



Oncologie

Bases biologiques de la cancérologie

Signalisation cellulaire et cancer

2^e édition

Jacques Robert

L*avoisier*
Médecine
SCIENCES

Jacques Robert

**Bases biologiques
de la cancérologie**

Signalisation cellulaire et cancer

2^e édition

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
Signalisation cellulaire et cancer, par J. Robert
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. Täieb
Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire, J.-L. Moretti, P. Weinmann, F. Tamgac et P. Rigo

Dans d'autres collections

Pharmacologie des cancers, par J. Robert
Traité des maladies et syndromes systémiques, par L. Guillevin, O. Meyer, É. Hachulla et J. Sibilia
Immunothérapies ciblées – Maladies inflammatoires et auto-immunes, par J. Sibilia, A. Cantagrel, B. Combe, B. Fautrel, É. Hachulla, D. Jullien et X. Mariette
Principes de médecine interne Harrison, par D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Le Flammarion médical, par M. Leporrier
Dictionnaire français-anglais, anglais-français des termes médicaux et des médicaments, par G.S. Hill
L'anglais médical : spoken and written medical english, par C. et F.-X. Coudé

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Édition : Céline Poiteaux

Fabrication : Estelle Perez

Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

Pour plus d'informations sur nos publications :



newsletters.lavoisier.fr/9782257207081

Sommaire

Préface	XI
Avant-propos	XII
Remerciements	XVII
INTRODUCTION Principes généraux de la signalisation cellulaire	1
Des récepteurs aux effecteurs	1
Signalisation cellulaire et cancer	3
CHAPITRE 1 Facteurs de croissance et récepteurs à activité tyrosine kinase	7
Généralités sur les facteurs de croissance et les RTK	7
Présentation	7
Altérations oncogéniques	11
Cibles pharmacologiques	11
Exemple paradigmatique de la famille des récepteurs de l'EGF (ERBB)	13
Facteurs de croissance et récepteurs	13
Activation des récepteurs ERBB	15
Altérations oncogéniques	17
Cibles pharmacologiques	17
Autres familles de récepteurs de facteurs de croissance	18
Récepteurs du PDGF (<i>platelet-derived growth factor</i>)	18
Récepteurs de l'insuline	19
Récepteurs des FGF (<i>fibroblastic growth factor</i>)	20
Récepteur MET	22
Récepteur RET	23
Récepteurs LTK et ALK	23
Récepteurs des VEGF (<i>vascular endothelial growth factor</i>)	23
Récepteurs des angiopoïétines	25
Récepteurs des éphrines	25
Récepteurs NTRK ou TRK	26
Récepteurs TAM (<i>Tyro 3, Axl and Mertk</i>)	26
Récepteurs DDR (<i>discoidin domain receptor</i>)	26
Récepteurs ROR (<i>receptor tyrosine kinase-like orphan receptor</i>)	27
Récepteur ROS	27
Récepteur PTK7 (<i>protein tyrosine kinase 7</i>)	27
Récepteur MUSK (<i>muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase</i>)	27
Récepteurs AATK (<i>apoptosis-associated tyrosine kinase</i>) ou LMR (de Lemur)	27
Récepteur RYK	27
Récepteur à activité sérine-thréonine-tyrosine kinase (STYK1)	27
Récepteurs à activité tyrosine phosphatase (PTPR)	27
CHAPITRE 2 Voie des MAP kinases	33
De l'activation du récepteur à l'activation de RAS	33

IV ■ SIGNALISATION CELLULAIRE ET CANCER

Cascade des kinases	36
Autres modules de signalisation	38
Substrats des MAP kinases	40
Facteurs de transcription activés par les MAP kinases	40
Kinases MK activées par les MAP kinases	42
Altérations oncogéniques	42
Cibles pharmacologiques	44
CHAPITRE 3 Voie de la phosphatidylinositol 3-kinase	49
De la phosphatidylinositol 3-kinase aux protéines AKT	49
Protéines AKT et leurs substrats	51
Protéine mTOR et complexes TORC	53
Altérations oncogéniques	57
Cibles pharmacologiques	57
CHAPITRE 4 Voie des cytokines	61
Cytokines	61
Récepteurs de cytokines et activation des kinases JAK	62
Transmission du signal	66
Altérations oncogéniques	68
Cibles pharmacologiques	69
CHAPITRE 5 Voie du <i>transforming growth factor</i> β (TGFβ)	73
Ligands de la famille du TGF β	73
Activation des récepteurs des TGF β	76
Transmission du signal apporté par les facteurs TGF β	77
Altérations oncogéniques	79
Cibles pharmacologiques	79
CHAPITRE 6 Voies des récepteurs couplés aux protéines G	83
Structure et mécanisme d'action des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR)	83
Récepteurs	83
Protéines G	85
Seconds messagers de l'activation des GPCR	87
Adénylyl cyclases et AMP cyclique (cAMP)	87
Phospholipases C, diacylglycérol et inositol triphosphate	88
Activation des petites protéines G de la famille RHO	90
Connexions avec d'autres voies de signalisation	91
Altérations oncogéniques et cibles thérapeutiques	91
Voie des chimiokines	93
Chimiokines et récepteurs de chimiokines	93
Signalisation par les chimiokines	95
Altérations oncogéniques	95
Cibles pharmacologiques	96
Voie Hippo	97
Activation du module transcriptionnel	97
Mise en jeu la voie Hippo	97
Mécanismes de régulation	99
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	99

