protéines TTI1 et TEL2 et la protéine deceptor (*DEP domain containing mTOR-interacting protein*). Ils diffèrent par l'association avec raptor dans TORC1 et rictor dans TORC2 et les protéines qui leur sont associées, PRAS40 (ou AKT1S1) et mSIN1 (ou MKAP1), qui sont des substrats d'AKT et d'une MAPK respectivement.



**Figure 2.** Voie de la PI3 kinase, du récepteur à activité tyrosine kinase à la kinase AKT. Après activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase par un facteur de croissance GF, la sous-unité régulatrice p85 de la PI3 kinase, dotée d'un domaine SH2, se lie à une tyrosine phosphate du récepteur. La sous-unité catalytique de la PI3 kinase, p110, réalise alors la phosphorylation du PIP2 en PIP3. La phosphatase PTEN réalise l'opération inverse. Le phosphate en 3 de l'inositol est reconnu par des sérine/thréonine kinases à domaine PH, PDK1 et AKT, la première phosphorylant la seconde. L'activation d'AKT lui permet de phosphoryler un large éventail de protéines impliquées dans la survie cellulaire et la prolifération, qui sont ainsi activées ou inhibées. Une protéine intermédiaire, IRS1 (*insulin substrate 1*) est parfois nécessaire à l'activation de la p85 après sa phosphorylation par le récepteur et sa reconnaissance par la p85 (partie gauche du schéma).

tion des lésions de l'ADN, ATM (*Ataxia-telangiectasia mutated*), ATR (*ATM and RAD3-related*) et DNA-PK (*DNA-dependent protein kinase*). Un schéma des différents domaines de mTOR est présenté figure 1A.

La partie C-terminale de la protéine mTOR a récemment été cristallisée et les diagrammes de diffraction des rayons X ont permis d'obtenir des données très précises sur sa structure, sur les acides aminés impliqués dans son activité catalytique et ses interactions avec la protéine FKBP12 (véhicule de la rapamycine) et les inhibiteurs de kinase en développement.

La protéine mTOR agit dans deux types de complexes distincts (figure 1B) :

- le complexe TORC1, le mieux connu, où elle est associée à un ensemble de protéines dont la protéine RPTOR (*Regulatory associated protein of TOR*). Ce complexe est sensible à la rapamycine et phosphoryle de nombreux substrats, en particulier ceux qui sont impliqués dans le contrôle

de la traduction des ARN messagers en protéines ; il intervient également dans le contrôle de la transcription de nombreux gènes selon un mécanisme mal connu ;

- le complexe TORC2, où elle est associée à une protéine appelée RICTOR (*Rapamycin insensitive companion of TOR*) et à d'autres protéines, est insensible à la rapamycine et possède, parmi plusieurs substrats récemment identifiés, la protéine AKT, qu'elle active par phosphorylation, jouant ainsi un rôle de feed-back positif et d'activation, *via* AKT, de la prolifération et la survie cellulaires.

## Activation de mTOR

### De la PI3 kinase à mTOR

La protéine mTOR est une kinase de la voie de la PI3 kinase ; parmi les multiples isoformes de la PI3K, la protéine  $\alpha$  de la classe I est la plus importante en oncologie. Elle est activée par de nombreux

signaux, extracellulaires et intracellulaires ; elle est en particulier mise en jeu en aval de l'activation de nombreux récepteurs à activité tyrosine kinase (TKR) comme ceux de la famille ERBB (famille de l'EGFR [*Epidermal growth factor receptor*]) et ceux de la famille de l'IGFR (*Insulin-like growth factor receptor*). C'est un hétérodimère constitué de deux sous-unités, une sous-unité régulatrice, p85 ou PIK3R1, et une sous-unité catalytique, p110 ou PIK3CA. La sous-unité régulatrice est pourvue d'un domaine SH2 (*SRC homology domain*) qui reconnaît des tyrosines phosphates du récepteur activé : sa fixation sur ces groupements lui permet de stimuler l'activité kinase de la sous-unité catalytique (figure 2).

Les PI3K ont pour substrats, de façon générale, des lipides à inositol insérés dans la membrane plasmique ; celle qui nous intéresse ici est active sur le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate auquel elle ajoute un groupement phosphate au niveau

du carbone 3 de l'inositol (figure 2). La présence de ce groupement phosphate à cet endroit précis constitue le signal qui permet l'activation de la voie : il est reconnu par des protéines possédant un domaine PH (*Plekstrin homology domain*), en particulier deux sérine/thréonine kinases, PDK1 (*phosphoinositide-dependent kinase*) et AKT, la première étant capable de phosphoryler la seconde au niveau d'un résidu thréonine en 308. L'action de la PI3K est contrebalancée par celle d'une phosphatase appelée PTEN (*phosphatase and tensin homolog on chromosome 10*), qui hydrolyse spécifiquement le groupement phosphate en 3 du phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (figure 2). Cette phosphatase est par consé-

