

Des biomarqueurs tumoraux à la médecine de précision en cancérologie

Synthèse issue du groupe de travail

Rédaction : **Françoise Moreau-Gachelin** et **Dominique Duménil**, Chercheuses ScienSAs'

Illustrations : **Frédérique Koulikoff**, Graphiste Inserm



Groupe
de travail
Cancer

Des biomarqueurs tumoraux à la médecine de précision en cancérologie

Texte rédigé par Françoise Moreau-Gachelin et Dominique Duménil, Chercheuses ScienSAs'
Dessins réalisés par Frédérique Koulikoff, Graphiste Inserm

La recherche sur les biomarqueurs dans le cancer connaît des développements majeurs. Elle a révolutionné l'approche des chercheurs et des cliniciens face à la maladie.

La connaissance des biomarqueurs tumoraux permet de développer des médicaments capables de cibler ces biomarqueurs afin d'éliminer spécifiquement la cellule tumorale qui les contient. Ce ciblage spécifique est ce qu'on appelle la médecine de précision.

Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Notre organisme est constitué de tissus (tissu musculaire, cardiaque, respiratoire...) et chaque tissu est constitué de cellules. Chaque cellule possède des gènes (sous forme d'ADN) qui codent pour l'information nécessaire à son fonctionnement. Une cellule est programmée pour une fonction donnée, elle se divise, donne naissance à des cellules filles dont les gènes sont identiques à ceux de la cellule mère.

Au cours de la vie d'un individu, des modifications dites mutations ou altérations génomiques apparaissent dans certains gènes d'une cellule. Ces mutations quand elles se produisent sur un ou des gènes essentiels au fonctionnement de la cellule, donnent des propriétés particulières à la cellule. Le développement d'une cellule cancéreuse résulte de l'apparition de une ou plusieurs mutations.

Dans une cellule cancéreuse, les mutations présentes dans l'ADN et toute autre modification d'un gène (amplification ou disparition) provoquent la production de protéines anormales présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales ou produites dans le sang, ce sont des biomarqueurs.

Ainsi, un biomarqueur est une caractéristique d'une cellule cancéreuse, toute molécule qui distingue une cellule cancéreuse d'une cellule saine peut être considérée comme un biomarqueur.

Les biomarqueurs qui caractérisent une cellule tumorale particulière sont susceptibles de faire l'objet de recherche afin d'être utilisés en clinique.