CHAPITRE 7 Voie Wnt	103
Ligands WNT et récepteurs FZD	103
Voie de la β -caténine	104
Voies Wnt « non canoniques »	106
Altérations oncogéniques	107
Cibles pharmacologiques	107
CHAPITRE 8 Voie Notch	111
Ligands DSL	111
Récepteurs NOTCH	112
Activation des récepteurs NOTCH	113
Altérations oncogéniques	115
Cibles pharmacologiques	116
CHAPITRE 9 Voie Hedgehog	119
Ligands hedgehog (HHG)	119
Récepteurs <i>patched</i>	120
Transmission du signal apporté par les protéines HHG	122
Altérations oncogéniques	123
Cibles pharmacologiques	123
CHAPITRE 10 Voie du <i>tumor necrosis factor</i> (TNF)	125
Ligands et récepteurs	125
Transmission du signal	127
Généralités : le TNF et ses récepteurs	127
Ligands et récepteurs impliqués dans l'apoptose	129
Ligands et récepteurs impliqués dans le contrôle du <i>T-cell receptor</i>	129
Voie conduisant au NF κ B	129
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	132
CHAPITRE 11 Voie des intégrines	135
Intégrines et ligands des intégrines	135
Organisation structurale des intégrines	135
Ligands des intégrines	137
Voies de signalisation activées par les intégrines	138
Altérations oncogéniques	141
Cibles pharmacologiques	142
CHAPITRE 12 Voie des sémaphorines	145
Les sémaphorines et leurs récepteurs	145
Transmission du signal apporté par les sémaphorines	148
Signalisation par la sémaphorine 3A	148
Signalisation par la sémaphorine 4D	149
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	150
CHAPITRE 13 Récepteurs <i>toll-like</i> et récepteurs de l'interleukine 1	153
Interleukines de la famille de l'IL1 et leurs récepteurs	153
Les récepteurs <i>toll-like</i> et leurs ligands	155
Transmission du signal à partir des TLR/IL1R	156
Généralités	156
Voie du NF κ B	157
Voie des IRF3 et 7	158

VI ■ SIGNALISATION CELLULAIRE ET CANCER

Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	158
Au niveau des récepteurs	158
Au niveau des voies de signalisation en aval des TLR et de l'IL1R.	159
CHAPITRE 14 Voies des récepteurs lymphocytaires	161
Récepteurs des cellules B.	161
Activation des récepteurs BCR	161
Voies de transmission du signal	163
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	164
Récepteurs des cellules T.	165
Activation des récepteurs TCR	165
Voies de transmission du signal	169
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	169
CHAPITRE 15 Voies des récepteurs nucléaires	173
Structure et fonction des récepteurs nucléaires.	173
Récepteurs des hormones stéroïdes.	177
Récepteurs des œstrogènes et de la progestérone.	177
Récepteurs des androgènes	178
Récepteurs des glucocorticoïdes	178
Autres récepteurs nucléaires.	179
Récepteurs des hormones thyroïdiennes	179
Récepteurs de la vitamine D	179
Récepteurs de l'acide rétinoïque.	180
Récepteurs PPAR	181
Récepteurs des xénobiotiques.	182
CHAPITRE 16 Récepteurs couplés à des canaux ioniques	187
Activation des récepteurs couplés à des canaux ioniques.	187
Récepteurs purinergiques.	189
Signalisation calcique.	190
Signaux de mobilisation du Ca ²⁺	190
Ouverture des canaux calciques.	192
Activités intracellulaires dépendantes du Ca ²⁺	193
Retour à l'état initial.	194
NFAT, des facteurs de transcription activés par l'entrée du Ca ²⁺	194
CHAPITRE 17 Signalisation par l'oxygène et l'oxyde nitrique	197
Hypoxie.	197
Activation et rôle des HIF	197
Conséquences de l'hypoxie sur l'angiogenèse tumorale.	199
Conséquences de l'hypoxie sur le métabolisme énergétique tumoral	199
Autres conséquences de l'hypoxie	200
Ciblage pharmacologique de l'hypoxie.	200
Stress oxydant.	201
Génération des formes réactives de l'oxygène (ROS).	201
Rôle des ROS dans l'oncogenèse et la thérapie anticancéreuse	203
Rôle des ROS dans la signalisation cellulaire	203
Oxyde nitrique ou monoxyde d'azote.	204
Génération du NO•.	204