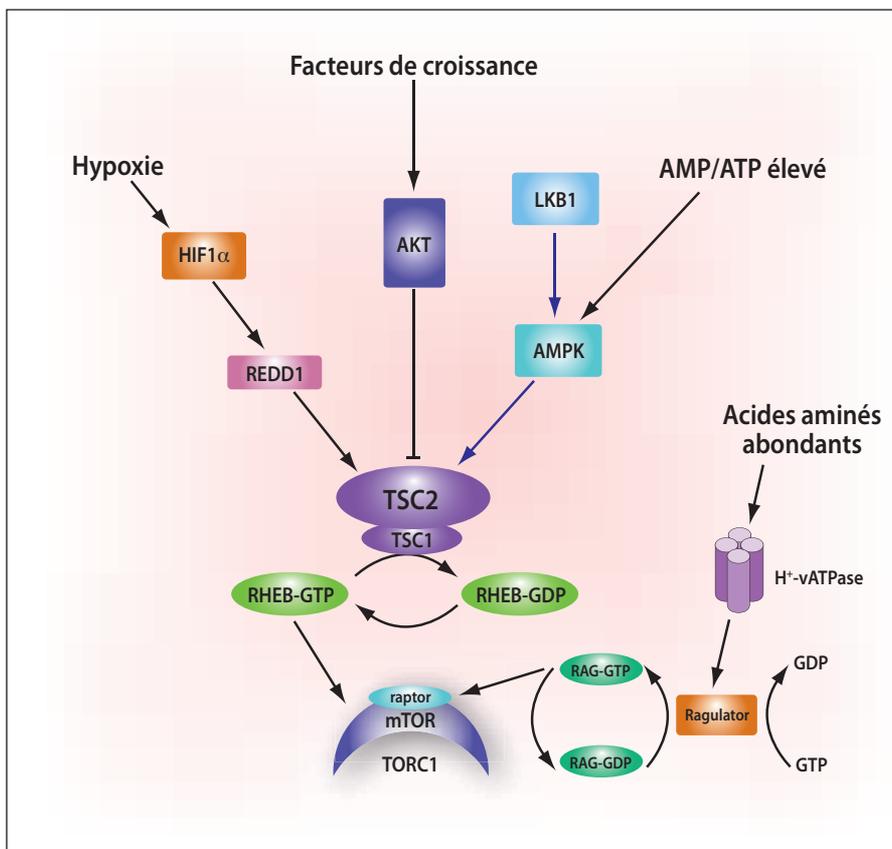
quent responsable du contrôle négatif de la voie de la PI3K, qui est en œuvre dans la majorité des tissus qui n'ont pas de raison fonctionnelle de proliférer. La kinase AKT ou PKB (*protein kinase B*), activée par cette phosphorylation, a de nombreux substrats impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires ; pour n'en citer que quelques-uns, et sans entrer dans le détail de leurs actions physiologiques, on peut citer MDM2 (l'E3 ligase de p53) ; BAD (protéine pro-apoptotique inhibée par cette phosphorylation) ; p21<sup>CIP1</sup> et p27<sup>KIP1</sup> (protéines de contrôle de l'avancement des cellules dans le cycle, inhibées elles aussi par phosphorylation) ; IKK (activée par phosphorylation, et qui inhibe l'inhibiteur du facteur de trans-

cription NFκB, impliqué dans la prolifération). Dans la voie conduisant vers mTOR, qui nous intéresse plus particulièrement ici, AKT est capable de phosphoryler une protéine appelée TSC2 (*Tuberous sclerosis complex*) ou tubérine, au niveau de multiples résidus sérine et thréonine, en particulier les résidus Ser<sup>939</sup> et Thr<sup>1462</sup>. TSC2, associée à une autre protéine, TSC1 ou hamartine, est le GAP (*GTPase activating protein*) d'une petite protéine G localisée au niveau des membranes lysosomales, RHEB (*RAS homolog enriched in brain*) (figure 3). Comme toutes les petites protéines G, RHEB existe sous deux formes, une forme désactivée, liée au GDP, et une forme activée, liée au GTP, ce dernier étant apporté et échangé contre le GDP par une protéine GEF (*G-protein exchange protein*), qui pourrait être la protéine TCTP (*translationally controlled tumor protein*) ou TPT1 (figure 3). RHEB-GTP est capable d'activer la protéine mTOR en se liant à elle au niveau de son domaine kinase. Comme TSC2 stimule l'activité GTPasique qui précisément désamorce RHEB, on comprend que la suite de deux phénomènes inhibiteurs (AKT inhibant TSC2 par phosphorylation et TSC2 inhibant RHEB-GTP en accélérant l'hydrolyse du GTP en GDP) ait pour conséquence une activation de mTOR par AKT.

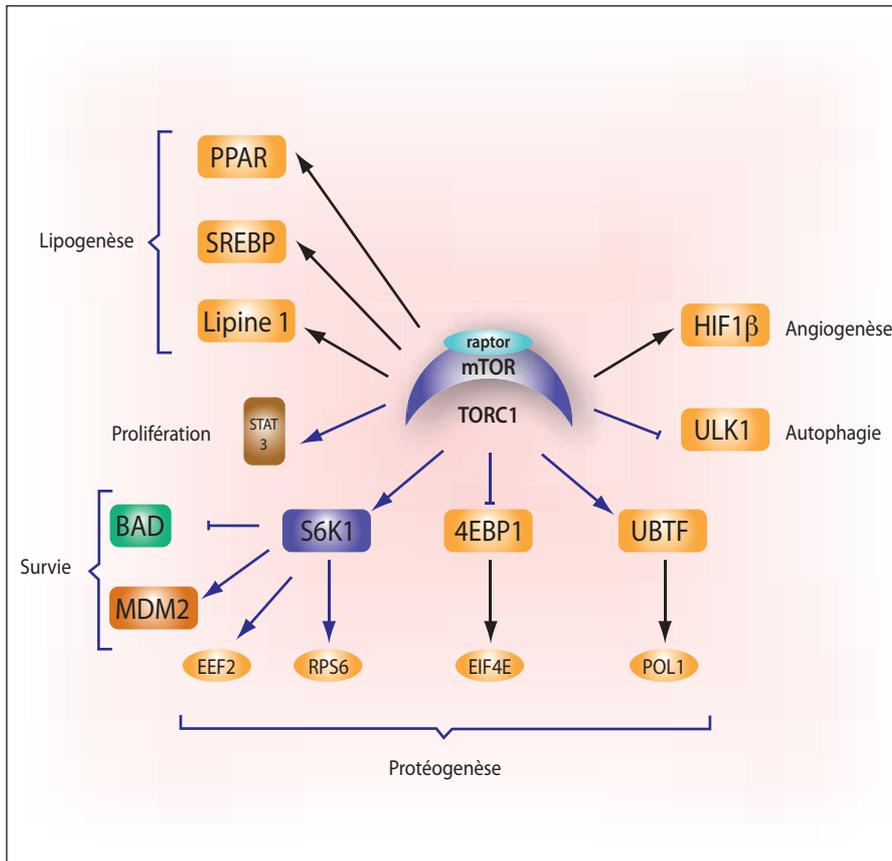
**De l'état nutritionnel et métabolique à mTOR**

