

Explorer les mécanismes moléculaires à l'origine des hémopathies malignes B

- Les progrès réalisés dans la connaissance des relations entre les voies de signalisation et le microenvironnement tumoral pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine des hémopathies malignes B.
- La compréhension de ces mécanismes pourrait aider à orienter les recherches sur les maladies résistantes et les thérapies hautement ciblées.

Références :

1. Kii LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, *et al.* Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res.* 2013;3:71-83.
2. Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol.* 2012;31:119-132.
3. de Gorter DJJ, Beuling EA, Kersseboom R, *et al.* Bruton's tyrosine kinase and phospholipase C γ 2 mediate chemokinecontrolled B cell migration and homing. *Immunity.* 2007;26:93-104.
4. Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, *et al.* The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood.* 2009;114:3367-3375.
5. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;120:4684-4691.
6. Pighi C, Gu T-L, Dalai I, *et al.* Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling. *Cell Oncol (Dordr).* 2011; 34:141-153.
7. Liu X, Zhan Z, Li D, *et al.* Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol.* 2011;12(5):416-24.
8. Treon SP, Hunter ZR. A new era for Waldenstrom macroglobulinemia: MYD88 L265P. *Blood.* 2013;121(22):4434-6.
9. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood.* 2012;120:1175-1184.
10. Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, *et al.* Crucial role for BAFFBAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells. *PLoS One.* 2009;4:e5456.
11. Gerondakis S, Grumont RJ, Banerjee A. Regulating B-cell activation and survival in response to TLR signals. *Immunol Cell Biol.* 2007;85:471-475.
12. Okada T, Ngo VN, Ekland EH, *et al.* Chemokine requirements for B cell entry to lymph nodes and Peyer's patches. *J Exp Med.* 2002;196:65-75.
13. Burger JA. Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:96-103.
14. Kurtova AV, Tamayo AT, Ford RJ, *et al.* Mantle cell lymphoma cells express high levels of CXCR4, CXCR5, and VLA-4 (CD49d): importance for interactions with the stromal microenvironment and specific targeting. *Blood.* 2009;113:4604-4613.
15. Carrasco YR, Batista FD. B-cell activation by membrane bound antigens is facilitated by the interaction of VLA-4 with VCAM-1. *EMBO J.* 2006;25:889-899.
16. Binsky I, Lantner F, Grabovsky V, *et al.* TAP63 regulates VLA-4 expression and chronic lymphocytic leukemia cell migration to the bone marrow in a CD74-dependent manner. *J Immunol.* 2010;184:4761-4769.
17. Kurtova AV, Balakrishnan K, Chen R, *et al.* Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion mediated drug resistance. *Blood.* 2009;114:4441-4450.

JA1406HEM4576

© Janssen-Cilag 2014
Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des informations vous concernant collectées ou susceptibles d'être collectées, à des fins d'informations ou promotions des produits. Vous pouvez exercer ce droit d'accès et de rectification en vous adressant au Pharmacien Responsable de JANSSEN-CILAG - 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003 Issy-les-Moulineaux Cedex 9.
Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.
JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

De nouvelles compréhensions dans les hémopathies malignes B

Le lien crucial entre le microenvironnement tumoral et les voies de signalisation des cellules B

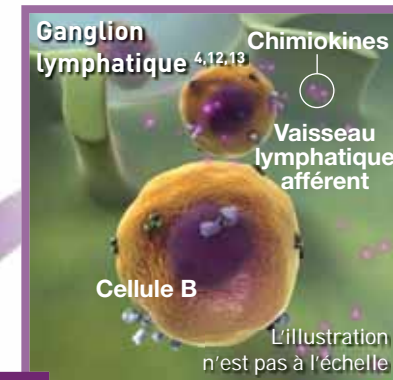
L'évolution des connaissances sur le microenvironnement a permis d'identifier des cibles moléculaires spécifiques impliquées dans le développement des hémopathies malignes B.^{1,2,4}

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Voies de signalisation intracellulaires et hémopathies malignes B*