Réponses cellulaires au NO*	204
L'oxyde nitrique dans l'oncogenèse et la thérapeutique anticancéreuse	205
Récepteurs à activité guanylyl cyclase	205
CHAPITRE 18 Contrôle du cycle cellulaire	209
Phases du cycle cellulaire	209
Phase G1	209
Phase S	210
Phase G2	210
Phase M	210
Protéines effectrices du contrôle du cycle cellulaire	212
Cyclines et kinases cycline-dépendantes	212
Kinases inhibitrices WEE1 et MYT1	213
Phosphatases	213
Inhibiteurs protéiques des CDK	214
Kinases de la mitose	214
Kinases <i>checkpoint</i> et kinases contrôlant l'intégrité de l'ADN	215
Mécanismes biochimiques de régulation du cycle cellulaire	215
Contrôle de la progression dans le cycle cellulaire	216
Transition G1 → S et réplication de l'ADN	216
Transition G2 → M et mitose	217
Contrôle de l'état de l'ADN	220
Altérations oncogéniques du contrôle du cycle cellulaire	221
Cibles pharmacologiques	222
CHAPITRE 19 Contrôle de l'apoptose	225
Protéines impliquées dans la mise en œuvre de l'apoptose	225
Caspases	225
Protéines de la famille BCL2	227
Protéines de la famille IAP	229
Protéines de la famille des récepteurs de mort et leurs ligands	229
Voie de l'apoptose intrinsèque (mitochondriale)	231
Activation de la voie intrinsèque	231
Induction de la mort cellulaire dans la voie intrinsèque	232
Voie de l'apoptose extrinsèque (dite des récepteurs de mort)	233
Activation de la voie extrinsèque	233
Induction de la mort cellulaire dans la voie extrinsèque	235
Récepteurs à dépendance	236
Altérations oncogéniques	237
Cibles pharmacologiques	238
CHAPITRE 20 Contrôle de l'adhésion et de la motilité cellulaires	241
Adhésion cellulaire	241
Jonctions intercellulaires	242
Protéines d'adhésion	244
Cytosquelette et motilité cellulaire	246
Cytosquelette	246
Motilité cellulaire	251
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	254
Adhésion cellulaire et cancer	254
Altérations oncogéniques du contrôle de la motilité	256

ANNEXE A Contrôle de la réplication et de la réparation de l'ADN	259
Organisation générale du génome	259
Chromosomes et chromatine	260
Séquences génomiques.	262
Principales altérations du génome.	264
Réplication de l'ADN	266
Réparation de l'ADN	268
Lésions de l'ADN.	268
Mécanismes de réparation de l'ADN	269
Mécanismes de tolérance des lésions de l'ADN.	278
Rôle des poly(ADP-ribose)polymérase	279
Protection de l'extrémité des chromosomes	281
Télomères et télomérase	281
Altérations oncogéniques et ciblage pharmacologique.	286
ANNEXE B Contrôle de l'expression des gènes	289
Transcription de l'ADN en ARN	289
Contrôle de la transcription	295
Méthylation de l'ADN	297
Histones	299
Remodelage de la chromatine	302
Micro-ARN	304
Épissage alternatif	306
ANNEXE C Contrôle de l'activité des protéines	311
Traduction	311
Conformation des protéines, interactions protéine-protéine	317
Régulation de la conformation des protéines	317
Interactions protéine-protéine	320
Modifications post-traductionnelles des protéines	321
Hydroxylation	321
Méthylation et acétylation	321
Phosphorylation	322
Glycosylation.	323
Lipidation	326
Poly(ADP-ribosylation)	327
Nitrosylation	327
Localisation subcellulaire des protéines	327
Stress du réticulum endoplasmique et <i>unfolded protein response</i>	329
Clivage protéolytique	331
Ubiquitinylation et protéasome	333
Mécanisme d'action.	333
Altérations oncogéniques.	335
Cibles thérapeutiques	336
Sumoylation	337
ANNEXE D Contrôle du métabolisme cellulaire	341
Métabolisme glucidique	342
Production d'énergie à partir du glucose	342
Effet Warburg	345