Outre son activation à partir d'AKT, mTOR est capable d'intégrer des signaux d'origine métabolique et nutritionnelle. La raison en est que la prolifération cellulaire requiert un état nutritionnel adapté à la synthèse de nouveau matériel cellulaire. L'hypoxie, l'hypoglycémie, l'excès de consommation énergétique par le muscle, entraînent une inhibition de mTOR.

Les acides aminés libres provenant de la dégradation lysosomale des protéines constituent un premier signal pour l'activation de mTOR. Accumulés dans la lumière des lysosomes, ils induisent l'action d'une H<sup>+</sup>-ATPase vacuolaire qui active un complexe pentaprotéique régulateur de mTOR appelé ragulator. Ce dernier possède entre autres une activité d'échange de GTP au niveau de petites protéines G appelées RAG. À l'état activé, liées au GTP, RAGA et RAGB activent RAPTOR qui peut alors recruter la protéine mTOR au niveau de la membrane lysosomale où elle rencontre la petite protéine G responsable de son activation, RHEB (figure 3).



**Figure 3.** Voie de la PI3 kinase, d'AKT à mTOR. La kinase AKT inactive par phosphorylation le complexe TSC (*tuberous sclerosis complex*), consistant en l'association entre TSC1 et TSC2, qui possède une activité GAP (*GTPase activating protein*) sur la petite protéine G appelée RHEB (*RAS homolog enriched in brain*). La protéine RHEB existe sous une forme inactive, liée au GDP et sous une forme active, liée au GTP. La forme liée au GTP est capable d'activer mTOR mais elle se désactive grâce à son activité GTPasique intrinsèque stimulée par TSC. Outre l'inhibition de TSC obtenue par la phosphorylation de TSC2 par AKT, le complexe TSC est capable d'intégrer des signaux liés à l'état métabolique et nutritionnel de la cellule. La diminution des taux d'ATP active l'AMPK, qui à son tour active TSC2. L'abondance en acides aminés dans les lysosomes active une pompe à protons vacuolaire qui active un complexe protéique appelé ragulator, doté d'une activité GEF (*guanine nucleotide exchange factor*) qui active RAPTOR via des petites protéines G appelées RAG sous leur forme liée au GTP. Cela permet le recrutement de mTOR.



**Figure 4.** Signalisation en aval de mTOR : quelques-unes des principales actions de TORC1, soit liées directement à son activité kinase, soit liées à l'activité de son substrat la S6 kinase (S6K1), soit encore liées indirectement à divers effets transcriptionnels. Survie cellulaire, prolifération, lipidogénèse, protéogénèse (via les effets sur la traduction), angiogenèse, autophagie et bien d'autres phénomènes sont ainsi régulés par le complexe TORC1.

L'AMPK (*AMP-dependent kinase*) constitue un autre « senseur » de l'état nutritionnel de la cellule, représenté par le rapport AMP/ATP qui, lorsqu'il est élevé, témoigne d'un épuisement énergétique de la cellule. L'activation de l'AMPK se fait par l'intermédiaire de l'AMP lui-même, qui se lie à l'AMPK sur un site allostérique qui lui permet d'être phosphorylé par la kinase LKB1 (ou STK11). L'AMPK active TSC2 par phosphorylation sur les résidus Thr<sup>1227</sup> et Ser<sup>1345</sup>, autres que ceux phosphorylés par AKT, ce qui a pour effet d'accélérer la désactivation de RHEB-GTP en RHEB-GDP et, par conséquent, d'inhiber mTOR et la cascade de signalisation au-delà, vers la traduction et la transcription. L'hypoxie est également un facteur d'activation de TSC2 et par conséquent d'inhibition de mTOR, *via* l'action du facteur de transcription activé par l'hypoxie (HIF1 $\alpha$ ) sur la transcription de REDD1, qui interagit avec TSC2 selon un mécanisme mal élucidé, et qui permet de ralentir l'activation de mTOR. La glutaminolyse a un effet activateur de mTOR. La glutaminolyse est l'opération qui convertit la glutamine en provenue

de la dégradation des protéines en acide  $\alpha$ -cétoglutarique, qui alimente le cycle de Krebs et par conséquent la production d'énergie. L'acide  $\alpha$ -cétoglutarique est, avec l'oxygène moléculaire, le substrat des prolyl-hydroxylases qui, indépendamment de leur action sur HIF1 $\alpha$ , sont capables d'activer le complexe TORC1 par un mécanisme impliquant les petites protéines G de la famille RAG, que nous avons mentionnées plus haut. Ainsi, la disponibilité en glutamine et l'activation de la glutaminolyse sont des facteurs favorisant la croissance et la multiplication cellulaires, *via* l'action des prolyl-hydroxylases.

