

## La Génétique du cancer et la thérapie ciblée.

A l'aube du XX<sup>e</sup> siècle, les gènes ont été définis à partir de la transmission héréditaire des caractères. C'est la génétique "germinative". Aujourd'hui, la recherche montre que la structure du gène est déterminante mais aussi comme élément impliqué dans un ensemble d'interactions. Ceci est un changement de perspective, ouvrant de possibles voies thérapeutiques personnalisées, comme nous explique le professeur Gilles Thomas.

Traditionnellement, la génétique est l'étude de la transmission des caractères héréditaires ; ceux qui passent d'une génération à la suivante, ceux dont les enfants héritent des parents. Le plus souvent, ces caractères sont dus à des variations de la séquence de l'ADN dont la combinaison fait de chacun de nous un être unique.

Cette transmission fait intervenir une division cellulaire particulière appelée méiose qui conduit au spermatozoïde et à l'ovule. Ces deux cellules sont l'aboutissement de la différenciation de la lignée germinale et permettent la reproduction sexuée. Pour cette raison, **la génétique traditionnelle est appelée génétique germinale.**

Née avec Gregor Mendel, cette discipline a pendant un siècle construit ses concepts, bâti ses théories, sur la seule observation de caractères dont la nature héréditaire était évidente. Ces caractères étant souvent observables dès l'enfance, il n'est pas étonnant que la génétique médicale soit née dans les services de pédiatrie. La découverte des méthodes de séquençage au cours de années 1970, puis l'établissement de la séquence du génome humain, officiellement achevée en 2003, ont complètement transformé la discipline. Ces avancées ont donné accès, pour la première fois, aux causes premières qui déterminent les caractères héréditaires. Il en a résulté une augmentation considérable de la puissance des analyses génétiques. Des caractères qui n'étaient pas de manière évidente héréditaires ont pu être soumis avec succès aux analyses génétiques. Et la génétique a fini par envahir tout le champ médical.

En cancérologie, la génétique traditionnelle est essentiellement utilisée pour l'évaluation individuelle du risque de cancer, et pour éviter ou limiter les effets indésirables des traitements.

**On sait que le cancer n'est pas une maladie héréditaire. En revanche, il est bien établi qu'il existe des mutations transmissibles, qui augmentent fortement le risque d'être atteint par un cancer au cours de la vie.** Depuis plusieurs années déjà, on connaît la quasi-totalité des gènes qui sont fréquemment le site de telles mutations. Ce sont par exemple les gènes BRCA 1 et 2, qui favorisent l'apparition du cancer du sein et de l'ovaire, ou les gènes MLH1 et MSH2, qui favorisent l'apparition du cancer colorectal et du cancer de l'endomètre.

Dans tous les pays industrialisés, des consultations spécialisées ont depuis une quinzaine d'années été mises en place. En France, des consultations d'oncogénétique ont été ouvertes dans 72 villes, et ont assuré en 2009 près de 34 000 consultations. Ces consultations proposent une évaluation du risque individuel de cancer et des protocoles de prise en charge adaptés aux personnes à haut risque. Ces protocoles ont aujourd'hui fait la preuve de leur efficacité. Chaque année en France, 20 000 examens sont pratiqués par les laboratoires d'oncogénétique, et permettent d'identifier plus de 2 000 nouvelles personnes ayant une forte prédisposition au cancer. Il est vraisemblable que ce nombre va augmenter au cours des prochaines années. Il est estimé en effet que, pour les seuls cancers du sein et du colon, près de 1% de la population Française serait atteinte d'une forte prédisposition.