Altérations oncogéniques des enzymes du catabolisme glucidique	348
Cibles pharmacologiques	349
Métabolisme lipidique	349
Dégradation et biosynthèse des acides gras	349
Métabolisme du cholestérol	352
Métabolisme des acides aminés	354
Glutamine	354
Asparagine	356
Méthionine	357
Arginine	358
Métabolisme des nucléotides	358
Nucléotides pyrimidiques	358
Nucléotides puriques	361
Altérations oncogéniques et cibles pharmacologiques	363
Métabolome	364
Index	367

Préface

L'étude moléculaire du cancer, qui s'est développée de manière active au début des années 1970, quelque temps après les connaissances majeures acquises sur les mécanismes de la régulation des gènes chez les bactéries, a connu une ascension vertigineuse. Quarante ans de « recherche » qui s'est nourrie de la biodiversité des organismes vivants pour mettre à jour l'unicité du fonctionnement de la cellule, son extrême complexité, ses facultés uniques d'adaptation, mais aussi sa fragilité. La quête obsessionnelle des chercheurs pour percer les mécanismes de cancérisation de la cellule a eu le grand bénéfice de dévoiler la *biologie cellulaire* dans toute sa complexité, mais également son éclatante beauté. Si pour l'étudiant de biologie ou pour le jeune oncologue c'est la complexité qui éclate, je peux garantir qu'une connaissance plus approfondie des mécanismes intimes de la cellule révélera une extrême beauté dans les multiples mécanismes de communications, de rétrocontrôles, de réparation ainsi que dans la sophistication fonctionnelle des « machines cellulaires ».

Voici un bel ouvrage, *Signalisation cellulaire et cancer*, écrit par le Professeur oncologue et pharmacologue Jacques Robert dans une langue française bien maîtrisée. Ce livre décline la signalisation cellulaire de la cellule et ses altérations dans l'émergence des cancers en vingt chapitres avec une écriture directe, élaguée et hautement illustrée par des schémas éclairants et didactiques. Le lecteur pourra naviguer dans chaque chapitre entre les connaissances actualisées de la cascade de signalisation particulière, son implication en oncogenèse, et ses cibles pharmacologiques exploitées en clinique ou potentielles. L'ouvrage est astucieusement complété par quatre annexes d'un grand intérêt oncologique couvrant respectivement :

- la réplication et la réparation de l'ADN ;
- le contrôle transcriptionnel ;
- les processus de synthèse, de conformation, de modification covalente et d'activité des protéines ;
- les grandes lignes du métabolisme intermédiaire.

Ce livre trouvera son utilité auprès de tous les étudiants de sciences, de médecine, de pharmacie ainsi qu'auprès des nombreux enseignants de disciplines diverses recouvrant en partie ou en totalité un fort intérêt pour la biologie du cancer et/ou son traitement.

Bravo à notre collègue Jacques Robert pour ce remarquable opus de cancérologie !

Jacques POUYSSÉGUR
Directeur de recherche émérite au CNRS
Membre de l'Académie des sciences

Avant-propos

Voici donc une deuxième édition de *Signalisation cellulaire et cancer*, quelque sept années après la première... Springer a passé la main à Lavoisier tout en se réservant l'édition anglaise parue en 2015. La biologie cellulaire évolue rapidement, certains fondamentaux restent toutefois inchangés. Il est plus que jamais nécessaire, pour la pratique quotidienne des oncologues, de connaître les systèmes de messagerie intercellulaire, de comprendre leurs interactions, leur rôle dans la prolifération cellulaire, leur implication dans les cancers. L'oncologie clinique est devenue dépendante, au tournant du siècle, de la connaissance de la biologie des cancers. Ne pas savoir que KRAS est en aval d'EGFR dans une des voies majeures de signalisation condamnerait le praticien à prescrire des traitements inutiles, coûteux et parfois toxiques à près de la moitié des patients souffrant de cancers colorectaux métastatiques.

La signalisation cellulaire est complexe, et même en cherchant à en simplifier la présentation, on est souvent dérouté par cette complexité. Non, la biologie n'est pas rationnelle ! Theodosius Dobzhansky écrivait en 1973 : « Rien en biologie n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution ». C'est ainsi qu'il faut essayer de comprendre comment il se fait que certains récepteurs membranaires portent une activité enzymatique de tyrosine kinase, alors que d'autres, qui en ont tout autant besoin, s'associent simplement à une enzyme cytoplasmique ; laissons-nous guider par l'extraordinaire plasticité du vivant, par ce bricolage permanent de l'évolution, selon l'expression de François Jacob. Cherchons à savoir comment les choses se passent mais, surtout, n'en cherchons pas le pourquoi ! Je n'ai pas voulu, dans cet ouvrage, esquiver la complexité des voies de signalisation, de leurs interactions, de leurs interconnexions, mais je n'ai pas voulu non plus noyer le lecteur dans des détails et des cheminements tortueux.

