

« La biologie du cancer vit une véritable révolution »

**Hugues de Thé, professeur de biologie moléculaire,
est nommé titulaire de la nouvelle chaire *Oncologie cellulaire et moléculaire***

- Leçon inaugurale le 08 janvier 2015 à 18h -

Par la création d'une chaire *Oncologie cellulaire et moléculaire* et la nomination d'Hugues de Thé, le Collège de France souligne le lien primordial que l'oncologie entretient avec différents domaines de la biologie, de la génétique, de l'épigénétique, du développement et de la biologie cellulaire.

A la fois médecin et chercheur, Hugues de Thé a introduit une nouvelle manière d'aborder la recherche sur les cancers et a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques.

Le Pr de Thé a consacré sa carrière à la compréhension des mécanismes complexes et variés des pathologies humaines, en particulier dans le domaine du cancer et des leucémies, afin de déterminer de nouvelles stratégies de traitements, plus rationnelles et plus efficaces. Il a notamment travaillé sur les relations entre transcription des gènes et développement des cancers, comme sur les relations entre dégradation des protéines et réponse thérapeutique.

« Très tôt, lors de ma formation à l'hôpital Necker, j'ai été conforté dans l'idée que l'on pouvait aborder de manière scientifique les mécanismes des maladies humaines. J'y ai été en contact avec des services liant la clinique et la biologie et menant une réflexion physiopathologique sur l'origine génétique des maladies et le rôle des médicaments dans les régulations cellulaires. Il m'est alors venu l'idée d'utiliser la pharmacopée pour sonder les mécanismes des maladies. Il me semblait que les agents chimiques pouvaient être des outils de choix pour élucider l'origine moléculaire de ces maladies. Ainsi, plutôt que de faire d'abord le modèle biochimique et le médicament après, il me semblait que l'on pouvait utiliser les médicaments existants pour sonder les cellules malades et être mis sur la piste des mécanismes biochimiques impliqués».

Guérir une forme rare de leucémie par ... l'arsenic !

Hugues de Thé est à l'origine de travaux précurseurs sur la leucémie promyélocytaire. En particulier, son laboratoire¹, en collaboration avec une équipe chinoise, a élucidé le mode d'action de l'arsenic et de l'acide rétinoïque, premiers traitements agissant directement sur produit d'une lésion génétique, une oncoprotéine, en induisant sa dégradation. Les modèles qu'il a développés ont conduit à une stratégie thérapeutique combinant acide rétinoïque et arsenic, qui a non seulement **conduit à la guérison définitive de la quasi totalité des patients atteints de cette maladie**, mais **ouvert de nouvelles voies thérapeutiques potentiellement transposables à d'autres cancers**. D'autres travaux d'Hugues de Thé sur des cancers du sein présentant une inactivation du gène P53 ont par ailleurs eu des incidences cliniques.

Lors de son enseignement au Collège de France le Pr de Thé s'attachera à retracer le parcours sinueux entre problématique clinique, découvertes fondamentales et optimisation des traitements.

L'ensemble de cet enseignement sera disponible en vidéo et en version anglaise sur www.college-de-France.fr

¹ Hugues de Thé dirige le laboratoire « Pathologie cellulaire : aspects moléculaires et viraux » du CNRS et de l'INSERM, situé à l'Hôpital St. Louis à Paris.

L'oncologie, de l'empirisme à la biologie moderne

Après des décennies d'études descriptives, la biologie du cancer vit une véritable révolution. Les approches génétiques ont permis d'identifier les dérégulations cellulaires qui conduisent à une prolifération indéfinie. Dans certains cas, des traitements ciblant les chefs d'orchestre de la transformation cancéreuse permettent d'obtenir des guérisons.

Avec le temps, nos cellules accumulent des mutations ou d'autres anomalies du génome. Dans beaucoup de cas, celles-ci n'ont pas d'effet ou conduisent à la mort cellulaire. Dans d'autres, elles confèrent à la cellule un avantage de survie. L'accumulation progressive de ces anomalies dans la même cellule va conduire à la prolifération indéfinie d'un clone cellulaire qui finira par former une tumeur. Les approches d'exploration du génome ont permis de découvrir ces mutations et d'appréhender la biologie des cellules cancéreuses. Ceci a conduit à l'identification des voies maîtresses du contrôle de la prolifération, de la mort programmée, de l'immortalité ou de la mémoire cellulaire. Ces techniques permettent maintenant une exploration globale des anomalies génomiques pour les tumeurs individuelles, permettant de classer celles-ci sur des critères biologiques, plutôt que sur des aspects morphologiques.

Il faut ensuite tenter de comprendre le désordre d'un système devenu anarchique et entièrement tourné vers la prolifération et la survie. Cependant, la signification fonctionnelle des anomalies génétiques, parfois plusieurs centaines, n'est pas toujours claire. La post-génomique tente d'intégrer ces anomalies génétiques en fonctions cellulaires et d'établir leur importance respective dans la biologie de la cellule tumorale. Cette question peut être abordée par des cribles fonctionnels, à la recherche d'anomalies maîtresses pouvant constituer une cible thérapeutique. Des cribles chimiques peuvent aussi être entrepris, à recherche de médicaments actifs dans des sous-types génétiques particuliers. Ces médicaments doivent ensuite être validés dans des modèles *ex vivo* (lignées cellulaires) ou *in vivo*, (modèles animaux), avant de pouvoir être administrés à l'homme. Sachant que les tumeurs naissent d'une combinaison d'anomalies, des associations thérapeutiques sont souvent nécessaires pour obtenir la guérison.