Dans les hémopathies malignes B, le microenvironnement tumoral est composé de cellules stromales, de facteurs solubles, de cellules T et d'autres cellules du tissu lymphoïde qui régulent en permanence le développement et la prolifération des cellules B^{4,5,10} Comme les cellules B normales, les cellules B tumorales interagissent avec le microenvironnement. Ces interactions jouent un rôle important dans le *homing*, l'adhésion et la migration des cellules B, *via* l'activation de voies de signalisation intracellulaires des cellules B.^{1,3,6}

Certaines molécules de signalisation intracellulaires, comme les kinases Lyn, Syk, PI3K et BTK, sont des éléments clés de ces voies de signalisation.⁵



Homing des cellules B
Les cellules circulant dans le microenvironnement

sécrètent des molécules chemoattractantes qui stimulent le *homing* des cellules B dans les tissus lymphoïdes.^{4,12-14} Ces molécules agissent par l'intermédiaire de voies de signalisation impliquant plusieurs kinases, notamment les kinases Lyn, Syk, PI3K et BTK.²⁻⁵

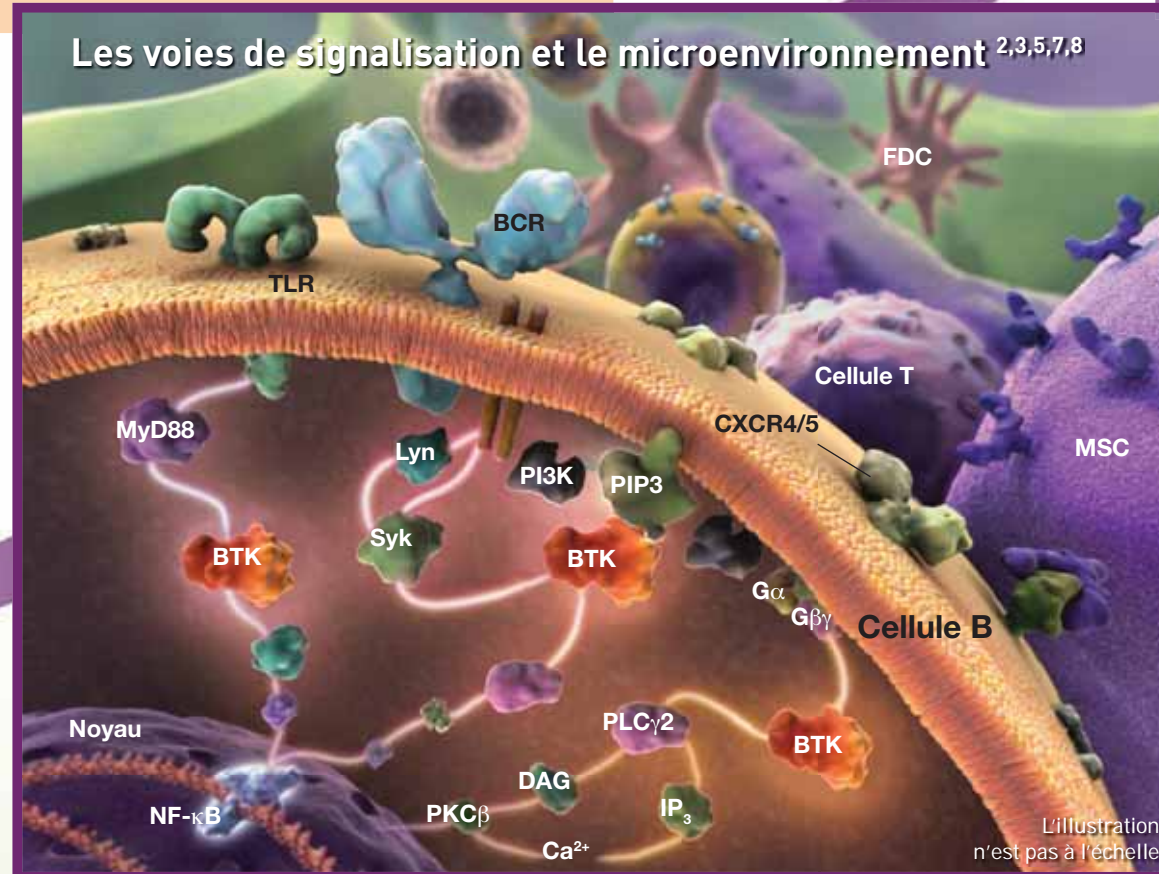
Dans les hémopathies malignes B, les cellules B expriment souvent à leur surface des molécules qui pourraient promouvoir le *homing* vers des environnements propices à la prolifération.