Cet ouvrage, dans sa nouvelle présentation, sera complété par un deuxième volume, *Oncogenèse et développement des cancers* qui, j'espère, le suivra dans un délai raisonnable. Ce premier volume présente en quelque sorte les acteurs, le second mettra ces acteurs en scène dans la pièce de théâtre où ils jouent : mécanismes généraux de l'oncogenèse, qu'ils soient centraux ou marginaux (certains sont moins universels que d'autres), biologie de la métastase, inventaire des altérations génomiques des principales localisations des cancers, en constitueront le découpage principal.

Présentation générale de l'ouvrage

En une vingtaine de chapitres apparemment indépendants, les principales voies de signalisation sont présentées, en donnant au mot « signalisation » une acception assez large. Je n'ai pas limité mon propos aux messages arrivant à une cellule et à la transduction de l'information reçue ; j'ai étendu l'ouvrage à bien des voies de transmission d'information à l'intérieur d'une cellule, donnant au terme de « voie de signalisation » le sens du mot anglais « *pathway* » qui décrit mieux ces systèmes de transmission d'information. J'ai limité le support biochimique sans l'esquiver, et le lecteur trouvera en annexe la description de quelques mécanismes généraux de

régulation biologique, au niveau du contrôle de l'intégrité du génome, de l'expression des gènes, de l'activité des protéines et du métabolisme intermédiaire.

Chaque chapitre essaie donc de se suffire à lui-même ; mais les interconnexions (*crossstalks*) sont telles que les renvois d'un chapitre à l'autre sont nombreux. Après la présentation des acteurs vient la description du cheminement de l'information dans la voie de signalisation, puis celle des régulations annexes. J'ai dessiné chaque schéma en essayant de m'en tenir à des conventions communes de couleur et de forme tout au long de l'ouvrage. J'ai privilégié la lisibilité de ces schémas au détriment de leur exhaustivité ; les grands posters que chacun connaît, qui ressemblent au plan du métro de Paris, n'ont d'autre but que celui de montrer la complexité, mais certes pas celui d'apporter une information utilisable.

Chaque chapitre et chaque annexe est complété par une brève liste des altérations oncogéniques de la voie décrite et par un bref inventaire des cibles pharmacologiques qui permettent ou permettront un jour un développement pharmacologique. Je ne suis pas entré, pour ce dernier aspect, dans le détail des molécules cibles, de leur utilisation éventuelle en clinique, de leur statut dans les diverses phases de développement : d'abord parce que les choses vont très vite et que ces données seraient périmées dès la publication de l'ouvrage, ensuite parce qu'elles sont accessibles dans bien d'autres sources d'information.

Quoi de neuf dans cette édition « revue et corrigée » selon l'expression consacrée ? J'ai corrigé les erreurs que l'on m'a signalées, ajouté par endroits des précisions ou des acquisitions récentes, mais surtout ajouté quelques paragraphes ou chapitres que j'avais « oubliés » lors de la première édition (en fait, que je n'avais pas eu le courage d'aborder !) : par exemple, les récepteurs à activité tyrosine phosphatase, qui viennent en complément des récepteurs à activité tyrosine kinase ; les récepteurs à activité guanylyl cyclase, en complément des paragraphes consacrés à la signalisation par l'oxyde nitrique ; les récepteurs des *tumor necrosis factors*, qui étaient seulement abordés dans le chapitre sur l'apoptose mais qui méritent un chapitre entier, le chapitre 10 ; et surtout les voies de l'adhésion et la motilité cellulaires, que j'avais esquissées dans la première édition et qui pourront servir d'introduction à la biologie des métastases. Et enfin, une quatrième annexe, consacrée au métabolisme intermédiaire, dont l'étude est indispensable pour qui veut comprendre la « vie quotidienne » de la cellule cancéreuse.

Il existe plusieurs modalités de présentation de la signalisation cellulaire en cancérologie. On peut partir de la présentation successive des différents acteurs que l'on retrouve dans de multiples voies : signaux, récepteurs, protéine kinases, petites protéines G, facteurs de transcription, calcium, pour décrire leurs fonctions multiples. On peut encore choisir un niveau d'intégration « horizontal », topologique : la membrane, le cytoplasme, la mitochondrie, le noyau. J'ai choisi un niveau d'intégration « vertical », intégrant les données disponibles sur chaque voie de signalisation, définies par le type de récepteur impliqué.

