

Facteurs de transcription et différenciation cellulaire

Hugues de Thé présente son cours de l'année dans la série les courTs du Collège de France.



Transcription de la vidéo :

Mes cours de cette année au Collège de France seront dans la continuité des deux années précédentes et consacrés à ce qu'on appelle les gènes maîtres, des gènes impliqués dans le développement mais aussi dans le cancer.

Ce que les cinquante dernières années nous ont appris, c'est que le cancer est une maladie extraordinairement diverse. Cette diversité a d'abord été abordée par l'image, par ce qu'on appelle l'anatomopathologie, et on a des tomes entiers, des dictionnaires de descriptions des images données par ces différentes tumeurs. Puis, depuis une vingtaine d'années, on a maintenant abordé cette description de la diversité par la génétique et on sait que la génétique fait finalement du cancer une collection de maladies orphelines, une collection de maladies chacune extrêmement rare mais chacune très différente.

Cette diversité traduit les différentes manières qu'il y a d'acquérir le désordre et ça c'est le deuxième maître-mot : c'est que le cancer, c'est une maladie du désordre. Désordre qui peut être d'origine génétique, avec des mutations, qui peut être lié à l'invasion par des virus, qui peut être lié à des défauts du système immunitaire, à des défauts de signalisation des hormones, et donc il faut arriver, pour subjuguier cette diversité, à décrire ce désordre. L'approche qui a été la nôtre pour aborder cette diversité, ce désordre, c'est de chercher des perversions de l'identité cellulaire, et l'une des manières d'expliquer cette perturbation, ce sont

des modifications soit épigénétiques ; soit de transcription, c'est-à-dire du programme d'expression des différents gènes de l'organisme qui vont être profondément anormaux.

Le modèle sur lequel nous avons travaillé pendant trente ans est un modèle lié à une translocation chromosomique dans lequel la cassure d'un facteur de transcription va faire que ce facteur de transcription va profondément perturber l'expression des gènes et, en perturbant l'expression des gènes, on va changer l'identité cellulaire. Nous avons commencé dans les cours des années précédentes à aborder un réseau central qui est celui de la protéine p53 qui est l'arbitre de la vie et de la mort, l'arbitre du vieillissement et de la réponse au stress.

L'an dernier, nous avons évoqué le problème des récepteurs hormonaux dans les tumeurs hormonosensibles, en particulier tumeurs du sein ou tumeurs de prostate, et vu comment est-ce que l'on comprend aujourd'hui, beaucoup mieux qu'il y a dix ans, les anomalies de signalisation, les anomalies de réseau dans ce type de tumeurs et, cette année, j'ai décidé de traiter du problème des gènes maîtres, ces gènes qui sont communs au développement embryonnaire, qui sont souvent des gènes qui vont déterminer par leur expression l'identité cellulaire – faire par exemple qu'une cellule devient une cellule du sang, une cellule hématopoïétique – et comprendre comment ces quelques gènes maîtres se retrouvent mutés, transloqués, anormaux dans un très grand nombre de leucémies et on commence à comprendre comment ces mutations de gènes maîtres vont être responsables de la transformation cellulaire.

Bien entendu, les perspectives de traitement découlent de la compréhension des anomalies de ces gènes maîtres. Le modèle probablement le plus achevé et celui sur lequel, historiquement, mon laboratoire travaille, c'est celui de la leucémie aiguë promyélocytaire dans laquelle, maintenant, des traitements à base d'acide rétinoïque et d'arsenic arrivent à guérir quasiment tous les patients, sans chimiothérapie ni toxicité. Mais ce remarquable exemple thérapeutique a pris une trentaine d'années pour être à la fois compris, optimisé et mis en place, donc on peut bien entendu penser que, dans d'autres types de maladies, on va arriver à des approches aussi ciblées dans lesquelles on va réordonner ces réseaux de gènes en agissant directement sur les gènes maîtres mais ce ne sera pas rapide, ce n'est pas pour demain : il faut d'abord faire de la biologie et arriver à comprendre exactement quelles sont les anomalies avant de chercher à les réparer.