



Une vision élargie des modèles explicatifs de la biologie des cancers

Explicative models of cancer biology: an enlarged vision

Jean Bénard¹, Christian-Jacques Larsen²

¹ Biologiste en pathologie moléculaire, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France

<benard@igr.fr>

² Professeur honoraire des Universités

Tirés à part : J. Bénard

Pour citer cet article : Bénard J, Larsen CJ. Une vision élargie des modèles explicatifs de la biologie des cancers. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 697-713.

doi : 10.1684/bdc.2013.1752.

Résumé. La seconde moitié du xx^e siècle a été dominée par la génétique du cancer, qui fournissait des outils conceptuels capables d'expliquer la genèse d'une tumeur et son évolution. D'autres domaines – épigénétique, métabolisme – sont apparus, qui donnent une image infiniment plus complexe de la physiopathologie tumorale. Par ailleurs, la découverte de cellules souches tumorales et l'hétérogénéité intratumorale peuvent expliquer la récurrence des tumeurs. Une difficulté majeure est que chaque tumeur se comporte comme un organe qui évolue en fonction de son microenvironnement. L'intégration de l'ensemble des progrès dans des modèles de plus en plus sophistiqués pourrait ouvrir la voie à de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques et sélectionner des cibles thérapeutiques pertinentes et efficaces. ▲

Abstract. The second half of the 20th century has been dominated by genetic models of tumors that provided conceptual tools explaining tumor genesis and its evolution. Other domains – epigenetics, cell metabolism – appeared that generated a more complex landscape of tumor physiopathology. Moreover, the discovery of tumor stem cells and intratumoral heterogeneity are likely to explain recurrence. A major difficulty is that every tumor behaves as an organ that evolves in function of its microenvironment. By integrating all the new data in more and more sophisticated models, the major goals may emerge from the characterisation of new markers for diagnosis and prognosis and from the selection of pertinent and efficient new therapeutic targets. ▲

Mots clés : génétique, épigénétique, métabolisme énergétique, cellules souches cancéreuses

Key words : genetics, epigenetics, energetic metabolism, cancer stem cells

Introduction

À côté des maladies dégénératives, particulièrement celles du système nerveux, qui dominent le tableau sanitaire de nos sociétés occidentales vieillissantes, le cancer (ou plutôt les cancers) reste encore aujourd'hui l'un des défis les plus complexes proposés à la médecine en termes de compréhension de ces pathologies, de diagnostic et de traitements. Connues depuis l'Antiquité (par exemple, la description des carcinomes par Hippocrate), les tumeurs ont très longtemps été des boîtes noires dont aucune clé explicative ne semblait capable d'ouvrir les portes. Très longtemps, le tableau des tumeurs malignes s'est cantonné à des descriptions certes précises mais butant sur l'absence d'hypothèses testables. Il a fallu attendre le début du xx^e siècle avec les percées conjuguées de la biologie

cellulaire (cultures de cellules *in vitro*, connaissance du cycle cellulaire, apoptose et autophagie, pour ne citer que celles-là) et de la biologie moléculaire (structure de l'ADN, transmission et régulation de l'information génétique) pour voir apparaître les concepts grâce auxquels a pu être appréhendée la notion de transformation cellulaire maligne. Au premier rang de ces derniers, figuraient les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (GST) qui ont donné lieu dans la seconde moitié du xx^e siècle à une extraordinaire floraison de travaux, résumés par la formule fameuse de Michael Bishop à la fin des années 1960 : « le cancer est une maladie des gènes ». Le rôle de ces gènes dévoyés (oncogènes) et inactivés (gènes suppresseurs) dans la formation des tumeurs a été admirablement mis en valeur par l'apparition de nouveaux médicaments permettant de cibler des voies de signalisation perturbées par la pré-

sence d'un oncogène. Pour féconde qu'elle soit, cette formule n'a pas épuisé le sujet. Les 15 dernières années ont été marquées par l'ouverture de nouveaux fronts engendrés par le déchiffrement du génome qui continuent de mettre à jour de nouvelles anomalies génétiques et, surtout, ont révélé le rôle essentiel de l'épigénétique dans les mécanismes régulateurs des grandes fonctions, tant au niveau cellulaire que des tissus de l'organisme tout entier, et ce dans des environnements très variés. Dans le même temps, les progrès de ce qu'il est convenu d'appeler l'ingénierie génétique ont considérablement accru les possibilités expérimentales, qu'il s'agisse des cultures cellulaires que des modèles animaux. Enfin, la mise en évidence dans la majorité des hémopathies malignes et des tumeurs solides de populations de cellules tumorales possédant les propriétés de cellules souches (toti- ou multipotence et capacités d'autorenouvellement) a permis d'y voir la source principale de la récurrence tumorale. Toutes ces pistes sont en perpétuel changement et forment la trame d'un souffle fédérateur qui tend à unir entre eux ces différents domaines pour avancer dans la direction de médicaments nouvelles.