## Signalisation en aval de mTOR

### Effets de TORC1 sur la traduction des ARN messagers en protéines

À l'état basal, le complexe TORC1 est associé à un facteur d'initiation de la traduction, EIF4E (*Eukaryotic translation initiation factor 4E*), par l'intermédiaire d'une protéine de répression, EIF4EBP1 (*EIF4E binding protein 1*). En absence de

phosphorylation de EIF4EBP1, le facteur EIF4E ne peut être libéré pour recruter les ribosomes chargés de démarrer le processus de traduction des ARN messagers en protéines. Lors de l'activation de mTOR, celle-ci peut phosphoryler EIF4EBP1, ce qui libère le facteur de traduction EIF4E, qui peut alors exercer ses effets sur la synthèse des protéines (*figure 4*).

Un autre substrat de TORC1 est la protéine p70<sup>S6K</sup>, ou S6K1, que mTOR phosphoryle sur le résidu Ser<sup>389</sup>, et qui est une des kinases réalisant la phosphorylation de la protéine S6 des ribosomes (RPS6). L'activation de mTOR a ainsi pour conséquence l'activation de protéines indispensables à la structure des ribosomes et par conséquent à la traduction des messagers en protéines. Par ailleurs, la S6 kinase a, parmi de nombreux substrats, un facteur activant l'élongation de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse, EIF2 (*Eukaryotic translation elongation factor 2*).

Enfin, plusieurs composants du complexe des ARN polymérases I et III, chargées respectivement de la biosynthèse de l'ARN ribosomique et des ARN de transfert, sont

des substrats de mTOR : pour la polymérase I, TIF-1A (*Transcription initiation factor IA*) et UBTF (*Upstream binding transcription factor of RNA polymerase I*) ; pour la polymérase III, MAF1, un répresseur que sa phosphorylation inhibe.

**Effets de TORC1 sur la prolifération et la survie cellulaires**

Outre ses effets sur la traduction, qui permettent à la cellule de croître en volume, condition nécessaire à sa multiplication, TORC1 a de multiples autres effets sur la prolifération cellulaire et la survie. Son substrat S6K appartient à une grande famille de kinases appelée AGC, dont fait également partie AKT, avec qui

elle partage certains substrats, en particulier la protéine pro-apoptotique BAD qu'elle inhibe et la protéine MDM2 qu'elle active. La S6 kinase a également pour substrat la protéine IRS (*Insulin receptor substrate*), intermédiaire entre les récepteurs à tyrosine kinase et la PI3 kinase, entraînant ainsi une boucle de rétroaction négative.

TORC1 a également un rôle dans l'expression de certains gènes en activant leurs facteurs de transcription, par des mécanismes pas toujours élucidés. Parmi ces derniers, on peut noter STAT3, un des principaux facteurs de transcription activés par les tyrosine kinases JAK1 et JAK2, activées par les récepteurs d'interleukines et d'interférons. STAT3 est phosphorylé par mTOR au niveau du résidu sérine

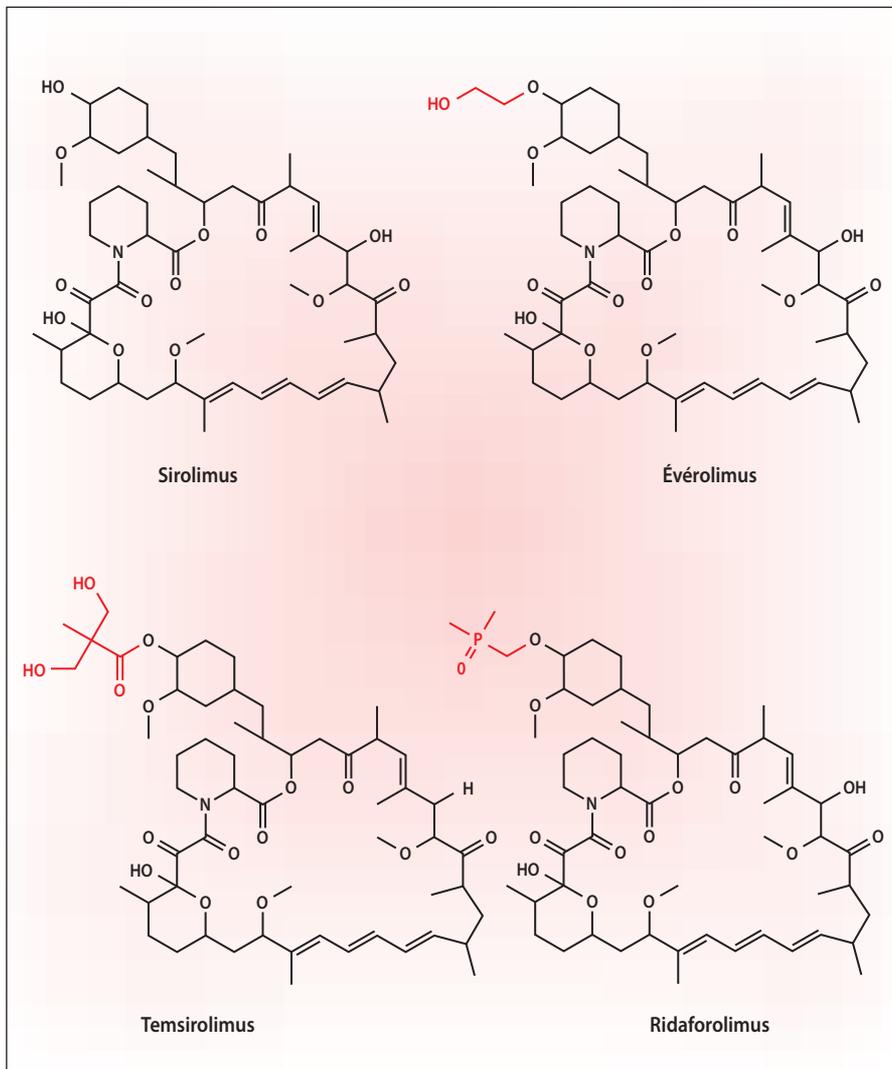
727, ce qui s'ajoute à sa phosphorylation initiale par JAK au niveau du résidu tyrosine 705. On peut citer également l'activation de facteurs de transcription SREBPs (*Sterol regulatory element-binding proteins*), impliqués dans la synthèse lipidique, par plusieurs mécanismes, dont la translocation nucléaire réalisée par la lipine 1, un substrat direct de mTOR. Un troisième exemple est fourni par l'activation des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  (*Peroxisome-proliférateur activated receptors*) impliqués dans l'adipogénèse et la cétogénèse. La protéine mTOR est ainsi responsable d'une activation de la biosynthèse lipidique, tout aussi nécessaire que la synthèse protéique pour l'élaboration de nouvelles cellules.