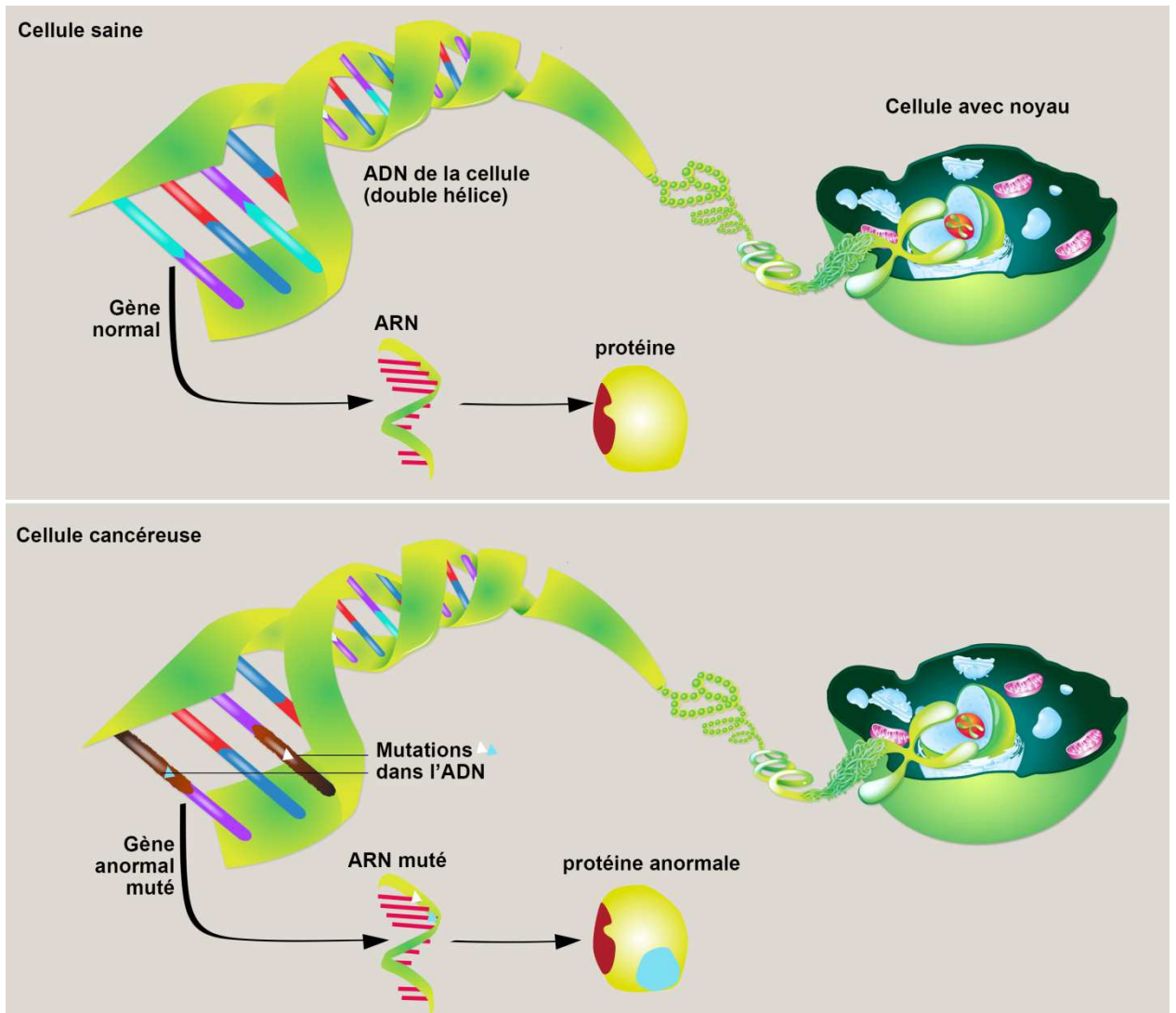


Figure 1 : Expression du génome (ADN) dans une cellule saine et dans une cellule cancéreuse. A l'intérieur de la cellule se trouve le noyau qui contient les chromosomes. L'ADN en double hélice est le constituant principal des chromosomes. L'ADN est recopié en ARN qui est ensuite traduit en protéine. Les mutations qui apparaissent dans l'ADN d'une cellule provoquent la production d'une protéine mutée qui est anormale et peut être responsable de la transformation de la cellule saine en cellule cancéreuse.

Comment trouver un biomarqueur ?

L'application des biotechnologies à haut débit à l'analyse des génomes a permis l'identification de nombreux nouveaux biomarqueurs.

Le **génom**e d'une cellule est constitué par l'ensemble des gènes (ADN). Chaque gène produit un intermédiaire, l'ARN, puis une ou plusieurs protéines. L'expression des gènes peut être analysée dans une cellule saine ou tumorale, au niveau de l'ADN, de l'ARN et/ou des protéines.

L'**ADN** est une molécule d'acide nucléique, enroulée en double hélice et compactée à l'intérieur du noyau. L'acide nucléique est formé par l'enchaînement d'éléments de base que sont les nucléotides. Ils sont de 4 types distincts A, T, G ou C. Leur enchaînement a une signification précise et constitue l'information génétique.

Le **séquençage** de l'ADN permet de déterminer la séquence selon laquelle les nucléotides s'enchaînent. Une récente génération d'automates (séquenceurs haut débit) permet de réaliser le séquençage d'un génome entier en quelques heures.