Les leucémies, tumeurs des cellules du sang, constituent une catégorie particulière du fait de la relative simplicité de leurs anomalies génétiques. Certaines d'entre elles sont caractérisées par une anomalie chromosomique isolée, une translocation, qui conduit à la fusion de deux protéines l'une à l'autre. Ces protéines de fusion constituent des cibles thérapeutiques idéales. Certains médicaments inhibent la fonction de ces protéines de fusion. Ce ciblage des protéines maîtresses a conduit à des rémissions cliniques spectaculaires. Je m'efforcerai, à travers l'exemple de la leucémie aiguë promyélocytaire, de décrypter le mode d'action de ces traitements ciblés. L'arsenic et l'acide rétinoïque se fixent à la protéine de fusion PML/RARA et induisent sa dégradation. La modélisation de la maladie chez l'animal a permis la mise au point d'un traitement associant les deux agents, traitement qui induit la guérison de la maladie sans chimiothérapie. Ces modèles animaux ont permis de comprendre en détail, les fondements cellulaires et moléculaires de la guérison. Cet exemple, dont je ne prétends pas qu'il soit immédiatement transposable à toutes les tumeurs, permet néanmoins de répondre à de nombreuses questions sur le cancer : l'addiction à l'oncogène, le rôle des modèles animaux, l'importance de la dégradation protéique et des combinaisons.

L'exemple de la leucémie aiguë promyélocytaire suscite l'espoir que la compréhension intime des mécanismes de la cancérogénèse puisse déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques. Enfin, cet exemple pose des questions sur l'équilibre entre recherche créative ou finalisée, ainsi que le rôle du hasard dans le domaine biomédical.

Hugues de Thé

Biographie

Ancien Interne des hôpitaux de Paris, docteur en médecine et docteur es sciences, Hugues de Thé, est chef du service de biochimie/biologie moléculaire de l'Hôpital Saint-Louis depuis 2009. Il est directeur de l'UMR « Pathologie et virologie moléculaire » et professeur de biologie moléculaire à l'Université Paris Diderot depuis 1995. Il a été nommé professeur au Collège de France en 2014.

Doctorant et post-doctorant à l'Institut Pasteur de 1985 à 1991, il a été chargé de recherche puis directeur de recherche à l'INSERM de 1991 à 1993, avant d'être nommé professeur des universités, praticien hospitalier en 1995.

Fonctions d'intérêt général

TATA memorial Foundation, Londres (depuis 1999)
Conseil scientifique de l'ARC (1999-2005), Président (2003-2005)
FNRS, Bruxelles (2006-2010)
Myeloid malignancy committee, American Society for Hematology (2006-2010)
Editeur associé, *Cancer Research*, puis *Cancer Discovery* (depuis 2004)

Principales distinctions

Prix Yvelines, Ligue nationale contre le cancer (1992)
Prix Bernard Halpern (1992)
Prix Robert Mandé, Académie Nationale de Médecine (1996)
Prix Rosen, Fondation pour la recherche médicale (1999)
Prix Etancelin de l'Académie des sciences (2002)
Prix Mitjaville, Académie Nationale de Médecine (2004)
Grand Prix Mergier-Bourdeix de l'Académie des sciences (2004)
Prix Paris, Ligue nationale contre le cancer (2004)
Membre de l'European Molecular Biology Organisation (EMBO, 2004)
Membre senior de l'Institut Universitaire de France (depuis 2007)
Prix Griffuel, Association pour la recherche contre le cancer (ARC) (2010)
Grand Prix Claude Bernard de la Ville de Paris pour la recherche médicale (2010)
Advanced Grant, European Research Council (ERC) (2010)
Prix Duquesne, Comité de Paris de la Ligue contre le Cancer (2014)
Prix Jose Carrera (European Hematology Association – 2015)

Hugues de Thé est membre de l'Académie des sciences depuis 2011.
Il est Chevalier de la Légion d'Honneur et Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Enseignement

L'enseignement de la chaire *Oncologie cellulaire et moléculaire* présentera cette année un historique de la discipline et des visions successives sur ce groupe de maladie. Seront ensuite abordés les différentes facettes de la physiopathologie du cancer : virus, mutagènes, épigénétique, interactions cellulaires, thérapeutiques dans les situations les plus simples, puis dans les tumeurs solides dont la complexité est beaucoup plus grande.

Cours 2014/2015 : L'oncologie, de l'empirisme à la biologie moderne

Les cours du Pr Hugues de Thé auront lieu les lundis à 09h30, à partir du 19 janvier 2014

(Calendrier des cours : <http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/course-2014-2015.htm>)

Un Colloque, *Les mille et une facettes de P53*, se tiendra le 21 mai de 09h à 18h00

(Programme : <http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/seminar-2014-2015.htm>)

L'ensemble de l'enseignement du Pr Hugues de Thé sera disponible en vidéo et en version anglaise sur www.college-de-france.fr