Voies de réparation de l'ADN et cancers bronchiques non à petites cellules : perspectives cliniques

DNA repair pathways and non-small cell lung cancer: clinical perspectives

Ken André Olaussen, David Planchard, Julien Adam, Jean-Charles Soria
Institut Gustave-Roussy, université Paris-Sud, Inserm U981, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France
<ken.olaussen@igr.fr>

Tirés à part : K.A. Olaussen

Pour citer cet article : Olaussen KA, Planchard D, Adam J, Soria JC. Voies de réparation de l'ADN et cancers bronchiques non à petites cellules : perspectives cliniques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 305-322.
doi : 10.1684/bdc.2011.1327.

Résumé. Les différentes voies de réparation de l'ADN constituent un élément majeur du maintien de l'intégrité cellulaire. Un nombre important de tumeurs se caractérisent par l'altération d'une ou plusieurs de ces voies de réparation de l'ADN, ce qui contribue à l'instabilité génétique de la cellule cancéreuse, véritable acteur de la carcinogenèse. L'altération des voies de réparation de l'ADN pourrait constituer le « talon d'Achille » de certaines cellules tumorales si leur ciblage pharmacologique pouvait être couplé à l'identification clinique des voies altérées. Par exemple, l'inhibition de la protéine de réparation PARP1 de la voie des excisions de base (BER) suffit pour induire la mort cellulaire des cellules cancéreuses qui sont simultanément déficientes pour une autre voie de réparation dite de recombinaison homologue (voie HR) liée à des mutations au sein des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Cette « létalité synthétique » (induction de la mort cellulaire liée à deux événements simultanés, et qui séparément n'aurait pas eu cet effet) est une notion relativement nouvelle en cancérologie et nous abordons ici son application dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ainsi certaines protéines indispensables de chaque voie de réparation de l'ADN peuvent constituer des biomarqueurs pronostiques de survie des patients et/ou être prédictifs de réponse à la chimiothérapie ou la radiothérapie dans le cancer bronchique. En effet, il existe des marqueurs spécifiques de chaque voie de réparation, dont l'évaluation sur des échantillons cliniques pourrait guider des choix thérapeutiques (par exemple, expression de la protéine ERCC1 et réponse au cisplatine). En modulant pharmacologiquement, les voies de réparation de l'ADN, il pourrait devenir possible d'augmenter significativement l'efficacité thérapeutique de certains traitements anticancéreux tels les cytotoxiques interagissant avec l'ADN ou la radiothérapie. Mais avant de pouvoir envisager de telles approches, il est nécessaire

Abstract. The role of DNA repair pathways is to maintain cellular integrity. However, genetic instability is a driving force in the development of tumor cells and many tumors are characterized by the loss of functionality in one or several DNA repair pathways. However, if genetic instability trespasses a certain point, it will induce cell death. Therefore, the dysfunctionality of several DNA repair pathways could represent an Achilles' heel for the tumor, if such pathways could be pharmacologically targeted. For instance, the inhibition of PARP1, a protein in the base excision repair pathway (BER) is sufficient to induce cell death in cancer cells bearing BRCA1 or BRCA2 mutations, which are essential proteins in the homologous recombination repair pathway (HR). This phenomenon called "synthetic lethality" constitutes recent knowledge and we discuss here the possibility that this strategy might be applied to innovative treatment options in lung cancer. Further, several DNA repair proteins could be used in lung cancer as prognostic and/or predictive biomarkers of response to chemotherapy or radiation. Indeed, specific biomarkers of each DNA repair pathway do exist and could guide oncologists in therapeutic decisions (e.g. ERCC1 and cisplatin). Finally, pharmacologic modulation of DNA repair proteins might also be interesting as it might increase therapeutic efficacy of anticancer strategies (DNA-interacting chemotherapy and radiotherapy). Here, we will present the principal DNA repair pathways and associated biomarkers (ERCC1, MSH2, PARP1 and BRCA1/2), and discuss their status in *non-small cell lung cancer* (NSCLC). ▲

d'établir une meilleure caractérisation des altérations de la réparation de l'ADN dans les tumeurs. Dans cette revue, nous présenterons les principales voies de réparation de l'ADN, les biomarqueurs associés à chaque voie (ERCC1, MSH2, PARP1 et BRCA1/2), l'existence ou non d'altérations de telles voies dans les CBNPC, et les applications cliniques potentielles. ▲

Mots clés : Réparation de l'ADN, cancer bronchique, CBNPC, altération des voies de réparation, biomarqueurs, ERCC1, MSH2, BRCA1, BRCA2, PARP, PARP1

Key words: DNA repair, lung cancer, NSCLC, DNA repair pathway deficiency, biomarkers, ERCC1, MSH2, BRCA1 BRCA2, PARP, PARP1

Introduction

Il a été proposé que la plupart de cancers proviennent d'anomalies au sein d'un nombre défini de fonctions cellulaires, comme la réponse aux dommages de l'ADN, la régulation de la division cellulaire et l'apoptose. De même, la résistance à une molécule cytotoxique est souvent multifactorielle. Par exemple, les mécanismes de résistance aux dérivés de platine peuvent inclure à la fois une modification de la concentration intracellulaire de platine, une augmentation de la détoxification, ainsi qu'une augmentation de la capacité à réparer les lésions d'ADN induites [1]. Le rôle des protéines impliquées dans chacune des différentes voies de la réparation de l'ADN semble essentiel dans la chimiosensibilité des cancers bronchiques. Ainsi, l'altération ou le défaut de régulation des protéines de réparation sont apparus comme constituant des marqueurs intéressants de prédiction de l'efficacité de la chimiothérapie, voire comme cible anticancéreuse. À titre d'exemple, les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) opéré et dont les tumeurs sont ERCC1-négatives et/ou MSH2 négatives tirent un bénéfice plus important de la chimiothérapie adjuvante par rapport aux patients ERCC1-positifs [2]. D'autres protéines sont actuellement explorées et devraient à terme pouvoir permettre l'élaboration d'un modèle évaluant l'ensemble des voies de la réparation de l'ADN. L'identification d'anomalies moléculaires des voies de la réparation de l'ADN devrait également permettre de mieux connaître les mécanismes de résistance et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous passerons ici en revue les principales voies de réparation de l'ADN et les biomarqueurs associés à chacune de ces voies. Nous présenterons les altérations connues des voies de réparation dans le CBNPC et les perspectives cliniques envisageables.

Les voies de réparation de l'ADN

Les cellules disposent de six grandes voies de la réparation de l'ADN : appelées *direct repair* ou réparation directe (DR), *nucleotide excision repair* ou réparation par excision de nucléotides (NER), *base excision repair* ou réparation par excision de bases (BER), *mismatch repair* ou réparation des mésappariements (MMR), *homologous repair* ou réparation par recombinaison homologue (HR) et *non-homologous end-joining* ou jointure d'extrémités non-homologues (NHEJ). Chacun des mécanismes de réparation est spécialisé dans la prise en charge d'une ou d'un certain type de lésion de l'ADN, mais dans certains cas une même lésion peut être réparée par différents mécanismes, ce qui permet à la cellule de compenser une éventuelle défaillance de l'un de ces systèmes (*figure 1*). De plus, des études récentes montrent que plusieurs protéines de réparation appartenant à des voies distinctes sont spontanément recrutées au niveau d'une lésion de l'ADN de type « adduit intra-brin » comme celle induite par des analogues du cisplatine [3]. Quelques exemples de protéines de la réparation qui ont une forte affinité pour ce type de lésion sont les protéines RPA1 (de la voie NER), Ku70, Ku80, DNA-PKcs (de la voie NHEJ), MSH2 (de la voie MMR), DNA ligase III, PARP1 (de la voie BER), ainsi que les protéines chromosomiques HMGB1, HMGB2, HMGB3, et UBF1 (*tableau 1*). Cette observation suggère une possible implication de plusieurs voies de la réparation sur une même lésion et tranche avec une vision parfois trop simpliste de la réparation de l'ADN.

La voie DR

La voie de réparation DR est spécialisée dans la réparation des adduits d'alkyles des bases d'ADN tels que les O6-méthylguanines (*figure 2*). La présence d'un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978878>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978878>

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