



Oncologie

Oncogenèse et progression des cancers

Bases biologiques de la cancérologie

Jacques Robert

 *Lavoisier*
Médecine
SCIENCES

Oncogenèse et progression des cancers

Bases biologiques de la cancérologie

Dans la collection « Oncologie »

Immunité anti-tumorale, par K. Leroy et D. Damotte

Pharmacologie des cancers, par J. Robert

Signalisation cellulaire et cancer, par J. Robert

Annoncer le cancer : entre humanité et sciences médicales, par R. Seizeur et G. Rolland-Lozachmeur

Endoscopie et cancérologie digestive, par T. Lecomte et Ch. Cellier

Dans la collection « Oncologie pratique »

Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce, par M. Espié

Les cancers ovariens, par J.-P. Guastalla et I. Ray-Coquard

La cancérologie au quotidien. Médecine et patients alliés face aux cancers, par B. Hoerni et P. Soubeyran

Oncologie thoracique, par J.-F. Morère et V. Westeel

Les cancers digestifs du sujet âgé, par J.-F. Morère, M. Rainfray et E. Mitry

Aider à vivre après un cancer, par L. Zelek et N. Zernik

Thérapeutiques anti-angiogéniques en cancérologie, par S. Faivre et E. Raymond

Les thérapies ciblées, par G. Guetz et J.-Y. Blay

Le cancer du sein, par J.-F. Morère, F. Penault-Llorca, M.-S. Aapro et R. Salmon

Le cancer du rein, par S. Culine et J.-J. Patard

Cancer du sujet âgé, par J.-F. Morère et M. Rainfray

Les cancers digestifs, par P. Rougier, E. Mitry, S. Dominguez et J. Taïeb

Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire, J.-L. Moretti, P. Weinmann, F. Tamgac et P. Rigo

Dans d'autres collections

Traité de cancérologie digestive, par S. Manfredi

Pour plus d'informations sur nos publications :



newsletters.lavoisier.fr/9782257207548

Oncologie

Oncogenèse et progression des cancers

Bases biologiques de la cancérologie

Jacques Robert

L*avoisier*
Médecine
SCIENCES

editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Jean-Marc Bocabeille

Édition : Brigitte Peyrot

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

© 2020, Lavoisier, Paris
ISBN : 978-2-257-20754-8

*Tant qu'on n'a pas résolu le problème du cancer,
il n'y a pas assez de biologistes par le monde.*

Jean Rostand

Sommaire

Sommaire	VII
Avant-propos	XI

INTRODUCTION GÉNÉRALE

CHAPITRE 1 Vue d'ensemble de l'oncogenèse et de la progression des cancers	3
Cinq définitions des cancers	3
Mécanismes de l'oncogenèse et de la progression des cancers	6
Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	12
Signification des mutations présentes dans les cancers	17
Régulation de l'expression des gènes	24

PARTIE 1 ALTÉRATIONS GÉNOMIQUES ET ÉPIGÉNOMIQUES DES CELLULES CANCÉREUSES

CHAPITRE 2 Voies ubiquitaires de prolifération cellulaire	31
Introduction	31
Récepteurs à activité tyrosine kinase	32
Voie des MAP kinases	44
Voie de la PI3 kinase	51
CHAPITRE 3 Voies de prolifération spécialisées	61
Introduction	61
Voie des cytokines	61
Voies impliquant des <i>G-protein-coupled receptors</i> (GPCR)	68
Voie Hippo ou YAP/TAZ	72
Voies purinergiques	75
Voie Wnt- β -caténine	76
Voie Notch	79
Voie Hedgehog	82
Voies conduisant au NF κ B	83
Récepteurs nucléaires	86

CHAPITRE 4 Multiplication et mort cellulaires	95
Introduction	95
Contrôle du cycle cellulaire	95
Contrôle de l'apoptose	106
CHAPITRE 5 Adhésion et motilité	118
Introduction	118
Adhésion cellulaire	119
Motilité cellulaire	122
CHAPITRE 6 Voies de la migration cellulaire	131
Introduction	131
Voie des chimiokines	131
Voie des intégrines	133
Voie des sémaphorines	135
Voie du <i>transforming growth factor beta</i> (TGF β)	137
Voies des éphrines	139
CHAPITRE 7 Régulations transcriptionnelles	143
Introduction	143
Méthylation de l'ADN	144
Modifications post-traductionnelles des histones	146
Remodelage de la chromatine	153
Épissage alternatif	154
Facteurs de transcription	156
Micro-ARN	169
Longs ARN non codants	172
CHAPITRE 8 Métabolisme et régulations intracytoplasmiques	178
Introduction	178
Métabolisme	178
Biosynthèse des protéines	181
Stress du réticulum endoplasmique	185
Autophagie	187
Ubiquitinylation des protéines et protéasome	189