**Effets de TORC1 sur l'angiogénèse**

TORC1 exerce un effet positif important sur l'expression du facteur HIF1 $\alpha$  (*Hypoxia induced factor 1 $\alpha$* ), dont le rôle en retour est majeur, lors d'une hypoxie, dans l'inactivation de mTOR, via REDD1 et TSC2. HIF1 $\alpha$  est un facteur de transcription qui est inactivé par les prolyl-hydroxylases en présence d'une pression partielle en oxygène satisfaisante. Lors de l'hypoxie, il joue un rôle central dans l'angiogénèse que nous avons présenté récemment aux lecteurs de *VEGF Actu* (n° 27), en induisant la transcription de nombreux gènes, au premier rang desquels les VEGF. L'augmentation de l'expression de HIF1 $\alpha$  sous l'effet de mTOR passe par un effet sur la traduction de son messageur via l'axe EIF4EBP1-EIF4 présenté plus haut, mais aussi par un effet sur la transcription de son gène, de mécanisme inconnu.

**Effets de TORC1 sur l'autophagie**

La protéine mTOR joue un rôle majeur dans l'inhibition de l'autophagie. Cela a d'abord été suggéré par le fait que la rapamycine était susceptible d'induire l'autophagie, puis par la démonstration d'un effet inhibiteur direct de mTOR sur des kinases impliquées dans la réalisation du programme d'autophagie. L'autophagie consiste en la dégradation lysosomale de constituants cellulaires, et permet le recyclage des éléments nutritifs permettant à la cellule de survivre dans un environnement carencé ou hostile. Elle peut avoir un rôle suppresseur de tumeurs en éliminant les cellules présentant des dommages chroniques susceptibles d'évoluer vers la transformation, et un rôle oncogénique



