

Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs
Cancer: recent evidence, innovative strategies, future promises
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés

Analyse moléculaire à grande échelle des cancers : prédiction pronostique et cibles moléculaires

François Bertucci

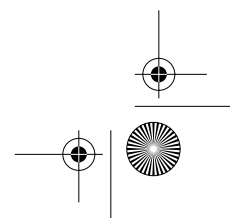
*Département d'oncologie médicale, département d'oncologie moléculaire,
Institut Paoli-Calmettes, Marseille*

Les enjeux actuels de la recherche contre le cancer sont multiples pour améliorer la prise en charge des patients :

- approfondir notre compréhension de l'oncogénèse, qui reste relativement limitée par rapport à la complexité du processus ;
- mieux appréhender l'hétérogénéité de la maladie, mal reflétée par les paramètres histocliniques actuels, empêchant l'utilisation de la stratégie diagnostique ou thérapeutique la plus appropriée ;
- développer de nouvelles armes thérapeutiques plus spécifiques, actives sur les cellules tumorales et épargnant les cellules saines.

Face à ces objectifs, une caractérisation moléculaire approfondie des tumeurs est indispensable. La conception de la cancérogenèse est issue des travaux des trente dernières années. L'accumulation et la combinaison de nombreuses altérations touchant les gènes cellulaires critiques entraînent l'apparition de la tumeur et l'acquisition d'un phénotype de plus en plus agressif et résistant. Les nombreuses études réalisées à l'aide des outils classiques de la biologie ont permis d'améliorer la compréhension de la maladie, mais celle-ci et, plus encore, les retombées cliniques et bénéfiques pour les patients restent limitées. Ceci est en grande partie lié au caractère réductionniste et ponctuel des analyses qui, jusqu'à présent, se focalisaient sur un ou quelques gènes à la fois, ignorant la nature complexe et combinatoire de la maladie au niveau moléculaire.

Cette nécessité d'une compréhension de la maladie dans sa globalité se heurtait jusqu'à présent à des contraintes techniques, donnant peu d'informations par rapport à la complexité du processus étudié (plus de 35 000 gènes, plusieurs centaines de milliers de protéines différentes). Aujourd'hui, la recherche biomédicale connaît une véritable mutation, fruit de deux facteurs : les avancées croissantes produites par les projets de séquençage du génome humain et d'autres



François Bertucci

espèces et l'essor de nouvelles technologies capables de les exploiter. Ces techniques permettent pour la première fois d'analyser l'activité de plusieurs milliers de molécules (ADN, ARN ou protéines) simultanément dans un échantillon en une expérience.

Pour des raisons essentiellement techniques, ce typage à grande échelle s'est surtout focalisé sur l'étude de l'expression des gènes au niveau de l'ARN (transcriptome) par la technique des puces à ADN. L'approche, basée sur le principe de l'hybridation des acides nucléiques, permet de mesurer simultanément et de façon quantitative le niveau d'expression – au niveau de l'ARN – de plusieurs milliers de gènes dans un échantillon, en dressant ainsi un véritable portrait moléculaire [1]. Celui-ci est ensuite confronté, à l'aide d'outils d'analyse bio-informatique puissants, au portrait d'autres échantillons afin d'identifier les gènes différemment exprimés dans un cas ou dans l'autre. Les champs d'applications sont nombreux dans les domaines fondamental, pharmaceutique et clinique de l'oncologie [2].

RECHERCHE FONDAMENTALE

En recherche fondamentale, un objectif est d'élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans l'initiation, la progression, la sensibilité des cancers aux traitements en comparant des échantillons cellulaires ou tissulaires tumoraux représentant ces différents états. La technologie permet également de mieux caractériser des gènes impliqués dans l'oncogenèse. C'est le cas par exemple de l'aide à « l'annotation fonctionnelle », puisqu'il est montré que des gènes présentant des variations d'expression similaires peuvent coder des protéines ayant des fonctions communes [3, 4]. Cette approche permet aussi de mieux comprendre des mécanismes de régulation transcriptionnelle au niveau de l'ADN. Il a été montré que la coexpression de gènes se faisait par l'intermédiaire de séquences cibles identiques pour des facteurs de transcription situées dans leur promoteur. Une autre application concerne la caractérisation des voies de régulation. Par exemple, on peut analyser des cinétiques de réponse de lignées soumises à différents effecteurs ou des modèles cellulaires transfectés pour mettre en évidence les vagues successives de gènes activés ou réprimés sur la voie ciblée, mais aussi sur d'autres voies corégulées [5, 6].

RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

En recherche pharmaceutique, une application prometteuse réside dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Les médicaments actuels (toutes disciplines médicales confondues) ciblent relativement peu de molécules (environ 500) par rapport aux centaines de milliers de protéines codées par nos gènes. L'évolution actuelle de la génomique va permettre à l'industrie d'accélérer – et donc de rentabiliser – l'identification de nouvelles cibles et le développement de drogues



Typage moléculaire des cancers

plus spécifiques (*mechanism-based drugs*). Ceci explique l'engouement et les forts investissements des sociétés pharmaceutiques dans les études d'expression à grande échelle. On peut par exemple identifier, parmi plusieurs milliers de gènes, ceux qui sont différentiellement exprimés entre tissu sain et tissu malade et éventuellement impliqués dans le développement de la maladie. L'établissement des profils d'expression dans des modèles animaux (souris normales, transgéniques, *knock-out*) peut ensuite éclairer le rôle de ces gènes d'intérêt et permettre d'affiner le choix des cibles pour n'en retenir que quelques dizaines qui seront testées par les moyens conventionnels. Les puces sont aussi utiles pour analyser le mécanisme d'action des drogues et identifier des cibles secondaires [7]. Enfin, elles peuvent aussi jouer un rôle plus indirect dans le domaine pharmaceutique en offrant la possibilité, lors des essais cliniques, de classer les patients en groupes plus homogènes, permettant d'améliorer la précision et l'interprétation des résultats.

CLINIQUE

En clinique, la technologie ouvre la possibilité de caractériser des tissus malades non plus seulement par leur apparence histologique au microscope, mais aussi par la définition du niveau d'expression de centaines ou milliers de gènes potentiellement impliqués dans le processus pathologique. Outre une caractérisation des mécanismes moléculaires des maladies, on peut espérer définir de nouvelles sous-classes de pathologies non reconnues par les facteurs histocliniques conventionnels, identifier de nouveaux marqueurs de susceptibilité aux maladies, de nouveaux marqueurs diagnostiques ou pronostiques ou prédictifs de réponse au traitement. Par exemple, de nouvelles classes pronostiques de cancer du sein, non identifiables par les moyens conventionnels, ont été définies dans le cadre d'études rétrospectives sur la base de l'expression combinée de quelques dizaines de gènes (« signatures moléculaires »). Ces études concernaient essentiellement des formes localisées de la maladie, les plus fréquentes, mais aussi des formes localement avancées [8–13]. Nous avons identifié dans le cancer du sein localisé un jeu de 40 gènes dont l'expression combinée permet de séparer les tumeurs en trois classes équilibrées sur les facteurs pronostiques histocliniques classiques, mais présentant une survie globale ou sans métastase différente après chimiothérapie adjuvante [8, 10]. Des résultats similaires ont été publiés dans la plupart des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

Avant toute application clinique, ces résultats devront être validés dans des études intégrant plusieurs centaines d'échantillons, et confrontés dans un but d'optimisation aux résultats des autres analyses moléculaires à grande échelle aujourd'hui réalisables aux niveaux de l'ADN et des protéines notamment. Ces avancées devraient permettre non seulement d'orienter les patientes vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée (« traitement à la carte »), mais également stimuler, à partir



François Bertucci

de l'identification des gènes cibles dérégulés, le développement de nouvelles thérapies plus spécifiques, offrant des alternatives aux traitements actuels. Ces puces à ADN marquent donc certainement un tournant dans l'approche du cancer. Même si de nombreux challenges demeurent, le potentiel est énorme pour optimiser la prise en charge des patients.

Références

- 1 The Chipping Forecast. *Nat Genet* 1999 ; 21 Suppl : 1-60.
- 2 Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C, Viens P, Jordan BR, Birnbaum D. Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays : how far from the clinic ? *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 674-682.
- 3 Spellman PT, Sherlock G, Zhang MQ, Iyer VR, Anders K, Eisen MB, et al. Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by microarray hybridization. *Mol Biol Cell* 1998 ; 9 : 3273-3297.
- 4 Cho RJ, Campbell MJ, Winzeler EA, Steinmetz L, Conway A, Wodicka L, et al. A genome-wide transcriptional analysis of the mitotic cell cycle. *Mol Cell* 1998 ; 2 : 65-73.
- 5 Liu TX, Zhang JW, Tao J, Zhang RB, Zhang QH, Zhao CJ, et al. Gene expression networks underlying retinoic acid-induced differentiation of acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 2000 ; 96 : 1496-1504.
- 6 Coller HA, Grandori C, Tamayo P, Colbert T, Lander ES, Eisenman RN, et al. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 3260-3265.
- 7 Marton MJ, DeRisi JL, Bennett HA, Iyer VR, Meyer MR, Roberts CJ, et al. Drug target validation and identification of secondary drug target effects using DNA microarrays. *Nat Med* 1998 ; 4 : 1293-1301.
- 8 Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, Granjeaud S, Adelaide J, Tagett R, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 2981-2991.
- 9 Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 10869-10874.
- 10 Bertucci F, Nasser V, Granjeaud S, Eisinger F, Adelaide J, Tagett R, et al. Gene expression profiles of poor-prognosis primary breast cancer correlate with survival. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 863-872.
- 11 van't Veer LJ, Dai H, van De Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002 ; 415 : 530-536.
- 12 van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1999-2009.
- 13 Ahr A, Karn T, Solbach C, Seiter T, Strebhardt K, Holtrich U, et al. Identification of high risk breast-cancer patients by gene expression profiling. *Lancet* 2002 ; 359 : 131-132.