PARTIE 2 DE LA CELLULE CANCÉREUSE AU CANCER

CHAPITRE 9 Instabilité génomique	199
Introduction	199
Lésions de l'ADN et mécanismes de réparation	200
Méthylation des bases et réparation directe	200
Erreurs répliquatives et réparation des mésappariements	201
Processus oxydatifs endogènes et réparation par excision de base	204
Coupures simple-brin et réparation par excision de nucléotides	205
Coupures double-brin et réparation par recombinaison de l'ADN	207
Tolérance vis-à-vis des lésions de l'ADN	209

CHAPITRE 10 Immortalité des lignées cellulaires	213
Introduction	213
Télomères	214
Télomérase	215
Mécanisme alternatif d'allongement des télomères (ALT)	217
CHAPITRE 11 Dissémination métastatique	220
Introduction	220
Physiopathologie de la métastase	220
Génome et épigénome de la métastase	223
Transition épithélio-mésenchymateuse	227
Colonisation des organes cibles	230
CHAPITRE 12 Angiogenèse	235
Introduction	235
Étapes de l'angiogenèse	235
Mise en jeu de l'hypoxie	237
Signalisation de l'angiogenèse	239
CHAPITRE 13 Surveillance immunitaire des cancers	243
Introduction	243
Immunité innée	243
Immunité adaptative	248

PARTIE 3

ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES RENCONTRÉES DANS LES PRINCIPAUX CANCERS

CHAPITRE 14 Cancers épithéliaux	265
Introduction	265
Cancers du sein	265
Cancers de la prostate	273
Cancers des voies aérodigestives supérieures	279
Cancers de l'œsophage	282
Cancers de l'estomac	283
Cancers colorectaux	284
Cancers du pancréas	289
Hépatocarcinomes	291
Cancers du rein	292
Cancers de la vessie et des voies urinaires	293
Cancers de l'ovaire	294
Cancers du col de l'utérus	296
Cancers de l'endomètre	297
Cancers testiculaires	298
Cancers de la peau (hors mélanomes)	299
Cancers de la thyroïde	300

CHAPITRE 15 Cancers non épithéliaux	305
Introduction	305
Glioblastomes	305
Sarcomes des tissus mous	308
Mélanomes cutanés	310
Leucémies	313
Lymphomes malins	315
Cancers de l'enfant	317
Appendice – Répertoire des gènes de cancer	323
Index	341

Avant-propos

Dès la publication de *Signalisation cellulaire et cancer*, il y a une dizaine d'années, j'avais l'intention de compléter cet ouvrage par un deuxième volet présentant les mécanismes de l'oncogenèse et ceux de la progression métastatique des cancers. Le temps a passé, j'ai été pris par bien des obligations professionnelles et par la rédaction de *Pharmacologie des cancers*, mais je n'ai pas abandonné ce projet, qui a mûri et que je suis heureux de livrer aux étudiants, aux oncologues, à tous les biologistes et praticiens travaillant dans le domaine de la cancérologie, ou simplement s'intéressant au cancer. « Empereur de toutes les maladies », selon la formule de S. Mukhrjee⁽¹⁾, le cancer constitue certainement l'un des plus grands défis posés à l'homme de science. Il a suffi de décider d'envoyer un homme dans la lune, il y a plus de cinquante ans, pour y parvenir en injectant les fonds nécessaires. Mais il n'a pas suffi de décider d'injecter les fonds du *Nixon Act* en 1971 pour parvenir à éradiquer le cancer en quinze ans, comme cela avait été anticipé. Le *Plan Cancer* français, en 2003, était beaucoup plus réaliste : il ne se fixait pas de délai ni d'objectif global et définitif, mais simplement une série d'objectifs qualitatifs de prévention, de dépistage, de prise en charge des patients, de progrès thérapeutiques, d'égalité des chances devant la maladie. La plupart ont été tenus. On a vu, depuis, des entrepreneurs multimilliardaires lancer des projets qu'ils entendent assumer eux-mêmes, mais qui ne font que révéler leur profonde ignorance de ce qu'est la recherche, de ce qu'est le cancer.