**Figure 5.** Structure des rapalogues. Les différences entre les molécules sont indiquées en rouge.

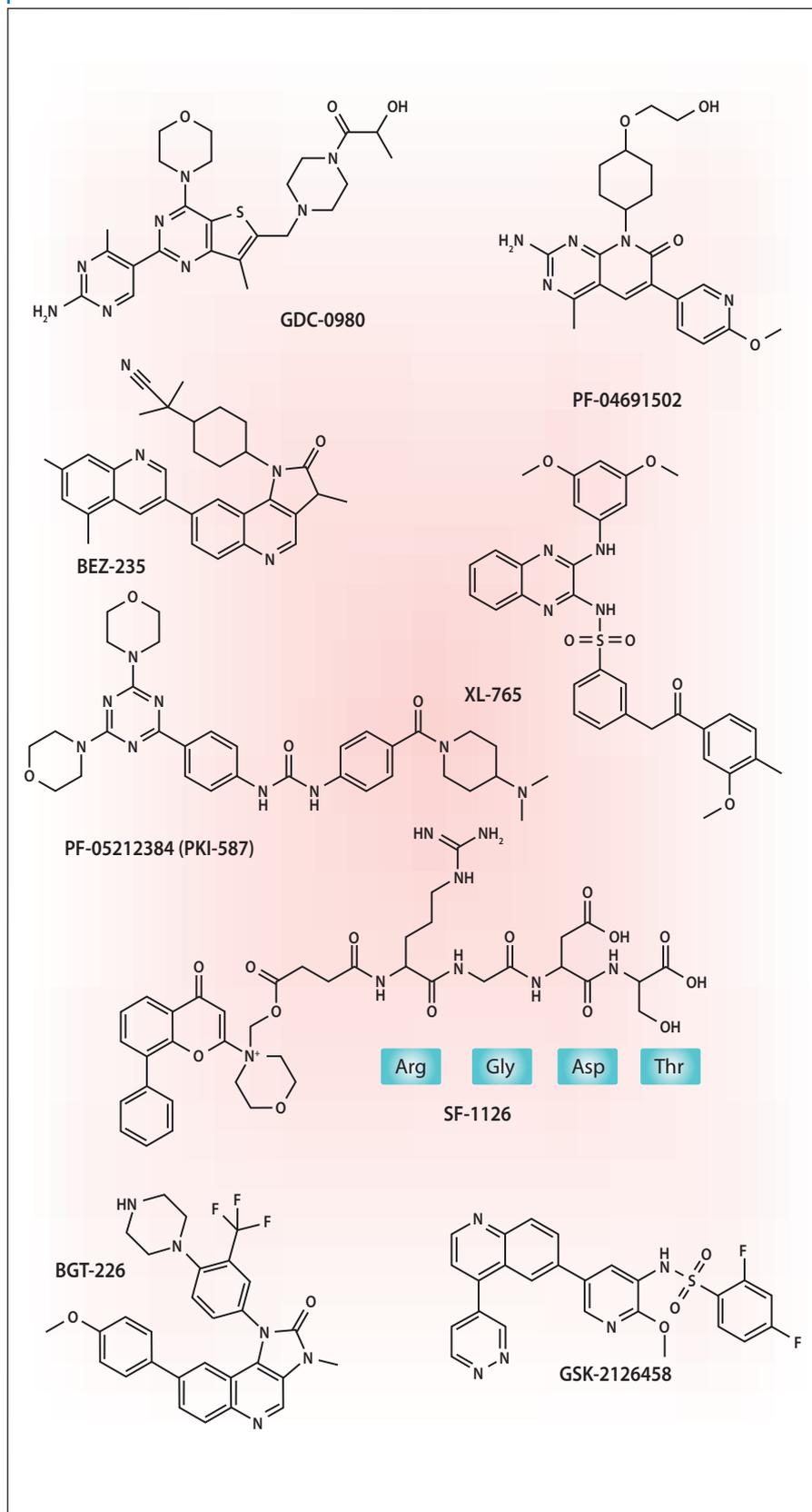


Figure 6. Structures d'inhibiteurs mixtes des activités kinase de PI3K et de mTOR.

en permettant aux cellules tumorales de survivre dans les régions hypoxiques des tumeurs. L'autophagie est initiée par un complexe protéique contenant ULK1 (ULK1/Atg13/FIP200 (*unc-51-like kinase 1*), ATG13 (*Mammalian autophagy-related gene 13*) et FIP200 (*Focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kDa*), et la kinase ULK1 est directement inhibée par TORC1 dont elle est un substrat. Les actions de TORC1 convergent donc, directement ou indirectement, vers la synthèse protéique, la stimulation de la prolifération et de la survie cellulaires, l'angiogenèse, la protection contre l'autophagie, et en définitive la croissance tissulaire sous tous ses aspects. L'activité de TORC2 en revanche est mal connue, en dehors de son activation des kinases AGC, en particulier AKT elle-même, exerçant ainsi une boucle de rétroaction positive.

## mTOR, cible thérapeutique

### Altérations oncogéniques de mTOR

Les mutations activatrices de mTOR n'ont été découvertes que récemment et cette protéine n'est pas le produit d'un oncogène « classique ». Les altérations les plus fréquentes de la voie de la PI3K se rencontrent au niveau de la PI3K elle-même (mutations activatrices sur un petit nombre de sites précis de la sous-unité catalytique p110, plus rarement de la sous-unité régulatrice p85) et au niveau de la protéine PTEN (mutations inactivatrices nombreuses, tant au niveau de la chaîne protéique qu'au niveau du promoteur de ce gène suppresseur de tumeurs), ainsi que, de façon moins fréquente, au niveau d'AKT. Des mutants de mTOR avec une hyperactivité kinase ont été isolés, avec un fort pouvoir oncogénique, dans au moins trois régions différentes de la protéine, Glu2419Lys, Ile2017Val et Ala2020Val par exemple ; toutefois, il ne semble pas que ces mutations soient récurrentes dans les cancers et seule la mutation Leu2431Pro a été découverte dans des prélèvements tumoraux, en l'occurrence de cancers du rein.

Des mutations germinales de la protéine TSC2 se rencontrent dans la sclérose tubéreuse de Bourneville ; ce sont des mutations invalidantes qui expliquent le risque élevé de survenue de cancers, en particulier des angiosarcomes, dans cette maladie héréditaire caractérisée par la formation de multiples hamartomes dans divers organes.