Le séquençage à haut débit permet de connaître la séquence des milliers de gènes (environ 25000) exprimés dans une cellule. Les séquences des gènes exprimés dans une cellule normale et dans une cellule cancéreuse peuvent ainsi être comparées. A partir de cette comparaison, le répertoire de toutes les mutations ou altérations génomiques qui distinguent le génome des cellules tumorales de celui des cellules normales est dressé. Ce répertoire est la liste des biomarqueurs de la tumeur.

Quel est l'intérêt pour le patient de rechercher les biomarqueurs de sa tumeur ?

Les biomarqueurs sont des indicateurs de l'évolution d'un processus cancéreux. Ils ont différents rôles :

- diagnostique : ils signalent la présence d'un cancer dans les premiers stades de leur développement. Ils sont aussi utilisés pour suivre la sensibilité ou la résistance à un médicament lors d'un traitement.
- prédictif : ils informent sur la nature et l'agressivité de la tumeur,
- pronostique : ils fournissent une indication sur le risque de développer ultérieurement un type particulier de cancer ou permettent de déterminer le risque de rechute d'un patient.

Le séquençage à haut débit permet de séquencer le génome d'un grand nombre de tumeurs de types différents, issues du plus grand nombre de patients possible. Actuellement, la séquence du génome d'une cinquantaine de types de tumeurs est connue. La compilation de ces données permet de rechercher les biomarqueurs communs à un type de tumeur. Plus les données sont importantes, plus les résultats seront significatifs. Ces biomarqueurs sont considérés comme des cibles potentielles pour des médicaments capables de tuer spécifiquement les cellules tumorales.

Pour ces raisons, quand il est demandé aux patients de faire séquencer l'ADN des cellules de leur tumeur, il est raisonnable d'accepter (le secret médical étant respecté).

Connaître les biomarqueurs de sa tumeur est l'assurance pour le patient d'accéder aux thérapies ciblées.

Quelles sont les avancées de la recherche dans le domaine des biomarqueurs tumoraux ?

Le séquençage à haut débit du génome des tumeurs a permis

- d'identifier de nouvelles mutations dans les gènes qui représentent autant de nouveaux biomarqueurs.

Des résultats récents ont montré que, plusieurs biomarqueurs (de 2 à 6) peuvent être identifiés par tumeur. Les combinaisons de ces biomarqueurs sont différentes d'une tumeur à l'autre.

Les mêmes biomarqueurs peuvent être trouvés dans des cancers de types différents et différents biomarqueurs peuvent être trouvés dans un même type de tumeur.

- de mettre en évidence l'hétérogénéité intratumorale.

Une tumeur est hétérogène : elle contient différentes populations de cellules qui se distinguent parce qu'elles contiennent des biomarqueurs différents.

Comment l'identification de ces biomarqueurs a-t-elle influencé l'évolution des traitements ?

La médecine de précision (dite personnalisée) a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses en atteignant à minima les cellules saines. La connaissance des biomarqueurs d'une cellule tumorale permet de rechercher des médicaments capables d'empêcher l'activité de ces biomarqueurs. L'objectif des médecins et chercheurs est d'identifier un maximum de biomarqueurs qui sont autant de cibles thérapeutiques potentielles pour définir des traitements qui soient adaptés à chaque patient et aux caractéristiques de sa tumeur.

Ainsi les essais cliniques de thérapies ciblées visent à traiter les cancers non plus en fonction de l'organe touché mais en fonction des biomarqueurs spécifiques de la tumeur en cause.