Les traitements radio chimiothérapiques du cancer sont souvent poussés à une limite proche de celle au delà de laquelle ils peuvent devenir délétères pour le patient. Cette limite n'est pas la même pour tous les patients, et nous connaissons maintenant une demi-douzaine de variations génétiques transmissibles qu'il est utile de caractériser lorsqu'un traitement anti tumoral est envisagé. Il s'agit par exemple de variation de la séquence des gènes de la Thymidilate synthase et de la Dihydropyrimidine déshydrogénase, qui contrôlent le niveau de tolérance du 5-fluorouracil, une drogue fréquemment

utilisée dans le cancer colorectal. De même, des polymorphismes génétiques de l'UTG1A1 contrôlent la tolérance à l'Irinotecan, et ceux de ERCC1 et 2, la tolérance aux dérivés du platine.

Cette branche de la pharmacogénétique va se développer considérablement. Elle permet d'accompagner et de mieux encadrer la diversification des traitements antitumoraux. Elle sera en mesure d'autoriser la prescription de médicaments efficaces, mais néanmoins susceptibles de provoquer des effets délétères chez un petit nombre de patients, dès lors que ces derniers pourront être identifiés avant tout traitement.

**Mais il existe une autre branche de la génétique.** Elle étudie également la transmission des caractères d'une génération à la suivante. Cependant ici, il ne s'agit pas de générations d'individus mais de générations de cellules. Lorsqu'une cellule se divise, elle donne naissance à deux cellules filles. Dans ce cas, la transmission des caractères se fait à travers une mitose et non une méiose. Chaque cellule fille reçoit une copie complète du génome de la cellule mère. Il s'agit d'une reproduction par scissiparité.

De nombreuses cellules de notre organisme ont perdu, peut-être définitivement, la capacité de se diviser. D'autres l'ont conservée et se divisent activement dès qu'elles en reçoivent l'autorisation. Par opposition aux cellules germinales, les cellules qui constituent notre corps et qui ne seront jamais transmises à nos enfants sont appelées cellules somatiques. L'étude de la transmission des caractères au cours de la mitose de cellule mère à cellules filles s'appelle **la génétique somatique**.

Les débuts de la génétique somatique remontent aux années 60. Pendant près d'un demi-siècle elle n'a pas quittée le laboratoire de recherche, avec une exception notable puisqu'elle a été à l'origine de la découverte des hybridomes et des anticorps monoclonaux (Georges Köhler et César Milstein - Nobel 1984). Cependant la génétique somatique est devenue récemment essentielle à la cancérologie pour une autre raison. Elle lui procure un cadre conceptuel sur lequel se développe une partie majeure de la recherche fondamentale. Elle est à l'origine de l'émergence des thérapies ciblées.

Un cancer s'accompagne toujours de mutations qui surviennent dans une cellule somatique et qui sont transmises, à travers de multiples mitoses, à de nombreuses cellules filles. Celles-ci s'amassent localement et finissent par former une tumeur. L'apparition de ces mutations peut être spontanée, due au simple fait que le mécanisme qui duplique les molécules d'ADN n'est pas parfaitement fiable. Mais nous savons aussi, depuis les tests proposés par B. Ames il y a 30 ans, que la majorité des cancérogènes sont des mutagènes. Bien sûr, les mutations spontanées ou celles provoquées par les cancérogènes surviennent grossièrement au hasard dans le génome. Néanmoins, le hasard pouvant mal faire les choses, certaines mutations seront favorables aux cellules cancéreuses. Elles leur permettront de franchir du contrôle de l'organisme et elles commenceront à proliférer à mauvais escient.

Nous avons une représentation précise du mécanisme qui explique l'évolution de plus en plus agressive d'une tumeur, un phénomène bien connu des cliniciens. Au cours de leurs mitoses successives, les cellules cancéreuses font l'acquisition de nouvelles mutations. Certaines de ces mutations confèrent un avantage sélectif comme par exemple une capacité à se diviser plus rapidement, ou à échapper à l'immunosurveillance, ou à induire de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à la croissance tumorale. Ces mutations peuvent également conférer aux cellules la capacité de se déplacer, entraînant une infiltration active du tissu sain adjacent et leur permettant éventuellement de migrer à distance pour coloniser un autre organe et former une métastase. Ce mécanisme évolutif initialement proposé par Peter Nowell en 1976 est maintenant solidement établi.

