



HAL
open science

Le modèle drosophile et la recherche en cancérologie

Jennifer Falconi, Katrin Strobel, Alexandre Djiane, Patrice Lassus

► **To cite this version:**

Jennifer Falconi, Katrin Strobel, Alexandre Djiane, Patrice Lassus. Le modèle drosophile et la recherche en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 2024, 111, pp.880 - 892. 10.1016/j.bulcan.2024.05.005 . hal-04780979

HAL Id: hal-04780979

<https://hal.science/hal-04780979v1>

Submitted on 20 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Le modèle drosophile et la recherche en cancérologie.

Drosophila as a model to study cancer biology.

Jennifer Falconi¹, Katrin Strobel¹, Alexandre Djiane¹ and Patrice Lassus² *

¹ IRCM, Univ Montpellier, Inserm, ICM, Montpellier, France

² IRCM, Univ Montpellier, Inserm, ICM, CNRS, Montpellier, France

* Correspondance : IRCM, Inserm U1194
208, rue des Apothicaires
34298 Montpellier, Cedex, France
tel: +33 (0) 411 283 157
email: patrice.lassus@inserm.fr

Résumé

L'augmentation de l'incidence des cancers à l'échelle planétaire fait de cette pathologie la deuxième cause de décès au monde. Au cours des dernières décennies, de nombreux progrès tant au niveau des connaissances fondamentales que dans la découverte de nouvelles approches thérapeutiques ont été réalisés. Cependant, la diversité des mécanismes liés au développement tumoral nécessite l'utilisation d'outils de recherche sophistiqués et adaptés afin de mieux appréhender cette complexité. Parmi ceux-ci, la drosophile (*Drosophila melanogaster*) représente un modèle génétique de choix présentant de nombreux avantages d'un point de vue pratique et conceptuel. En effet, la conservation des gènes impliqués dans le cancer entre cet insecte et les mammifères place la drosophile comme un outil de recherche important pour la compréhension des mécanismes fondamentaux régissant la tumorigénèse et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette revue se propose de décrire ce modèle original et de discuter son intérêt pour l'étude de la biologie des cancers.

Mots clés :

Cancer, Drosophile, Génétique, Modèle

Summary

The rising global incidence of cancer makes it the second leading cause of death worldwide. Over the past decades, significant progress has been made in both basic knowledge and the discovery of new therapeutic approaches. However, the complexity of mechanisms related to tumor development requires the use of sophisticated and adapted research tools. Among these, the fruitfly *Drosophila melanogaster* represents a powerful genetic model with numerous practical and conceptual advantages. Indeed, the conservation of genes implicated in cancer between this insect and mammals places *Drosophila* as a crucial genetic tool for understanding the fundamental mechanisms governing tumorigenesis and identifying new therapeutic targets. This review aims to describe this original model and demonstrate its relevance for studying cancer biology.

Keywords:

