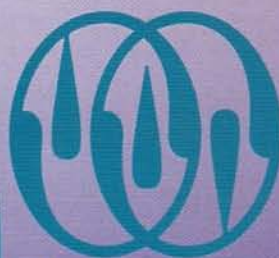


# PKD FRANCE



Revue semestrielle de l'Association Polykystose France

## L'AVIS DES EXPERTS

sur la polykystose p. 3

## LES EVENEMENTS

de l'association p. 14

## TEMOIGNAGES ET INTERVIEWS

p. 20

# Témoignages. et interviews

PROPOS RECUEILLIS PAR JENNIFER PELLE

Le 9 mars 2009

Laurent Meijer est chercheur du CNRS, à la Station Biologique de Roscoff, et Co fondateur avec le Professeur Hervé Galons (Université Paris-Descartes) de ManRos Therapeutics (bientôt deux laboratoires dont l'un à Perharidy à Roscoff et l'autre à Manhattan, New York). Notre Association a envoyé sa collecte de fonds de 20 000 euros en 2008 à ce chercheur.



## JENNIFER PELLÉ :

**Pourriez-vous m'expliquer la fonction des protéines kinases?**

## LAURENT MEIJER :

Les protéines kinases sont une famille de 518 protéines lesquelles contrôlent chez l'homme un événement clé dans la régulation de la plupart des processus

biologiques : la phosphorylation<sup>1</sup> des protéines. Cette phosphorylation implique l'accrochage de phosphate sur la plupart des protéines qui constituent nos cellules, nos organes, notre corps. Les protéines une fois phosphorylées changent de propriétés physico-chimiques. La phosphorylation, catalysée par les protéines kinases, constitue le mécanisme de réaction au cours de laquelle un radical phosphate se fixe sur un composé organique fréquent utilisé par les cellules pour réguler leurs protéines.

## JENNIFER PELLÉ :

**De quelle manière interviennent-elles dans le processus d'évolution des maladies inflammatoires et dégénératives (cancers, maladie d'Alzheimer) mais plus précisément dans la PKD ?**

## LAURENT MEIJER :

Si les phosphorylations jouent un rôle essentiel dans tous les processus physiologiques, en corollaire, on observe des anomalies de phosphorylations et d'activités de certaines protéines kinases dans la plupart des pathologies humaines. C'est le cas des cancers, des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), et également de la PKD. En effet, l'apparition des kystes rénaux implique une augmentation anormale de la division cellulaire et de l'apoptose<sup>2</sup>, deux événements cellulaires hautement régulés par des protéines kinases et donc par phosphorylation.

## JENNIFER PELLÉ :

**Vous êtes un des découvreurs avec d'autres chercheurs d'une molécule appelée la Roscovitine qui agirait comme inhibiteur des protéines kinases. Le Docteur Oxana Ibraghimov de Boston a découvert que la roscovitine avait des résultats prometteurs sur un modèle de souris atteintes de kystes rénaux avec une fonction rénale réduite. Qu'en est-il de l'avancée de la recherche ?**

**Pensez-vous qu'une expérimentation sur l'homme verra le jour dans les années à venir ?**

1. Réaction au cours de laquelle un radical phosphate se fixe sur un composé organique

2. On nomme apoptose (ou mort cellulaire programmée) le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal

# EL INTERVIEWS

## LAURENT MEIJER :

C'est une découverte majeure obtenue grâce à la sagacité et à la patience de cette brillante chercheuse. En effet, il lui a fallu passer des milliers de molécules sur des modèles cellulaires de la PKD avant de trouver la roscovitine, un composé que nous avons mis au point et développé pour ces propriétés anticancéreuses (il faut préciser que la PKD n'est pas du tout un cancer !). Elle a ensuite testé la roscovitine sur un modèle de souris qui développe une PKD très similaire à la PKD humaine. Les résultats obtenus ont été très encourageants. Elle a constaté une réduction importante de la taille et du nombre des kystes, et une fonction rénale améliorée. Comme pour toute nouvelle voie thérapeutique, il faudra encore du temps avant que cette découverte ne voie le jour sur le marché. Cependant, des recherches sur une molécule similaire à la roscovitine se précisent. On peut parler de dérivés de roscovitine de 2ème génération.

Des investigations poussées devront être mise en place pour optimiser les produits. Des recherches sont en cours pour étudier leur métabolisme chez l'animal, le but étant d'optimiser les doses et les voies d'administration et surtout de vérifier que les composés seront de faible toxicité. Nous n'avons pas le droit à l'erreur ! Cette phase d'expérimentation est nécessaire avant de sélectionner le meilleur produit avant de passer à des tests sur l'homme.

D'ailleurs, des recherches identiques à celles faites sur l'animal devront être effectuées sur l'homme (optimisation des doses et des voies d'administration en optant de préférence pour la voie orale, étude très détaillée de toxicité). Ensuite, il sera possible d'entreprendre une évaluation des propriétés du meilleur produit sur la PKD.

Il est important de souligner qu'il faudra définir avec précision ce qui est accepté comme mesure de l'efficacité de la molécule sur la PKD : Diminution du nombre et de la taille des kystes ? Amélioration des fonctions rénales ? Marqueurs sanguins ? Enfin, il est impossible de donner aujourd'hui une échelle de temps à l'avancée de notre travail. Le but de nos recherches est avant tout de rendre les produits les plus efficaces et les moins toxiques possibles, ce qui permettra aux tests d'avancer plus vite.

## JENNIFER PELLÉ :

**Qu'est-ce que la roscovitine ?**

## LAURENT MEIJER :

C'est une petite molécule (son poids relatif (hydrogène = 1) est de 345). Elle inhibe un petit nombre de protéines kinases impliquées dans les cancers, les maladies neurodégénératives, la mort cellulaire, les inflammations, la réplication de certains virus... Beaucoup d'applications thérapeutiques sont possibles.