Dans cette revue, nous tentons de définir l'évolution des domaines de recherches qui vont occuper le devant de la scène pendant les années à venir. Nous serons ainsi amenés à faire un retour sur les travaux réalisés *grosso modo* à partir de l'entrée en lice de la biologie moléculaire (autour des années 1950 du siècle dernier), qui a mis en place les bases d'une oncologie moléculaire que l'on peut qualifier de « tout génétique », incluant la découverte des oncogènes et des GST et des voies signalétiques dans lesquelles ils sont impliqués. Cette approche reste féconde avec les technologies de séquençage à haut débit et d'ingénierie génétique. Sachant qu'elle ne suffit pas seule à rendre compte de la complexité spatiotemporelle des tumeurs, nous décrirons le domaine foisonnant de l'épigénétique dont les avancées permanentes renouvellent notre compréhension.

Pour aller plus loin, il faudra aborder d'autres domaines en pleine effervescence :

- celui du métabolisme énergétique, puisque notre vision classique de l'effet Warburg doit être complétée par des travaux récents expliquant comment une tumeur reprogramme les voies de production d'énergie utilisées par les tissus normaux ;
- la compréhension des dialogues sophistiqués que la tumeur établit avec son microenvironnement normal dans une véritable relation de suzerain à vassal. Cet état de dépendance est associé à la prise en compte d'une hétérogénéité intratumorale qui s'installe au fur et à mesure de sa progression ;
- le concept de cellules souches (ou cellules initiatrices) tumorales pour mieux préciser leur signification et leur importance dans la genèse et la récurrence tumorale.

Ce faisant, il n'est évidemment pas question de couvrir de manière exhaustive tous ces champs de la biologie tumorale. Il existe d'excellentes revues pour cela. Plus modestement, l'objectif recherché était de décrire les cheminements tout à la fois spectaculaires mais aussi parfois décevants des recherches axées sur la mise en place de modèles susceptibles d'expliquer la genèse et la progression d'une tumeur, et partant, d'utiliser ces modèles pour offrir des approches thérapeutiques innovantes.

On notera que nous n'avons pas fait référence aux aspects immunologiques, même si de très nombreux résultats s'accumulent pour mieux comprendre comment une tumeur s'affranchit de la surveillance immunitaire, mettre en évidence l'influence que joue le système immunitaire vis-à-vis de la chimiothérapie, et décrire les promesses de traitements personnalisés par des cellules dendritiques « primées » contre la tumeur (ex. : essais de phase 2 et 3 contre les glioblastomes de haut grade). Une autre revue du numéro 100 du *Bulletin de Cancer* aborde ces aspects (S. Chouaib).

Les modèles du « tout génétique »

« Comprendre pour prévenir ou traiter les cancers : seule la recherche fondamentale y parviendra », telle fut la réponse des oncologues à la Déclaration de la guerre au cancer lancée par Richard Nixon, en 1971, en développant les Cancer Centers pour traiter les cancéreux mais surtout en créant les Comprehensive Cancer Centers, dotés d'une recherche puissante.

Fallait-il décrypter le fonctionnement du vivant ! Et, au prix d'un incroyable investissement technologique, la recherche fondamentale a percé beaucoup de mécanismes mis en jeu par la cellule normale et par la tumeur cancéreuse pour se développer. Certes, les stratégies en oncologie se sont montrées bien optimistes dans leur calendrier d'action, la guerre est loin d'être gagnée ! Aujourd'hui bien difficile, en effet, d'attribuer à la relative baisse de mortalité par cancer la part de la prévention et du dépistage pour les cancers les plus fréquents (sein, côlon, poumons, prostate) et celle revenant aux traitements. Les formes localisées, bien contrôlées pour la plupart, guérissent mais pour les formes disséminées d'emblée, l'allongement en survie reste encore très modéré.

Quoi qu'il en soit, la génétique a été le fer de lance de la recherche fondamentale ; elle a initié une dynamique fantastique en biologie moléculaire, en biologie cellulaire et en signalisation. Nous avons appris que le processus mutation-sélection propre à notre évolution est celui qui régit les cancers et que l'instabilité génétique tumorale conduit à une grande hétérogénéité ; également, que les signaux tumoraux qui induisent ou suppriment prolifération, apoptose, différenciation et sénescence miment ceux du développement cellulaire normal. Pour certains cancers, il est possible

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978743>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978743>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)