Cancer, Drosophila, Genetics, Model

Introduction

L'avancé des connaissances de la biologie des cancers a démontré la complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette pathologie (1). De nombreuses découvertes essentielles ont été faites grâce à l'utilisation *in vitro* de modèles de lignées cellulaires cancéreuses. Cependant, on considère actuellement le cancer comme un écosystème complexe faisant intervenir non seulement les différents clones cellulaires cancéreux mais également l'environnement tumoral proche constitué notamment des cellules du tissu sain, des cellules sécrétant la matrice extracellulaire (fibroblastes, etc...) et les divers types de cellules du système immunitaire (2). Les interactions entre ces différents éléments rendent la compréhension du développement tumoral extrêmement ardue et ne peut pas être modélisé par une simple approche expérimentale de culture de lignées cellulaires. L'utilisation de modèles *in vivo* s'est donc imposé au cours du temps pour une étude plus précise de la biologie des cancers. La souris reste le modèle expérimental de référence. La grande variété d'animaux génétiquement modifiés générés à ce jour a conduit à un nombre important d'avancées dans les divers domaines de la cancérologie. Cependant d'autres types de modèles complémentaires, moins reconnus pour l'étude de la tumorigénèse, existent. Parmi ces outils expérimentaux, nous trouvons la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster* (3), qui présente plusieurs avantages par rapport à la souris. Il faut souligner ici que la drosophile possède un grand nombre de gènes et de voies de signalisation conservés avec l'homme. Plus précisément, plus de 70% des gènes humains dont les mutations causent des pathologies (dont le cancer) ont un orthologue fonctionnel chez la mouche. De plus, la drosophile offre une boîte à outils génétique très puissante comprenant des milliers de souches mutantes avec soit des gènes inactivés soit des lignées transgéniques permettant une expression contrôlée spatio-temporellement de la plupart des gènes. Comme nous le décrivons plus tard, nous pouvons de ce fait créer des mouches avec des génotypes complexes (bien plus que chez la souris) grâce à sa génétique inverse avancée. Enfin, une drosophile atteint le stade adulte très rapidement (10 à 11 jours à 25°C, plusieurs mois chez la souris) et possède un fort taux de reproduction (une femelle adulte peut pondre 400 à 500 embryons en 10 jours, une souris donne entre 8 et 10 descendants) sans avoir besoin d'équipements de laboratoire massifs. Ces caractéristiques, ainsi que d'autres avantages, permettent d'étudier facilement et rapidement les interactions complexes qui existent entre les gènes, les cellules ou les divers tissus, non seulement au cours du développement, mais aussi bien évidemment, au cours de la progression tumorale.

Après une brève description historique des principales découvertes liées à la drosophile, montrant comment et pourquoi ce petit insecte a révolutionné la biologie moderne, cette revue s'attachera dans un deuxième temps à décrire les avantages du modèle et ses points communs avec la biologie des mammifères. Nous nous intéresserons ensuite plus précisément à l'utilisation de la drosophile pour l'étude de la tumorigénèse, la description de modèles de cancers spécifiques ainsi que les dernières avancées mises en évidence par cet organisme.

La drosophile comme organisme modèle

Historique

Cette petite mouche, largement présente dans la nature et dans des laboratoires du monde entier, sert d'organisme modèle en recherche biomédicale depuis plus d'un siècle. L'histoire commence au début des années 1900, lorsque Charles W. Woodworth cultive pour la première fois *Drosophila melanogaster* au laboratoire zoologique de Harvard (3). En raison de ses avantages, notamment son court temps de génération, d'autres scientifiques tels que William Castle et Frank Lutz ont rapidement adopté cette mouche en tant qu'organisme modèle. En 1933, la valeur de cet insecte dans la recherche a été consacrée lorsque Thomas Hunt Morgan a reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine pour ses recherches révolutionnaires sur la génétique de la drosophile, jetant ainsi les bases de la théorie chromosomique de l'hérédité (4). Le laboratoire de Morgan a été le lieu de formation de nombreux étudiants talentueux, dont le lauréat du prix Nobel de 1946, Hermann Joseph Muller. Muller a démontré le principe de la mutagenèse induite par l'irradiation aux rayons X et la transmission des mutations aux générations suivantes (5,6). La drosophile est rapidement devenue un organisme modèle clé pour des avancées majeures en génétique, comprenant la cartographie physique des gènes dans les chromosomes polyténiques (7) et la recombinaison mitotique (8). En 1980, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus ont identifié des gènes impliqués dans des voies de signalisation fondamentales, telles que les voies Hedgehog, Tgf- β et Notch, en effectuant un criblage mutationnel à l'échelle du génome (9) remportant ainsi le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1995 partagé avec Edgard Lewis, un autre drosophiliste. L'un des gènes fondamentaux du développement embryonnaire et de la polarité est Toll, l'homologue drosophile du récepteur de l'IL-1 de type 1 (IL1R1) des mammifères. En 1996, Jules Hoffmann a apporté une