Ainsi, à travers l'accumulation des mutations, le génome des cellules cancéreuses s'éloigne de plus en plus de celui de la cellule normale qui lui a donné naissance. Il est possible d'exploiter cette différence pour développer des traitements qui vont spécifiquement tuer les cellules cancéreuses mutées, en respectant les cellules normales non mutées.

Des efforts considérables ont été faits pour identifier les mutations somatiques qui déterminent le caractère agressif des cellules cancéreuses.

Non seulement un jeu de telles mutations a été trouvé mais encore il a été possible, pour certaines d'entre elles, de développer des drogues permettant de contrecarrer l'avantage sélectif qu'elles conféraient, et même de tuer les cellules cancéreuses qui les portaient. Les traitements mettant en œuvre ces drogues s'appellent les thérapies ciblées.

Il est rapidement apparu que, pour des cancers d'un même organe et d'un même type histologique, les mutations somatiques pouvaient être différentes. Ceci suggérait que non seulement le traitement antitumoral devait être adapté au génome constitutionnel du patient, mais qu'il devait aussi être adapté au génome particulier de sa tumeur. Ainsi, en cancérologie, la médecine individualisée doit prendre en compte une double individualité : celle du patient, et celle de sa tumeur.

Un des premiers traitements ciblés a été conçu contre la mutation d'une tyrosine kinase appelée Abelson, due à une translocation chromosomique observée dans la leucémie myéloïde chronique. L'inhibiteur spécifique, Imatinib - Gleevec, introduit il y a 10 ans, a considérablement amélioré le pronostic de cette maladie, permettant de faire passer l'espérance de vie à 5 ans de 50% à 95%. Une étude récente suggère même que l'espérance de vie pour les patients ayant initialement bien répondu au traitement par l'Imatinib est proche de celle de la population générale. Depuis ce premier succès, de multiples thérapies ciblées ont vu le jour. Elles s'adressent à des tumeurs variées. Leur mise en œuvre nécessite une étude du génome des cellules tumorales.

Aujourd'hui, plus d'une centaine de tests différents d'identification de mutations somatiques ou d'altérations chromosomiques est couramment pratiquée à l'hôpital. Ces tests sont souvent destinés à préciser un diagnostic et une proportion croissante est utilisée pour définir le traitement le plus efficace. Chacun de ces tests est associé soit à une résistance, soit à une sensibilité à un traitement spécifique. Il est prévisible que ce nombre de tests ira en s'accroissant au fur et à mesure que de nouveaux traitements ciblés seront mis sur le marché.

Sur le plan de l'organisation des soins, les seules études morphologiques ou immunohistochimiques devenaient insuffisantes pour réunir les informations biologiques nécessaires au diagnostic et à la décision thérapeutique. Le développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire permettant de répondre avec les meilleurs critères de qualité à la demande croissante de recherche de mutation s'imposait. Depuis 2006, l'INCa et la DGOS ont soutenu 28 plateformes de génétique moléculaires réparties sur tout le territoire. Ces plateformes travaillent en étroite collaboration avec les services d'anatomie pathologique et forment fréquemment avec ces services de véritables départements de biopathologie.

Le cancer s'apparente donc à une maladie parasitaire très particulière ; le parasite dérive des cellules de son hôte. Son génome diverge de celui des cellules de l'hôte par des mutations qui conditionnent son agressivité, mais également sa sensibilité à de nouvelles thérapies. La connaissance des deux génomes, celui de l'hôte et celui de sa tumeur, permet avec une fréquence croissante de prescrire des traitements efficaces tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Ainsi, la génétique, qu'elle soit germinale ou somatique, se situe aujourd'hui au cœur de la thérapie anticancéreuse et constitue un immense espoir pour l'avenir.

Gilles Thomas