En effet, malgré la complexité et la connectivité multiple des voies de signalisation, évoquées ci-dessus, il existe effectivement des familles de récepteurs homogènes, capables d'interpréter les signaux provenant de familles de ligands bien définies ; c'est autour de cet axe ligand-récepteur que l'ouvrage est articulé. Ce choix, s'il est cohérent et permet une présentation didactique des modules de signalisation, entraîne toutefois des difficultés au niveau de ces « voies finales communes » de la signalisation que sont les facteurs de transcription, qui sont activés dans de multiples voies et jouent de multiples rôles. Il me fallait soit faire un chapitre spécial sur ce sujet, soit les disperser au niveau des voies de signalisation auxquelles ils sont liés de façon prépondérante. C'est ce dernier choix que j'ai fait. C'est ainsi que l'on trouvera la formation du NFκB dans le chapitre sur les récepteurs de la famille du TNF et celle de YAP et TAZ de

la « voie Hippo » (qui n'est pas une voie de signalisation au sens que j'ai donné à ce terme) avec les récepteurs couplés aux grandes protéines G, bien que ces derniers ne soient pas les seuls activateurs de cette voie. Il aurait peut-être fallu ajouter un chapitre sur les petites protéines G, ces médiateurs ubiquitaires et pléiotropes ; ou encore sur les tyrosine kinases et tyrosine phosphatases sans fonction de récepteur ; je les ai intégrées dans les voies les plus pertinentes où ils apparaissent, sans pouvoir être exhaustif.

Choix bibliographiques

J'ai limité les références bibliographiques à des revues générales accessibles sur la voie de signalisation décrite. Le lecteur désireux d'approfondir un point se tournera d'abord vers ces revues avant d'aller rechercher les articles originaux qui ont permis le développement des connaissances. Encore faut-il qu'il puisse les trouver dans le corpus des journaux disponibles *online* dans toutes les bibliothèques hospitalières et universitaires. J'ai éliminé sans pitié d'excellentes revues de diffusion confidentielle : une référence est faite pour servir, non pour étaler ses lectures... Surtout, je n'ai pas cherché à référencer chaque assertion ou chaque description en la renvoyant à une référence précise : c'est impossible à réaliser dans un ouvrage qui se veut pédagogique, qui n'est pas et ne peut pas être, en 400 pages, une revue générale sur le sujet, mais un ouvrage didactique. L'appel « *cell signaling AND cancer* » sur PubMed fait apparaître près de 153 000 articles dont 32 000 revues (les chiffres ont plus que doublé depuis la première édition...). De toute façon, la banalisation de PubMed a rendu le travail bibliographique complètement différent de ce qu'il était il y a vingt ans. J'en donnerai un seul exemple : il est mentionné page 22 : « Une translocation t(8;9)(p11;q33) du gène *FGFR1* est responsable d'une dimérisation spontanée du récepteur dans les syndromes myéloprolifératifs ». Il aurait été nécessaire autrefois de mentionner la source de cette assertion pour que le lecteur intéressé la retrouve ; il lui suffira de taper sur son ordinateur connecté « translocation t(8;9)(p11;q33) » pour voir apparaître six articles auxquels il peut immédiatement se référer ; il n'est pas nécessaire d'en mentionner un seul dans cet ouvrage.

Code couleur des schémas

J'ai essayé d'adopter, dans les nombreuses figures de cet ouvrage, un « code couleur » homogène, mais cela a été parfois impossible. De façon générale, les kinases sont en bleu, les phosphatases en rouge, les facteurs extracellulaires en orangé ou beige, les facteurs de transcription en jaune ou brun, les protéines G en vert, les protéines adaptatrices dans tous les tons de pourpre, etc. Mais l'arc-en-ciel ne suffit pas à couvrir la totalité des nuances que j'aurais voulu introduire... Et puis, il y a des exceptions : dans le chapitre sur le cycle cellulaire, j'ai voulu « signaler » chaque phase du cycle par un code couleur qui lui est propre, et les kinases n'y sont pas toutes bleues.