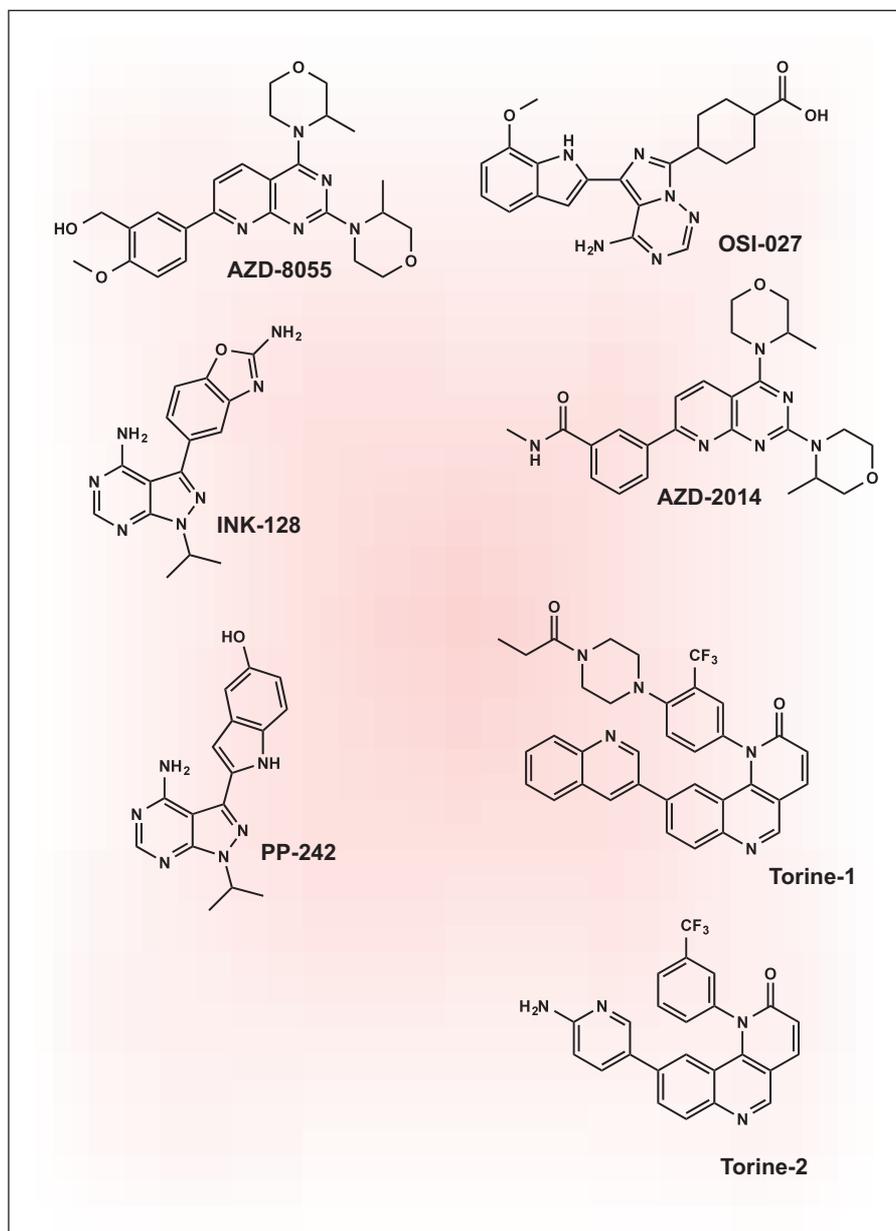


Figure 7. Structures d'inhibiteurs sélectifs de l'activité kinase de mTOR.

### Ciblage pharmacologique de mTOR

La kinase mTOR est une cible intéressante en cancérologie en raison de sa situation très en aval de la voie de prolifération. Elle bénéficie de deux points d'attaque pour son ciblage :

- d'une part, des inhibiteurs « naturels » dérivés de la rapamycine à laquelle mTOR doit son nom, que l'on appelle « rapalogues », et qui sont les seuls inhibiteurs de mTOR actuellement disponibles. Ils sont

actifs sur un seul des deux complexes dans lesquels mTOR est engagée, TORC1. De ce fait, ils ne sont pas susceptibles d'agir sur la boucle d'amplification que réalise TORC2 en activant AKT par phosphorylation de sa sérine 473. Ils sont présentés sur la figure 5 ;

- d'autre part des inhibiteurs « classiques » de son activité kinase, dont la plupart ont une activité croisée sur la PI3 kinase qui appartient à la même famille de kinases. Parmi ces derniers figurent le GDC-0980,

le PF-04691502, le SF-1126 et quelques autres (figure 6). Certains inhibiteurs sont assez spécifiques de l'activité kinase de mTOR et plusieurs sont entrés en essais cliniques : la torine-1 et la torine-2, l'AZD-8055, l'AZD-2014, l'OSI-027, le CC-223 et l'INK-128 (figure 7).

### L'utilisation des rapalogues en clinique

Les rapalogues agissent sur le seul complexe TORC1, par l'intermédiaire d'une protéine de liaison indispensable à leur action, FKBP12. Toutefois, certaines données sont en faveur d'une action directe de la rapamycine à haute concentration, supérieure à 1  $\mu\text{M}$  sur TORC1, alors que l'activité médiée par FKBP12 est possible à des concentrations de l'ordre de la nanomole par litre. Le fait que les rapalogues n'ont pas d'activité sur TORC2 pourrait expliquer certaines résistances à ces dérivés, qui pourraient être contenues par l'administration concomitante d'un inhibiteur d'AKT. La rapamycine elle-même ou sirolimus, produit naturel isolé d'une souche de *Streptomyces* de l'île de Pâques (Rapa Nui) et de structure cyclique, est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement du rejet de greffe et utilisé dans certains stents pour limiter les phénomènes de resténose. Ses analogues, temsirolimus, évérolimus et déforolimus ou ridaforolimus, ont été modifiés au niveau du carbone 42 pour augmenter solubilité et biodisponibilité, par addition de groupements ester, éther et phosphonate, respectivement. L'activité des rapalogues dans les cancers du rein s'explique par l'action de mTOR sur la production d'HIF1 $\alpha$  et leur activité est sans doute surtout anti-angiogène.

Le temsirolimus est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés en première ligne et dans celui des lymphomes des cellules du manteau en rechute ou réfractaires. Dans les cancers du rein avancés en première ligne, il a permis une augmentation de 50 % de la survie globale, de 7 à 11 mois environ par rapport à l'interféron alpha. Dans les lymphomes du manteau en rechute ou réfractaires, il a permis une augmentation de la survie sans progression de 1,9 à 4,8 mois par rapport à une chimiothérapie cytotoxique. Le temsirolimus est administré par perfusion intraveineuse lente à la dose de 25 mg par semaine dans les cancers du rein et de 75 mg par semaine dans les lymphomes des cellules du manteau, après une dose de charge de 175 mg les trois premières

semaines. Une formulation orale est en développement. Le traitement est usuellement poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans l'organisme, le temsirolimus est hydrolysé en sirolimus, qui est éliminé avec une demi-vie de 40 à 50 heures.