## JENNIFER PELLÉ :

**Vous partagez votre temps entre votre laboratoire de Roscoff et celui de New-York. Pouvez-vous me parler de votre double vie de chercheur ?**

## LAURENT MEIJER :

Plus précisément, j'ai passé 3 ans à l'Université Rockefeller à New York de 2001 à 2004. Je continuais à diriger mon laboratoire à Roscoff, et faisais l'aller et retour entre la Bretagne et New York toutes les 10 semaines environ.

## JENNIFER PELLÉ :

**Vous rentrez des États-Unis où il me semble vous avez été nommé membre de la commission d'étude des projets de recherche au sein du comité scientifique de la Fondation polykystose américaine. Qu'en est-il ? Cette nomination va t'elle apporter un plus dans l'avancée de vos recherches ? Si oui, de quelle manière ?**

## LAURENT MEIJER :

C'est une situation très intéressante. Tout d'abord, j'ai obtenu un financement de la PKD Foundation, je n'étais donc plus « demandeur de fonds », il me semblait possible et normal de participer à l'évaluation de nouveaux dossiers. Ce qui est intéressant, c'est que cela me donne une vue d'ensemble de l'état d'avancement de la recherche sur la PKD, et des contacts avec qui nous pourrions collaborer pour avancer mieux et plus vite.

>>>

### >> JENNIFER PELLÉ :

**Vous avez également participé à une commission autour des projets de recherche. Comment s'est déroulé cet événement ? Y a-t-il un ou des projets qui ont retenu votre attention ?**

### LAURENT MEIJER :

Jesuis très rassuré sur la qualité de l'évaluation, où seul le projet compte, quel que soit son origine géographique. Les demandes proviennent de tous les continents. C'est la meilleure façon de faire avancer la recherche sur la PKD. Il m'est difficile, vous le comprendrez de dévoiler un projet spécifique. Cependant, ce qui peut et doit être dit, c'est qu'il y a vraiment de l'énergie, de l'enthousiasme, de l'intelligence, de la créativité qui sont mis au service de ces recherches !

Pour reprendre une expression utilisée dans un énorme institut texan consacré au cancer, on a l'impression que l'objectif est : « Making PKD History », faire de la PKD une histoire ancienne ! Nous y arriverons !

### JENNIFER PELLÉ :

**Cela serait intéressant d'informer les jeunes chercheurs désireux de soumettre un dossier à la PKD Foundation. Comment doivent-ils procéder ?**

### LAURENT MEIJER :

Une seule recette : le meilleur dossier scientifique possible ! Et de l'originalité !

### JENNIFER PELLÉ :

**Choisir le projet de recherche sur lequel l'argent collecté par l'association polykystose France sera envoyé (entre 25000 et 30000 dollars) soulève des controverses. Comme vous le savez, deux choix sont possibles :**

- soit l'argent est envoyé à la fondation américaine ou le comité scientifique l'utilise pour soutenir le meilleur projet de recherche à travers le monde.
- soit, l'argent est envoyé à un chercheur choisi au sein du conseil d'administration et du comité scientifique français. Qu'en pensez-vous ? Quel est selon vous le choix le plus judicieux et pourquoi ?

### LAURENT MEIJER :

C'est très simple : si l'objectif est de soutenir la meilleure recherche possible pouvant conduire le plus rapidement possible à un traitement efficace de la PKD, il faut examiner les dossiers au niveau mondial

et financer les dossiers les plus prometteurs quelle que soit la localisation géographique du laboratoire (la localisation n'est qu'un détail sans intérêt !). Comme vous le savez, la PKD, elle, ne connaît pas de frontières. N'en mettons pas dans la lutte contre la PKD !

Regrouper les forces me semble la meilleure stratégie. Ce qui pourrait être demandé à la PKD Foundation, c'est d'intégrer un nombre significatif d'experts européens (ce qui est déjà le cas, mais pourrait encore être renforcé) afin de « mondialiser » le plus possible l'expertise.

L'approche franco-française (l'argent récolté en France est distribué en France) me semble réductrice, car il y a peu de chercheurs en France qui travaillent sur la PKD, et les sommes mises en jeu seront plus faibles. Il me semble qu'il sera difficile de demander à la PKD Foundation de financer des laboratoires français, si nous ne « jouons pas le jeu » de la mise en commun des fonds, et de plus il sera compliqué d'échapper aux autoévaluations qui sont peu favorables à l'émulation et à la qualité.

Les donateurs comprennent parfaitement que l'argent français dépensé dans un laboratoire performant localisé au Japon est mieux investi que dans un laboratoire sélectionné simplement parce qu'il est localisé dans l'hexagone. À l'inverse, des fonds récoltés aux États-Unis sont investis dans la recherche sur la PKD dans de nombreux pays (dont la France) ! Les donateurs, touchés par la PKD, savent que l'important ce n'est pas « où » mais « comment » est dépensé l'argent qu'ils confient aux chercheurs. Ils savent aussi que tout progrès thérapeutique se traduira au niveau mondial.

### JENNIFER PELLÉ :

**L'association polykystose France a fait don à votre laboratoire de 20 000 euros pour la recherche. Que comptez-vous faire de cette collecte de fonds ?**

### LAURENT MEIJER :

Le don de l'association polykystose France sera utilisé dans un seul objectif, celui d'étudier, à partir de reins humains polykystiques, les protéines cibles de la roscovitine. L'idée est d'identifier les protéines rénales avec lesquelles la roscovitine interagit, conduisant à une amélioration de la situation. Si nous y parvenons, cela permettra d'optimiser les analogues de la roscovitine sur une base moléculaire rationnelle, plus précise et plus rapide. ■