

## Préface

# Les cibles intracytoplasmiques

**C**e nouveau volume consacré aux « thérapies ciblées des cancers » explore les cibles intracytoplasmiques dont l'identification et le rôle, pour certaines d'entre elles, ont permis des développements thérapeutiques validés et spectaculaires, alors que pour d'autres, apparemment prometteuses, les applications cliniques tardent à se préciser.

Les applications thérapeutiques les plus avancées concernent les tyrosine kinases cytoplasmiques. Le meilleur exemple est le blocage de la protéine résultant du réarrangement BCR-ABL par des anti-tyrosine kinases qui ont conduit à une révolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il est possible que de nouveaux inhibiteurs de kinases intracytoplasmiques soient rapidement utilisés dans le traitement d'autres syndromes myéloprolifératifs (famille JAK).

Une meilleure compréhension du rôle d'une autre cible intracytoplasmique, le protéasome, a d'ores et déjà permis d'obtenir des résultats thérapeutiques intéressants dans le myélome multiple, et des développements pourraient voir le jour dans d'autres hémopathies.

En revanche, d'autres voies qui paraissent très importantes dans l'oncogénèse, comme la voie bêta-caténine, tardent à déboucher sur des applications cliniques concrètes. Une meilleure connaissance de cette voie complexe devrait pourtant tôt ou tard aboutir à des applications thérapeutiques. Il en est de même pour la voie PI3 kinase dont la modulation pourrait permettre d'améliorer l'index thérapeutique de certaines thérapies ciblées, en particulier celles bloquant la voie HER-2.

Si le ciblage de RAS paraissait lui aussi très prometteur, son utilisation est encore très indirecte. Son statut muté ou sauvage permet de prédire l'efficacité de certains anticorps bloquant le récepteur de l'EGF, mais aucun inhibiteur de RAS n'a pour l'instant apporté un bénéfice clinique.

## Préface

Il est possible que l'action sur ces cibles intracytoplasmiques, très souvent au carrefour de multiples voies ou de processus biologiques complexes, soit très utile en combinaison avec d'autres thérapies ciblées, permettant ainsi de compléter leurs actions ou de les y resensibiliser, ce qui permettrait d'ouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Ce n'est que d'une compréhension plus fine et complète de leurs rôles physiologiques et dans l'oncogenèse que pourraient venir d'éventuels progrès thérapeutiques.

**Josy Reiffers et Patrice Viens**

# Sommaire

<b>Préface</b> .....	VI
Josy Reiffers et Patrice Viens	
<b>RAS, cible de thérapeutiques antitumorales</b> .....	2
Gilles Favre	
<b>La voie de la PI3 kinase</b> .....	18
Chantal Dreyer, Éric Raymond et Sandrine Faivre	
<b>Les voies MAP kinases : ERK, p38 et JNK</b> .....	26
Jean-Marie Darbon	
<b>Les tyrosine kinases cytoplasmiques</b> .....	40
François-Xavier Mahon	
<b>Le ciblage de la destruction des protéines (ubiquitine et protéasome)</b> .....	54
Mohamad Mohty	
<b>Les protéines de stress (HSP)</b> .....	66
Carmen Garrido et Éric Solary	
<b>La voie bêta-caténine</b> .....	80
Christine Perret	