Adhésion et migration des cellules B

Les molécules d'adhésion exprimées par les cellules du microenvironnement des tissus lymphoïdes se lient aux molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules B, leur permettant de migrer à travers le tissu lymphoïde.^{4,14} Ces molécules d'adhésion permettent également de séquestrer les cellules B au sein du microenvironnement lymphoïde, où les cellules B peuvent proliférer.^{4,14,15}

Dans les hémopathies malignes B, l'expression de certaines molécules d'adhésion est dérégulée.¹⁴⁻¹⁶ Cette surexpression, ainsi que la migration accrue des cellules B, pourraient être responsables de la séquestration des cellules dans un environnement propice à la prolifération et favoriser la chimiorésistance.^{14,16,17}

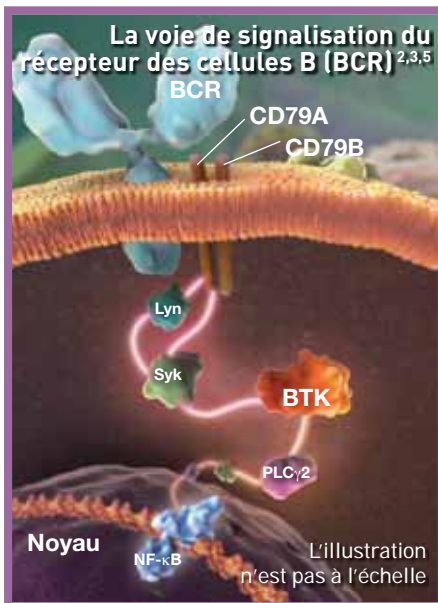
Les voies de signalisation et le microenvironnement^{2,3,5,7,8}



Liste des abréviations :

BCR = Récepteur des Cellules B
BTK = Tyrosine Kinase de Bruton
C-X-C de type 4 / Récepteur aux Chimiokines C-X-C de type 5
DAG = DiAcylGlycérol
FDC = Cellule Dendritique Folliculaire
IP₃ = Inositol triPhosphate
MSC = Cellule Stromale Mésenchymateuse
NFκB = Nuclear Factor kappa lightchain-enhancer of activated B cells

PKCβ = Protéine Kinase C beta
PLCγ2 = PhosphoLipase C gamma 2
PIP3 = Phosphatidylinositol-3,4,5-triPhosphate
PI3K = Phosphatidylinositol 3-Kinase
TLR = Récepteur de Type Toll
VCAM-1 = Molécule-1 d'Adhésion aux Cellules Vasculaires
VLA-4 = Antigène-4 très tardif



Représentation imagée et simplifiée des voies de signalisation.

Signaux de survie

La survie des cellules B non tumorales dépend d'une cascade complexe de voies de signalisation initiée par le récepteur des cellules B (BCR) pour éviter l'apoptose.^{6,9,11} Dans les hémopathies malignes B, les interactions entre le microenvironnement tumoral et les cellules tumorales pourraient activer certaines de ces voies.^{4,9} Cette activation initierait une signalisation en cascade impliquant plusieurs kinases, notamment les kinases Lyn, Syk, PI3K et BTK, et aboutissant à une survie et une prolifération incontrôlées des cellules B tumorales.⁵

*Basé sur des données *in vitro*.