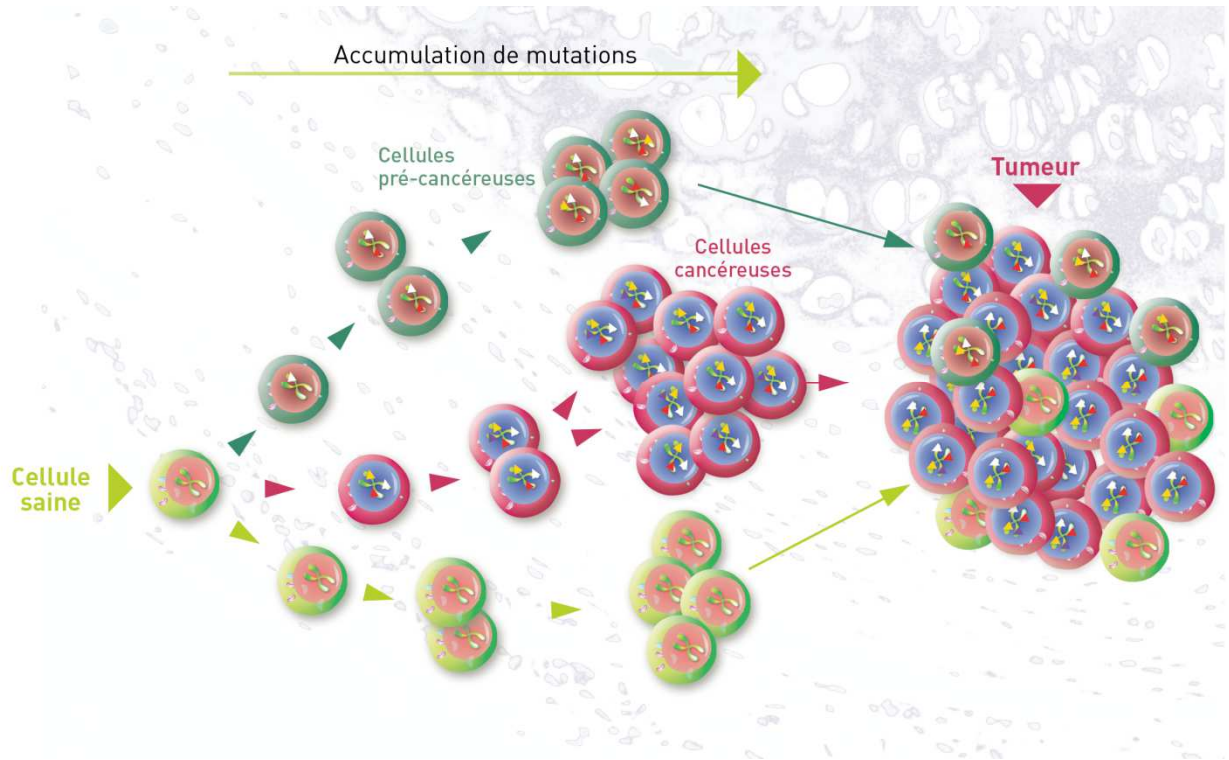


Figure 2 : Formation d'une tumeur - Une cellule saine acquiert des mutations dans son ADN et ces mutations modifient les propriétés de la cellule. Certaines mutations créent pour la cellule un état transitoire précancéreux. Si les mutations s'accumulent dans la cellule précancéreuse, la cellule peut devenir cancéreuse. La tumeur est formée des différents types de cellules (saines, pré-cancéreuses mais surtout cancéreuses)

Peut-on transmettre ces altérations génomiques à nos enfants ?

Les mutations à l'origine des cancers se produisent en général dans l'ADN des cellules somatiques. Elles ne sont pas héréditaires car les cellules somatiques ne participent pas à la descendance.

Il faut que les mutations se produisent dans l'ADN des cellules germinales (ovule et spermatozoïde), pour être transmises à la descendance. C'est ce qui arrive pourtant dans un petit nombre de cas, certaines mutations transmises par les parents conféreront une prédisposition à développer un cancer donné (5 à 10 % des tumeurs **du sein et/ou de l'ovaire** et environ 3 % des tumeurs du côlon et du rectum seraient liées à une prédisposition génétique).

ScienSAs'

Scientifiques Seniors et Associations de malades



ScienSAs' est un réseau de l'Inserm entre scientifiques à la retraite et associations de malades.

ScienSAs' apporte la garantie que les chercheurs, ingénieurs et les associations inscrits sont connus de l'Inserm.

Soutenue par le Groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram), ScienSAs' est une action lancée par la Mission Inserm Associations, du département de l'Information scientifique et de la communication, avec la collaboration du département des Ressources humaines.

Pour être membre du réseau

scienzas.inserm.fr