contribution révolutionnaire en identifiant le rôle de la voie Toll dans la reconnaissance des micro-organismes (10). Cette découverte a permis de relier pour la première fois les récepteurs Toll à l'immunité innée aboutissant à l'obtention du prix Nobel de physiologie et de médecine en 2011 (partagé avec Bruce Beutler et Ralph Steinman). La recherche sur la drosophile a également contribué à notre compréhension des rythmes biologiques. Les travaux pionniers sur l'expression des transcrits sous le contrôle de l'horloge circadienne ont été encore une fois honorés par un prix Nobel décerné à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young en 2017 (11). Cependant, la reconnaissance de la drosophile en tant qu'organisme modèle ne se limite pas aux cinq prix Nobel mentionnés. Ainsi, la méthode "shot-gun" utilisée pour le séquençage du génome humain a été initialement testée avec succès sur la drosophile, qui a vu la publication de son génome complet en mars 2000, onze mois avant celui du génome humain (12). Grâce à ces réalisations historiques, cette petite mouche a consolidé sa position en tant qu'organisme modèle dans des domaines aussi variés que la neurologie, le vieillissement, la génétique et la recherche sur le cancer. En effet, la drosophile présente des avantages significatifs par rapport à d'autres organismes modèles comme nous allons le voir dans le chapitre suivant.

Avantages techniques du modèle drosophile

L'utilisation de la mouche du vinaigre en recherche a été encouragée par les multiples avantages que propose le modèle (3).

- *Un cycle de vie rapide:*

Le temps de génération de la drosophile est court. Les embryons éclosent en larves en seulement une journée, puis se transforment cinq jours plus tard en pupes permettant la métamorphose en adulte qui durera en moyenne quatre jours. Seulement une dizaine de jours se sont écoulés entre la ponte des œufs et l'émergence d'un adulte sexuellement mature. Cette caractéristique permet d'étudier plusieurs générations en un laps de temps restreint.

- *Un grand nombre d'individus:*

Une femelle unique est capable de déposer des centaines d'œufs au cours de sa vie. Ce taux de reproduction garantit la disponibilité d'un grand nombre d'individus pour chaque expérience, ce qui renforce la validité statistique des résultats obtenus.

- *Une maintenance économique:*

En raison de leur petite taille, 2 à 3 millimètres de long, les drosophiles nécessitent peu d'espace et une alimentation économique, composée de substances courantes à faible coût comme la levure, le sucre et l'agar. De plus, leur élevage ne nécessite pas d'équipement

spécialisé et couteux mais simplement des binoculaires et incubateurs qui sont standards dans les laboratoires.

- *Un génome « idéal » :*

Le génome de la drosophile est connu et séquencé depuis mars 2000, ce qui facilite l'identification précise des gènes et de leur localisation dans le génome. Cette annotation permet également de prédire les fonctions des gènes jusqu'alors inconnus. La comparaison avec d'autres génomes permet d'identifier les gènes conservés au cours de l'évolution, dont les rôles sont probablement essentiels. Avec environ seulement 13,600 gènes, la drosophile présente moins de redondance génétique. Elle ne compte également que 4 paires de chromosomes par cellules somatiques. Les manipulations génétiques sont donc particulièrement facilitées.

- *Une boîte à outil génétique puissante:*

La drosophile offre un arsenal complet de techniques génétiques. La mutagenèse dirigée, l'interférence par ARN, et l'édition du génome par CRISPR/Cas9 permettent d'étudier le rôle des gènes en les invalidant ou en réduisant leur expression. Une grande batterie de rapporteurs génétiques permet de suivre quantitativement et visuellement l'activité des différentes voies de signalisation, ou de processus métaboliques dans le temps et l'espace. Les modèles d'expression binaire, tels que Gal4/UAS, permettent la surexpression de n'importe quel transgène, offrant ainsi un contrôle précis sur l'activation ou l'inactivation des gènes (via l'expression d'ARN interférants). La très grande diversité des drivers Gal4 (plusieurs milliers actuellement disponibles) permettent donc des études ciblées dans des tissus spécifiques et à des stades de développement définis (Figure 1). Le développement croissant de ces techniques, et l'utilisation combinée de différents systèmes de surexpression dans un même organisme (par exemple Gal4/UAS combiné au système QF/QUAS) permettent aujourd'hui un contrôle des niveaux d'expression de n'importe quel gène du génome, et de manipuler indépendamment différentes populations cellulaires et/ou tissus. D'autre part, les divers outils mis au point offrent la possibilité de générer des tissus mosaïques (tissus composés du même type cellulaire mais dont les génotypes peuvent varier). Cette technologie est cruciale pour aborder les questions de comportement cellulaire clonal, un des aspects majeurs de l'hétérogénéité tumorale. La communauté scientifique très active a ainsi généré et partagé de vastes collections de lignées génétiquement modifiées (plusieurs dizaines de milliers), facilitant les recherches futures.

