

INSTABILITE DES MICROSATELLITES ET CANCER : DE LA BIOLOGIE A LA CLINIQUE

Alex Duval. Equipe INSERM 'Instabilité des Microsatellites et Cancer', labellisée par la Ligue contre le Cancer. UMRS 938, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Contrairement à une cellule normale, le génome d'une cellule tumorale est instable ; ce trait phénotypique permet à la cellule cancéreuse d'accumuler à grande vitesse des mutations sur certains gènes afin de s'adapter rapidement à son environnement et d'acquérir des propriétés prolifératives et invasives. A ce titre, les cancers MSI (MicroSatellite Instable) sont liés à une instabilité génétique de l'ADN affectant essentiellement les séquences répétées du génome (ou Microsatellites). Ce mode de carcinogenèse très original diffère fondamentalement de celui en rapport avec une instabilité chromosomique, associée à la grande majorité des cancers chez l'homme (gain ou perte de chromosomes ou segments chromosomiques). Sur un plan clinique, les tumeurs MSI sont fréquentes et de localisations multiples ; elles représentent 10-15% des cancers colorectaux (CCR), gastriques ou de l'endomètre, pour ne citer que les localisations les plus fréquentes. Il peut s'agir de tumeurs de survenue précoce (syndrome de Lynch prédisposant à ces cancers chez le sujet jeune) ou plus tardive. En rapport avec leur mode de transformation spécifique, elles possèdent des caractéristiques cliniques bien particulières, notamment en terme de pronostic et de réponse aux traitements anti-cancéreux. Aujourd'hui, il n'existe aucune prise en charge particulière de ces tumeurs tenant compte de leurs caractéristiques génétiques.

Après des études de médecine et un internat en biologie et génétique médicale, j'ai orienté ma carrière vers la recherche en dédiant entièrement mon activité à la génétique des tumeurs, et aux cancers MSI en particulier. J'ai été recruté à l'INSERM en 2002 en tant que CR1, dans l'unité du Dr. Gilles Thomas. En 2006, j'ai créé la première structure de recherche entièrement dédiée à l'étude des cancers MSI en France (UMRS 762 devenue équipe "Instabilité des microsatellites et cancer" du Centre de Recherche Saint-Antoine à partir de 2009). Dans le laboratoire, nous menons de front une activité de recherche tant fondamentale que clinique sur ce type tumoral. Notre équipe est labellisée par la Ligue Nationale contre le Cancer depuis 2012. Sur un plan fondamental, nous investiguons les mécanismes sous-jacents à l'initiation et à la progression tumorale MSI. Avec cet objectif, nous cherchons à identifier les répétitions instables du génome tumoral et à caractériser les conséquences fonctionnelles de leur instabilité pour la cellule. Notre équipe a par exemple récemment identifié la mutation fréquente d'un microsatellite contenu dans le gène codant la protéine chaperonne HSP110. De manière remarquable, cette mutation inactive la protéine et sensibilise les cellules tumorales à différentes conditions de stress et à la mort cellulaire. Sur un plan clinique, nous cherchons à valoriser nos travaux pour améliorer les conditions de prise en charge des patients avec un cancer MSI. Dans ce contexte, nous avons pu récemment montrer que la mutation d'HSP110 semblait par exemple être un facteur améliorant significativement la réponse des patients avec un cancer colorectal MSI à la chimiothérapie. Nous cherchons en outre à identifier des facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, susceptibles de favoriser l'émergence de tumeurs MSI chez l'homme, quelles que soient leurs localisations. Nous avons par exemple montré une émergence favorisée de ces cancers dans des contextes physiopathologiques spécifiques et/ou du fait de la prise de certains médicaments (*i.e.* patients greffés d'organes ou souffrant de pathologies inflammatoires chroniques diverses, notamment dans le contexte d'un traitement par certains immunosuppresseurs). Parallèlement, le laboratoire est moteur dans l'organisation en réseau de consortiums nationaux et internationaux dédiés aux cancers MSI, et au cancer du côlon en particulier. Dans le cadre du programme de la Ligue « Cartes d'Identité des Tumeurs » auquel nous participons depuis plus de six ans, nous cherchons à établir une signature moléculaire pour ces tumeurs *via* l'utilisation de technologies à haut débit (puces à ADN, Grand Séquençage de l'ADN et de l'ARN), dans le but de décortiquer l'hétérogénéité de ces pathologies tumorales complexes et afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour une médecine personnalisée des patients. A ce titre, des essais sont en cours pour générer des molécules médicaments qui mimeront la protéine mutante HSP110 dont l'activité semble bénéfique en rendant les cellules tumorales plus sensibles à différentes chimiothérapies utilisées en clinique.