Choix sémantiques

La biologie cellulaire et moléculaire fait un usage immodéré de sigles, d'abréviations et d'acronymes et il est parfois difficile de se reconnaître dans ce maquis. Certains sont de véritables acronymes simples à décrypter, surtout pour un anglophone (EGFR,

epidermal growth factor receptor). D'autres sont des abréviations comme AREG pour amphiréguline. Beaucoup de ces acronymes et abréviations sont devenus des noms qui désignent une protéine ou un gène par un sigle dont le sens original est oublié (il est heureux parfois que ce sens original ait été oublié, lorsque ces sigles rappellent une propriété ou une origine tissulaire qui s'est révélée inexacte ou partielle). Qui se souvient et juge important que RAS a été forgé à partir de *Rat sarcoma* ? D'autres sigles enfin relèvent d'astuces, de jeux de mots et de *private jokes* dont la signification est parfois ésotérique. Je pense à la protéine MAT (*ménage à trois*), aux dimères MAD-MAX...

Pour les noms des protéines et des facteurs divers, j'ai essayé de me conformer à l'usage le plus courant, tout en le rationalisant quand cela est nécessaire, en utilisant souvent les lettres capitales, mais pas quand le nom de la protéine était trop long (*drosha*, *raptor*, etc.). J'ai fait, dans ces sigles et ces codes, un usage aussi limité que possible des traits d'union, des lettres minuscules, des lettres grecques, me conformant souvent à la nomenclature des gènes, auxquels j'ai conservé les italiques de rigueur. Mais l'usage est un tyran ! On m'a reproché d'avoir écrit « MTOR » quand l'usage est « mTOR » graphie à laquelle je suis revenu dans la présente édition...

Un autre problème réside dans le fait que de nombreux facteurs existent sous différentes formes protéiques codées par des gènes distincts : doit-on parler de *la* protéine AKT ou *des* protéines AKT1, AKT2 et AKT3 ? De *la* protéine RAS ou *des* protéines KRAS, HRAS et NRAS ? J'ai préféré utiliser le plus souvent les noms génériques (AKT, RAS), n'entrant dans le détail des homologues que lorsque cela était nécessaire. De même, le produit de chaque gène existe souvent sous des isoformes multiples, résultant d'épissages alternatifs. Les fonctions individuelles de chaque isoforme ne sont généralement pas connues, sauf pour de rares exceptions : je n'ai même pas indiqué l'existence de ces variants dans la plupart des cas.

S'agissant de la description de voies de signalisation, j'ai presque toujours parlé des protéines, et non des gènes ; la nomenclature des gènes est « officielle », celle des protéines est plutôt usuelle et j'ai essayé de les faire correspondre ; il serait nécessaire de les harmoniser. Parler de la protéine CHK1 et de son gène *CHEK1* ne facilite pas la compréhension du lecteur... C'est encore plus vrai pour les protéines p21^{CIP1} ou p16^{INK4a} et leurs gènes respectifs, *CDKN1A* et *CDKN2A*. Heureusement, le nom officiel des gènes codant les protéines mTOR et CDK1, par exemple, a changé il n'y a pas très longtemps (pendant que je rédigeais la première édition de cet ouvrage) : ce ne sont plus *FRAP1* et *CDC2*, ce sont maintenant *MTOR* et *CDK1*. Mais cela ne résout qu'un problème sur mille ! J'espère que l'index placé à la fin de l'ouvrage aidera le lecteur à identifier les acteurs des voies de signalisation au fur et à mesure qu'il fera leur connaissance. Il est à la fois un glossaire permettant de déchiffrer les acronymes, un lexique présentant les acteurs des voies de signalisation étudiées dans cet ouvrage, et un index indiquant les principales occurrences où l'on traite de la protéine ou du sujet.

La première édition de cet ouvrage a été honorée par les compliments de nombreux collègues et étudiants, parfois inconnus ; j'aurais toutefois aimé recevoir aussi plus de critiques (constructives !) qui m'auraient aidé à rebâtir certains chapitres ou à supprimer les erreurs d'appréciation que j'ai sûrement commises. Je souhaite que cet ouvrage remplisse son rôle, qui est d'être un *vade-mecum* de l'oncologue tout au long des quelques années qui séparent sa publication de son obsolescence ; car il est certain que, très vite, bien des chapitres, même ceux qui ont été entièrement réécrits pour cette édition, seront périmés (certains le sont dès maintenant). Accompagnant le lecteur dans le dédale des nouvelles thérapies ciblées sur les mécanismes

de l'oncogénèse, il devrait lui permettre de situer chaque nouvelle proposition de l'industrie pharmaceutique à sa juste place dans l'apparent fouillis de la signalisation cellulaire, que j'ai essayé de ne pas rendre tout à fait inextricable, en tentant, sinon d'approfondir l'azur de l'impénétrable, tout au moins de reculer les limites du galimatias.