En somme, la drosophile offre de nombreux avantages techniques grâce à sa biologie intrinsèque, à son génome bien caractérisé et à sa boîte à outils génétique diversifiée, ce qui en fait un choix de prédilection pour une grande variété de domaines de recherche, de

la génétique du développement en passant par la physiologie et bien sûr diverses pathologies telles que le cancer.

Différences et analogies des systèmes biologiques homme et drosophile.

Malgré des différences évidentes en termes de taille, de morphologie et de biologie, la drosophile partage avec l'homme de nombreuses similitudes fonctionnelles (Figure 2). Bien que la morphologie des organes puisse varier considérablement, on retrouve des structures aux fonctions équivalentes dans les deux espèces (3).

- *Système digestif:*

Tant chez l'homme que chez la drosophile, le système digestif assure la digestion de la nourriture, l'absorption des nutriments et l'élimination des déchets tout en maintenant une barrière de défense contre les infections. Les tubes digestifs des deux espèces sont d'origine endothéliale et sont organisés en épithéliums simples composés de plusieurs types cellulaires globalement regroupés en entérocytes (cellules absorbantes), cellules endocrines, et cellules souches intestinales. Les cellules souches intestinales des drosophiles partagent des mécanismes intracellulaires de régénération similaires à leurs homologues mammifères.

- *Systèmes nerveux et musculaires:*

Le système nerveux de la drosophile est constitué d'un cerveau à symétrie bilatérale composé de neurones et de cellules gliales. Les extensions de ces neurones se projettent vers divers organes, y compris les muscles squelettiques, permettant ainsi un contrôle moteur et la mobilité de l'animal, similaire à l'homme. Le système nerveux permet également le contrôle autonome de processus tel que le péristaltisme du bol alimentaire au travers du tube digestif par une innervation des muscles viscéraux (mais aussi de l'épithélium digestif lui-même).

- *Système cardiaque, circulatoire et endocrinien:*

La drosophile possède un cœur primitif sous forme d'un long tube longitudinal, représentant le système cardiaque. Ce tube est organisé en chambres cloisonnées par des valves et aboutit sur un système circulatoire ouvert. Les organes baignent dans de l'hémolymphe, un liquide intercellulaire similaire à la lymphe des mammifères et contenant aussi des cellules circulantes tels que des macrophages. Ils y puisent directement les diverses substances qui y sont contenues, dont des hormones capables de réguler à distance divers processus physiologiques, tels que la croissance, la reproduction et le métabolisme.

- *Système Respiratoire:*

Chez l'homme, les échanges gazeux se font au niveau des poumons, tandis que chez la drosophile, ils s'effectuent via les trachées, un réseau ramifié de tubes similaires aux bronches et bronchioles mais pénétrant au plus près des différents les organes. Dans les deux cas, ces systèmes permettent les échanges gazeux entre l'environnement et l'organisme, bien que chez la drosophile, cela se fasse indépendamment du système circulatoire.

- *Système reproducteur:*

Chez tous les animaux, et en particulier la drosophile et l'humain, la fonction de reproduction est assurée par des cellules germinales très spécialisées: ovocyte et spermatozoïdes. Après l'accouplement, la drosophile femelle stocke le sperme de ses partenaires dans une spermathèque. Les œufs seront fécondés lors de leur descente des ovaires vers l'utérus, puis déposés sur un substrat propice à leur développement, faisant ainsi de la drosophile un animal ovipare. Les réserves nutritives pour le futur embryon sont ainsi stockées avant fertilisation dans l'œuf. L'homme est lui vivipare : l'ovocyte est libéré des ovaires dans les trompes de Fallope. S'il est fécondé par un spermatozoïde, l'embryon se développe dans la paroi utérine jusqu'à la naissance. Chez les mammifères, les ressources nutritives pour l'embryon et le fœtus sont fournies après fécondation via un placenta.