Le premier acte à accomplir est celui de comprendre les mécanismes concourant à la formation et à la progression d'un cancer. Nous disposons d'un modèle explicatif global très performant, reposant sur les altérations moléculaires du génome, que certains chercheurs, jeunes et naïfs, s'imaginent capables de remettre en cause périodiquement. Que diable ! Nous aurions donc en France des Bishop, des Varmus, des Weinberg, des Vogelstein encore inconnus qui auraient trouvé, de la force de leurs petits neurones musclés, des voies nouvelles à explorer, des mécanismes originaux auxquels personne n'avait pensé avant eux, des propositions d'approches thérapeutiques innovantes laissées dans l'ombre ? Il n'en est rien... Les « théories générales » que nous proposent ces apprentis, ou bien s'effondrent vite, ou bien n'ont rien de général, ou encore s'inscrivent dans le courant dominant de recherche sans qu'ils en soient conscients. Les « sciences du cancer » (nous n'avons malheureusement pas de terme général commode, comme les neurosciences, pour désigner l'ensemble des disciplines gravitant autour du cancer) rassemblent un aréopage de chercheurs assez fabuleux.

(1) Mukherjee S. *The Emperor of all Maladies. A Biography of Cancer*. Scribner, New York, 2010.

Je m'extasie, en préparant des « brèves » pour diverses revues, de la qualité – et de la quantité – des recherches performantes : développement des outils, profondeur des analyses, imagination pour concevoir des modèles ; je ne suis pas envieux, je suis admiratif et j'aime à faire connaître à tous les progrès réalisés pas à pas, avec modestie mais détermination, permettant de toujours mieux comprendre les cancers.

La génomique constitue un des piliers des sciences du cancer. Jacques Monod avait prédit qu'avec plus de trois milliards de paires de bases, nous ne parviendrions jamais à connaître la séquence de l'ADN d'un organisme humain ; nous y sommes pourtant parvenus, avant même de disposer de cette technique extraordinaire qu'est le séquençage massif parallèle couramment appelé NGS (*next generation sequencing*). Nous savons, et il n'y a pas de doute sur ce point, que les cancers résultent de l'accumulation d'altérations du génome (mutations, variations du nombre de copies des gènes, réarrangements simples ou complexes). Comment naissent ces altérations (c'est-à-dire quel est le premier événement qui conduira au cancer) est un problème qui n'est que partiellement résolu et qui est encore sujet à controverses et discussions. Comment les cellules acquièrent ensuite ces propriétés de dissémination qui en font toute la malignité est également mal compris : il y a devant nous une « marge de progression » impressionnante et, plus que jamais, nous avons besoin de chercheurs pour la combler.

Cet ouvrage se veut didactique et seulement didactique ; je n'ai pas de théorie générale à proposer, pas de vision révolutionnaire de la biologie des cancers, pas d'ouverture thérapeutique originale à promouvoir. Je dis les faits tels qu'ils sont présentés dans une littérature pléthorique mais inégale, ce qui ne veut pas dire que je n'ai pas d'opinion sur telle ou telle controverse, que je n'ai pas mon mot à dire quand je trouve qu'un auteur simplifie un peu trop les choses ou s'égare dans ses conclusions, que je ne suis pas capable de m'éloigner du courant dominant quand je pense autrement. J'essaie, une fois juché sur les épaules des géants, de voir un peu plus loin qu'eux, de discerner ce qu'ils n'ont pas toujours vu avec précision. Un de mes choix est celui de distinguer la cellule cancéreuse du cancer constitué ; c'est la raison pour laquelle j'ai séparé la présentation de la première de celle du second. Après une introduction générale regroupant dans un seul chapitre toute une série de définitions et de concepts qui sont indispensables pour la compréhension de la biologie des cancers, la première partie est dédiée aux altérations génomiques et épigénomiques de la cellule cancéreuse⁽²⁾ ; la deuxième est consacrée à tous les obstacles que rencontre la cellule cancéreuse pour former un cancer, et à la façon dont elle les surmonte – ou pas ; et la troisième regroupe les caractéristiques moléculaires de chaque type de cancer.