Jacques ROBERT

Remerciements

Pour cette deuxième édition, revue et corrigée, je ne peux que renouveler mes remerciements à tous ceux qui m'ont épaulé au cours de ma carrière, en premier lieu les enseignants de cancérologie qui m'ont accueilli parmi eux avec confiance et générosité il y a vingt-cinq ans et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans bien des circonstances. Je tiens à remercier tout particulièrement François Eschwège, Michel Marty et Maurice Schneider, qui m'ont chaleureusement ouvert les portes de la discipline et dont l'amitié m'est toujours précieuse. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

Un certain nombre de collègues et d'amis avaient relu les chapitres de la première édition, chacun en fonction de sa compétence ; je ne les ai pas sollicités à nouveau mais je leur renouvelle ma reconnaissance : c'est grâce à eux que bien des bévues ont été évitées et, s'il en reste, elles sont uniquement de mon fait. Merci à Jacques Bonnet, Abdelkader Bounaama, Patricia de Cremoux, Pierre Hubert, François Ichas, Florence Larminat, Valérie Le Morvan. S'il reste des erreurs et des imprécisions, j'en suis le seul responsable !

Le point de départ de ce livre, ce sont les cours que je dispense depuis plus de quinze ans maintenant dans le cadre de masters de l'université de Bordeaux, et les étudiants y reconnaîtront nombre de schémas dessinés d'abord à leur intention. Je voudrais que les étudiants en médecine, en pharmacie ou en sciences sachent que je prends toujours beaucoup de plaisir à enseigner et que mon ambition est qu'ils trouvent le plus vif intérêt à l'étude des cancers, qui représente l'un des plus grands défis soumis à la biologie comme à la médecine en ce XXI^e siècle déjà bien entamé. L'aventure scientifique du cancer est une des plus belles aventures de la biologie. Que de choses ont changé en quinze ans ! Faire ainsi le point sur les bases fondamentales des mécanismes à l'œuvre dans les cancers permet de conserver l'acuité de neurones qui se seraient sans cela quelque peu assoupis...

J'avais trouvé chez Springer une éditrice de très grande qualité, Nathalie L'Horsset-Poulain, qui m'avait incité à écrire ce livre ; je trouve en Lavoisier une éditrice ayant les mêmes qualités professionnelles et humaines, Fabienne Roulleaux, sans l'insistance de laquelle cette nouvelle édition n'aurait pas vu le jour. À elle, à Céline Poiteaux qui a pris en charge la composition, à toute l'équipe éditoriale, j'adresse mes remerciements les plus vifs.

Oncologie

Plus que jamais, les oncologues ont besoin de l'apport de la biologie, d'abord pour comprendre les cancers, mais surtout pour les traiter. Des milliers d'essais thérapeutiques ont été lancés pour évaluer les thérapies innovantes ciblant les mécanismes de l'oncogenèse. Il est maintenant bien établi que le cancer est, d'une certaine façon, une maladie de la signalisation cellulaire : les cellules cancéreuses détournent à leur profit les messages que s'échangent les cellules, masquent ou surexpriment les récepteurs de ces messages, miment de mille façons les voies intracellulaires qui leur permettent de proliférer et d'envahir les tissus voisins ou distants.

Afin de ne pas se perdre dans le dédale des voies de signalisation, dans la profusion des récepteurs et des signaux concourant à l'oncogenèse, cet ouvrage propose une vision d'ensemble, simplifiée, didactique et complète des voies de transmission de l'information entre les cellules et à l'intérieur des cellules. Les voies de signalisation sont analysées une à une, mais sans jamais esquiver la complexité de leurs interconnexions. La présentation de chaque voie est suivie d'une brève description des altérations rencontrées dans les cancers et des approches pharmacologiques ciblées qui peuvent être mises en œuvre pour y remédier. Les mécanismes de base de la biologie moléculaire, qui permettent d'expliquer les perturbations des voies de signalisation, font l'objet d'annexes didactiques.

Cette nouvelle édition intègre les découvertes récentes de la recherche et apporte des compléments sur des sujets qui n'avaient pas été abordés dans la première édition, en particulier un chapitre sur adhésion et motilité cellulaire et une annexe sur les déviations métaboliques des cellules cancéreuses.

Abondamment illustré par des schémas très précis, cet ouvrage sera le compagnon idéal de l'oncologue dans sa quête de nouvelles thérapies anticancéreuses.

Jacques Robert est professeur de cancérologie biologique à l'Université de Bordeaux, ancien praticien hospitalier et chef de service à l'Institut Bergonié, et effectue ses recherches à l'unité 1218 de l'Inserm.