**L'évérolimus** est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés ne répondant plus au bévacizumab, dans les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, ainsi que, en association avec l'exémestane, dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux et devenus résistants à l'hormonothérapie. Dans les cancers du rein, il a montré un doublement de la durée de survie sans progression (de 2,5 à 5 mois environ par rapport à un placebo). Il est administré par voie orale à la dose de 10 mg par jour. Comme pour le temsirolimus, le traitement par évérolimus est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition de signes d'intolérance. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 30 heures. Le déforolimus, enfin, n'est pas commercialisé en France.

Les rapalogues sont bien tolérés, leurs effets toxiques principaux se manifestant par des réactions muqueuses et cutanées, une thrombocytopénie, une diarrhée et

une fatigue importante. De par leur effet immunosuppresseur, ils augmentent le risque d'infections intercurrentes. Les rapalogues sont substrats du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P, ce qui doit entraîner une vigilance en ce qui concerne les associations médicamenteuses, en particulier lors d'administrations orales. Un des mécanismes de résistance aux rapalogues est lié à un *feedback* positif qu'exerce l'inhibition de mTOR sur l'activation d'AKT.

### Perspectives de développement du ciblage de mTOR

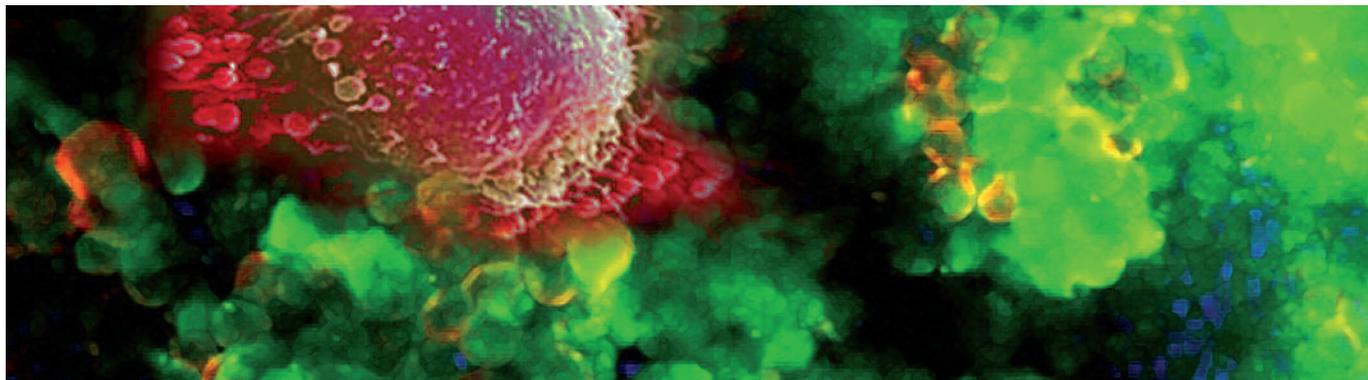
Les rapalogues sont actuellement les seuls inhibiteurs de mTOR disponibles. Comme TORC2 échappe à leur action et est capable d'activer AKT, deux voies de recherche thérapeutique sont ouvertes en pratique, encore au stade préclinique : agir simultanément sur AKT et mTOR en utilisant conjointement un inhibiteur de kinase ciblant AKT et un rapalogue ; et privilégier, par rapport aux rapalogues, les inhibiteurs de l'activité kinase de mTOR qui, du fait qu'un bon nombre d'entre eux sont actifs également en amont sur la PI3K, apparaissent d'autant plus intéressants.

**Liens d'intérêts** : aucun.

### Références

*Plutôt que de référencer chacune des données présentées dans cette revue générale, j'ai choisi de donner une douzaine de références générales récentes où le lecteur pourra puiser les références aux travaux originaux.*

- Benjamin D, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 868-80.
- Inoki K, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012 ; 52 : 381-400.
- Jewell JL, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013 ; 14 : 133-9.
- Laplante M, et al. *J Cell Sci* 2009 ; 122 : 3589-94.
- Laplante M, et al. *Cell* 2012 ; 149 : 274-93.
- Laplante M, et al. *J Cell Sci* 2013 ; 126 : 1713-9.
- Magnuson B, et al. *Biochem J* 2012 ; 441 : 1-21.
- Meric-Bernstam F, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2278-87.
- Orlova KA, et al. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1184 : 87-105.
- Sengupta S, et al. *Mol Cell* 2010 ; 40 : 310-22.
- van Veelen W, et al. *Oncogene* 2011 ; 30 : 2289-303.
- Vilar E, et al. *Mol Cancer Ther* 2011 ; 10 : 395-403.
- Zaytseva YY, et al. *Cancer Lett* 2012 ; 319 : 1-7.
- Zoncu R, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 21-35.



**Directeur de la publication** : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef** : Bernard Lévy, Jacques Robert • **Comité de rédaction** : Eric Dansin, Gaël Deplanque, Anne Floquet, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mity • **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60  
 • **Secrétaire de rédaction** : Fanny Biancale • 4 numéros par an, Tarif France 40 € Autres tarifs : contacts@jle.com

**Impression** : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau. Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution. © John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours