

Protéomique et cancer du sein : à la recherche de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et théragnostiques

Proteomics and breast cancer: a search for novel diagnostic and theragnostic Biomarkers

Marine Gilabert^{1,2}, Stéphane Audebert², Patrice Viens^{1,3}, Jean-Paul Borg^{2,4}, François Bertucci^{1,3,4},
Anthony Gonçalves^{1,2,4}

¹Institut Paoli-calmettes, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, U891 Inserm, oncologie médicale,
Marseille, France

²Institut Paoli-Calmettes, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, U891 Inserm, Pharmacologie moléculaire,
Marseille, France

<goncalvesa@marseille.fnclcc.fr>

³Université de la Méditerranée, Marseille, France

⁴Institut Paoli-Calmettes, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, U891 Inserm, oncologie moléculaire,
Marseille, France

Article reçu le 17 octobre 2009,
accepté le 1^{er} février 2010

Tirés à part : A. Gonçalves

Résumé. L'un des enjeux majeurs dans la recherche sur le cancer du sein est l'identification de nouveaux biomarqueurs permettant d'améliorer la précocité des diagnostics, d'anticiper l'agressivité de la maladie pour mieux sélectionner les patientes à traiter, mais également de prédire la réponse au traitement et/ou sa toxicité, ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Faisant suite au décryptage du génome humain et aux techniques de transcriptomique, l'étude du protéome, ou répertoire des protéines exprimées dans un échantillon biologique, a récemment fait irruption dans le champ des stratégies d'étude biologique des cancers et de leur décryptage moléculaire. Les approches protéomiques, basées sur des techniques de type *arrays* (*tissue microarrays*, *antibody arrays* ou *reverse phase protein microarrays* par exemple) ou sur les technologies de spectrométrie de masse, malgré leurs limites actuelles, laissent envisager des progrès futurs considérables pour une meilleure connaissance moléculaire des cancers du sein et pour l'identification de biomarqueurs diagnostiques ou théragnostiques, à partir d'échantillons biologiques, qu'il s'agisse des tissus ou des fluides biologiques. Nous présentons dans cette revue les différentes techniques de protéomique appliquées aux échantillons cliniques de cancer du sein, ainsi que les résultats les plus importants obtenus récemment. ▲

Mots clés : cancer du sein, protéomique, SELDI, spectrométrie de masse, théragnostique, TMA

Abstract. A major challenge of breast cancer research is the identification of accurate biomarkers that improve screening, early diagnosis, prediction of aggressiveness and prediction of therapeutic response or toxicity as well as the identification of novel molecular therapeutic targets. Following the sequencing of the human genome and pioneer developments of transcriptomics, analysis of the proteome (the repertoire of proteins expressed in a biological samples) was recently introduced as a promising tool in the study of biology of human cancers. In spite of their current limitations, proteomics, either array-based (such as tissue microarrays, antibody arrays or reverse phase protein microarrays) or mass spectrometry-based, make possible to envision major improvements in the molecular knowledge of breast cancer and for the identification of tissue-based or circulating diagnostic and theragnostic biomarkers relevant to this disease. The current techniques applied to clinical samples of breast cancer and the most important results obtained are summarized in this review. ▲

Key words: breast cancer, proteomics, SELDI, mass spectrometry-based, theragnostic, TMA

Introduction

Au niveau biologique, le cancer du sein est une pathologie complexe caractérisée par l'accumulation de nombreuses altérations moléculaires engendrant une prolifération cellulaire incontrôlée, une instabilité génétique et l'acquisition d'un phénotype de plus en plus invasif et résistant aux traitements. Cette complexité tumorale ainsi que l'hétérogénéité globale des cellules malignes, créent des sous-groupes moléculaires distincts de tumeurs, entraînant des phénotypes cliniques différents et par conséquent des pronostics différents.

À l'heure actuelle, l'un des objectifs majeur en oncologie médicale est de s'éloigner d'une prise en charge et de décisions fondées sur des données de population, pour se rapprocher d'une médecine personnalisée (« traitement à la carte »). C'est ainsi que les caractéristiques moléculaires et physiopathologiques d'un individu et de sa tumeur doivent être pris en compte de façon concomitante pour pouvoir adapter des thérapies spécifiques aux différents profils individuels. Un autre objectif majeur est d'introduire progressivement des thérapies ciblées visant spécifiquement les cellules cancéreuses. Les efforts futurs devraient donc s'attacher à caractériser toute l'hétérogénéité d'un cancer présent chez un individu en utilisant de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques. Un outil thérapeutique se définit comme un critère diagnostique permettant de mieux guider le traitement, par exemple en prédisant l'évolution ou l'agressivité d'une maladie et/ou la nature de la réponse thérapeutique, c'est-à-dire l'efficacité du traitement et/ou sa toxicité.

Aujourd'hui, les techniques de biologie moléculaire de haut débit permettent aux investigateurs d'interroger le génome, le transcriptome ou le protéome des cellules cancéreuses. Les applications cliniques potentielles sont importantes, celles-ci étant basées sur l'utilisation combinée de plusieurs marqueurs moléculaires, ou « signature moléculaire », manifestement plus sensible et plus spécifique en terme de prédiction qu'un seul marqueur moléculaire. Cette méthode d'analyse combinée de différents marqueurs moléculaires, géniques, transcriptomiques ou protéiques pourrait permettre tout d'abord une meilleure sélection des patients à traiter, mais surtout une analyse plus fine du diagnostic, du

pronostic, et de la prédiction de la réponse thérapeutique, ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Au sein des stratégies en « omique », la protéomique représente une des dernières technologies dont le développement est croissant. En effet, parallèlement aux études ayant pour but d'identifier les modifications transcriptionnelles, les approches protéomiques permettent d'évaluer l'expression des gènes par l'analyse comparative des différentes protéines présentes dans un tissu sain et/ou pathologique. Elles offrent l'opportunité de mieux comprendre la grande complexité du protéome tumoral, en complétant les études réalisées en génomique, l'ARNm et les transcrits n'étant pas toujours parfaitement corrélés à l'expression protéique [1-4]. La complexité de l'étude du protéome est sous-tendue par la présence de modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles comme les phosphorylations, acétylations, glycosylations ou clivages protéiques [5], non détectables au niveau ARNm mais jouant un rôle déterminant dans la fonctionnalité protéique. Enfin, les protéines représentent des cibles thérapeutiques pertinentes et plus accessibles que les acides nucléiques.

Les techniques de protéomique doivent être distinguées entre elles en fonction de l'utilisation ou non de la spectrométrie de masse (SM) (tableau 1). Les approches sans spectrométrie de masse correspondent aux approches en *microarrays*. Ces approches nécessitent une hypothèse « a priori » et donc une sélection préalable des protéines à tester. À l'inverse, les approches utilisant la SM sont « sans a priori », c'est-à-dire qu'elles ne présupposent pas une connaissance biologique initiale, permettant ainsi l'observation et la quantification d'un large nombre de protéines ou de peptides initialement inconnus, parmi lesquels peuvent être mis en évidence de nouveaux biomarqueurs protéiques pertinents pour un phénotype tumoral donné. Les 2 approches ont en commun la possibilité de développer des « signatures multiprotéiques ». Dans cet article, nous passerons en revue les différentes méthodes de protéomique appliquées à des échantillons cliniques de cancer du sein, à visée diagnostique et pronostique. Ces études concernent des tissus tumoraux mais aussi des fluides biologiques incluant sérum, plasma, liquides d'aspiration mammaire ou lavages ducto-alvéolaires.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979386>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979386>

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