Pour évoquer les altérations moléculaires des cancers dans la première partie, j'ai suivi à peu près le plan de l'ouvrage *Signalisation cellulaire et*

(2) J'utilise plus volontiers le vocable « génomique » que le vocable « génétique » que je préfère réserver à la transmission héréditaire des gènes et non à leur présence dans la cellule.

cancer afin de ne pas égarer le lecteur, mais je n'ai pas repris les schémas élaborés que j'avais conçus pour cet ouvrage : les voies diverses sont très simplement figurées par des rectangles représentant des protéines, reliées par divers types de traits. La couleur rouge indique la possibilité d'un gain de fonction dans les cancers : mutations activatrices, amplifications, translocations, régulation positive de l'expression ; les oncoprotéines sont en rouge vif et les protéines non altérées sur le plan génomique en rouge pâle. La couleur bleue indique la possibilité d'une perte de fonction dans les cancers : mutations invalidantes, délétions, régulation négative de l'expression ; les suppresseurs de tumeurs sont en bleu foncé et les protéines non altérées sur le plan génomique en bleu pâle. Les traits terminés par une flèche ont plusieurs sens selon les cas ; ils indiquent tantôt une activation, une stimulation, ou que telle protéine favorise l'activité ou l'expression de telle autre. Les traits terminés par une barre indiquent une inhibition, une régulation négative, ou le fait que telle protéine s'oppose à l'activité ou à l'expression de telle autre.

Il est nécessaire que le lecteur, en abordant la troisième partie, soit au fait des informations données dans la première car, en recensant les altérations génomiques présentes dans les différents types de cancers, je ne suis pas revenu sur les mécanismes selon lesquels ces altérations sont oncogéniques, ni sur les voies de signalisation ou de contrôle dans lesquelles interviennent les gènes porteurs de ces altérations. Ce n'est que dans le cas où un gène, un mécanisme, une voie n'a pas été décrit(e) dans la première ou la deuxième partie que je donne brièvement dans la troisième une indication relative à son rôle, permettant de comprendre comment ce gène, ce mécanisme ou cette voie sont potentiellement oncogéniques dans tel ou tel cancer particulier.

J'ai suivi pour les gènes les règles de la nomenclature officielle (*human gene ontology*, HUGO), en capitales italiques, sans traits d'union ni lettres grecques. Mais j'ai suivi l'usage le plus courant pour la désignation des protéines, que j'ai toutefois nommées systématiquement en capitales romaines, sauf quand l'usage différait (mTOR) ou que leur nom était vraiment trop long (β -caténine, E-cadhérine). J'ai évité les anglicismes de la syntaxe, mais en ce qui concerne le vocabulaire, je n'ai pas éliminé tout mot anglais, que j'ai mis dès lors en italiques : « mutation *driver* » ou « *passenger* » par exemple, car si « mutation pilote » est acceptable, « mutation passagère » ne l'est pas, afin qu'on ne la considère jamais comme transitoire, le deuxième sens du mot « passager ». Nous sommes trop dépendants du vocabulaire de la science anglo-saxonne pour nous priver de son langage et forger des néologismes complexes et inusités dans les laboratoires. J'en ai toutefois créé quelques-uns que j'ai jugés indispensables : le terme d'invasivité, par exemple, m'a paru utile et bien formé mais je ne l'ai pas trouvé dans les dictionnaires.

En ce qui concerne la bibliographie, je l'ai délibérément limitée aux revues générales, sauf en ce qui concerne le chapitre 1 : il est impossible de citer les travaux originaux dans un ouvrage didactique aussi général. À l'époque

où PubMed est d'accès libre et gratuit, des milliers de revues générales sur les processus impliqués dans l'oncogénèse et la progression des cancers sont identifiables, mais une bibliographie n'a de valeur que si elle apporte un complément utile au lecteur, elle n'est pas faite pour étaler ses connaissances. J'ai donc sélectionné les revues que je jugeais les mieux faites, les plus claires, les plus récentes, les plus accessibles, en privilégiant celles qui sont d'accès libre (*free PMC article* sur PubMed). Ce n'est pas toujours possible, les grands éditeurs (Nature Springer, Elsevier, etc.) ne mettant pas à la disposition de la communauté scientifique la totalité de leurs collections. Mais, pour tout lecteur affilié à une université ou à une unité INSERM ou CNRS, ces journaux sont accessibles *via* des codes d'identification. Certains éditeurs, en revanche, ne permettent pas d'accéder à leurs collections librement ou *via* un organisme public : je n'ai pas utilisé les revues publiées dans ces journaux.

J'ai choisi, pour cet ouvrage, de subdiviser la bibliographie, regroupée en fin de chaque chapitre, selon le découpage de ce chapitre en paragraphes et sous-paragraphes, et non de la présenter globalement par ordre alphabétique comme dans *Signalisation cellulaire et cancer*. Ce défaut de présentation m'avait été signalé par les lecteurs qui devaient parfois chercher dans trois pages de bibliographie les titres et références pertinents pour le sujet précis qui les intéressait. Mais si j'ai sélectionné les publications les plus récentes, les revues se font de plus en plus spécialisées au fur et à mesure du progrès des connaissances, et il n'est pas raisonnable de se passer de revues générales assez anciennes pour comprendre certains problèmes actuels. De nombreux auteurs de revues ajoutent à la description d'une voie de signalisation et de ses altérations oncogéniques un chapitre consacré au « ciblage » pharmacologique de cette voie ou de ces altérations ; ces revues, qui paraissent souvent dans des journaux de pharmacologie ou de thérapeutique, peuvent se révéler très utiles pour découvrir un nouveau domaine de l'oncologie.

Je souhaite que le lecteur trouve dans cet ouvrage une vision globale de ce qu'est la « science du cancer » en 2020 ; globale mais suffisamment détaillée pour être rapidement périmée, j'en suis bien conscient ! L'idée d'un tel ouvrage est de rassembler sous un format commode une masse d'informations dispersées dans une littérature pléthorique ; le terme « *oncogenesis* » ouvre, à la date du 1^{er} janvier 2020, sur 183 817 articles différents sur PubMed, dont plus de 33 000 revues ; l'expression « *cancer progression* » en rassemble 274 759, dont près de 86 000 revues... Les sources des meilleures revues, dans mon expérience, sont les grands journaux : *Nature Reviews Cancer*, *Cancer Cell*, *Cancer Research* et quelques autres, mais on trouve souvent d'excellentes revues dans des journaux moins célèbres : il ne faut pas les négliger, à condition de pouvoir en évaluer la pertinence et la qualité avant de les utiliser.

La publication de cet ouvrage a bénéficié de l'incomparable talent de mon éditrice, Mme Brigitte Peyrot, que je tiens à remercier vivement pour conclure cet avant-propos.

Oncologie

Oncogenèse et progression des cancers réunit une grande quantité d'informations, dispersées dans une littérature abondante, sur les mécanismes de l'oncogenèse et de la progression métastatique des cancers. Le lecteur y trouvera une vision globale de ce qu'est la « science du cancer » telle qu'elle se présente en ce XXI^e siècle.

Nous savons que les cancers résultent de l'accumulation d'altérations structurales du génome (mutations, variations du nombre de copies des gènes, réarrangements simples ou complexes), et présentent de très nombreuses modifications de l'expression des gènes, reflétant des changements fonctionnels importants. Bien que ces altérations moléculaires soient maintenant bien identifiées, la façon dont surviennent les toutes premières reste l'objet de discussions passionnées ; quant à l'acquisition par les cellules cancéreuses des propriétés de dissémination conduisant à la formation des métastases, elle se fait par de multiples voies et bien des processus sont encore mal compris.

Après une présentation générale de l'oncogenèse et de la biologie des cancers, le livre, résolument didactique, s'organise en trois parties :

- Altérations génomiques et épigénomiques des cellules cancéreuses
- De la cellule cancéreuse au cancer
- Altérations moléculaires rencontrées dans les principaux cancers

Il s'achève par un important répertoire des gènes de cancer, et un index de plus de 1400 entrées.

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants, aux oncologues, à tous les biologistes et praticiens travaillant dans le domaine de la cancérologie. Il constitue une suite de *Signalisation cellulaire et cancer* (Lavoisier, 2017).

Jacques Robert est professeur émérite de cancérologie biologique à l'Université de Bordeaux, et effectue ses recherches à l'unité 1218 de l'Inserm. Il contribue à l'édition de plusieurs journaux de cancérologie, français et européens.