- *Système immunitaire:*

Enfin, le système immunitaire de la drosophile repose sur des mécanismes tels que la phagocytose et la production de peptides antimicrobiens ou antiviraux pour se défendre contre les infections. Il est ainsi fortement similaire au système immunitaire inné des mammifères. Cependant, il est important de noter que ce modèle ne permet pas de reproduire le système immunitaire adaptatif, qui inclut des mécanismes de cytotoxicité médiée par les lymphocytes et la production d'anticorps, comme on le retrouve chez les vertébrés supérieurs, dont les humains.

Ces similitudes biologiques ne signifient pas que les deux organismes sont interchangeable, mais elles montrent que la drosophile peut servir de modèle pour étudier des aspects fondamentaux de la biologie de ces différents systèmes et fonctions biologiques qui sont pertinents pour les humains, et en particulier pour les cancers de ces différents organes.

Les voies de signalisation, oncogènes et suppresseurs de tumeurs.

Les grandes voies de signalisations impliquées dans la tumorigénèse et les gènes les plus fréquemment mutés dans les cancers humains sont maintenant bien identifiés.

De manière remarquable, ces circuits de transduction du signal ainsi que les principaux oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs sont parfaitement conservés chez la drosophile. Certains ont même été découverts initialement chez cet organisme en montrant originellement leur implication dans le développement embryonnaire (9) pour être étendue par la suite à un rôle majeur dans les mécanismes d'initiation et de progression tumorale. Parmi ces grandes voies de signalisation on trouve par exemple:

- *Notch*:

La voie Notch (13) mise en évidence en premier chez la drosophile, est cruciale pour le développement de nombreux tissus et organes, y compris le système nerveux, les ailes, et les yeux. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, et la morphogénèse. Des mutations de la voie Notch aboutissent à des anomalies développementales et des altérations génétiques dans les composants de la voie Notch ont été identifiées dans divers types de cancer, tels que le cancer du sein, le cancer du poumon et les leucémies T aiguë lymphoblastiques. Il est important de noter que le rôle de la voie Notch peut varier d'un type de cancer à l'autre, agissant parfois comme suppresseur de tumeur ou comme oncogène selon le contexte.

- *Wingless/ b-Caténine* :

Cette voie de signalisation également découverte chez la drosophile (14) est activée par l'interaction entre un ligand (Wingless, Wnt chez les vertébrés) avec des récepteurs membranaires (Frizzled) aboutissant à la stabilisation et la translocation dans le noyau du co-activateur transcriptionnel b-Caténine. La voie Wingless (Wnt) est activée dans la plupart des cancers colorectaux. Des mutations dans les gènes régulateurs de la voie Wnt, tels que APC (Adenomatous Polyposis Coli), un déstabilisateur de la b-Caténine, sont fréquemment observées, contribuant à la formation de polypes et au développement du cancer colorectal. On retrouve une induction de cette voie également dans d'autres types de cancer tels que les hépatocarcinomes.

- *Hedgehog*:

La voie de signalisation Hedgehog (Hh) découverte aussi chez la drosophile (15), joue un rôle essentiel dans le développement embryonnaire et la morphogénèse tissulaire. Elle régule divers processus cellulaires, y compris la différenciation, la prolifération, et la polarité tissulaire, contribuant ainsi au développement normal de l'organisme. L'activation de cette voie passe par la fixation d'un ligand (Hedgehog/ Sonic Hedgehog chez les vertébrés) sur

son récepteur (Patched) induisant l'activation et la translocation d'un facteur de transcription (Cubitus interruptus/ Gli) dans le noyau qui active la transcription de gènes cibles spécifiques. Cette voie conservée chez l'homme est impliquée notamment dans le développement du cancer basocellulaire, la forme la plus fréquente de cancer de la peau.

- Hippo/Yap:

La voie Hippo caractérisée originellement chez la drosophile est essentielle pour le développement normal de l'organisme car elle régule la prolifération et la croissance cellulaire (16). Cette voie est composée d'une série de protéines kinases activées en cascade Hippo et Warts (Mst et Lats chez les vertébrés). L'induction de la cascade aboutit à l'inactivation de Yorkie (Yki) un coactivateur transcriptionnel négativement régulé par la voie Hippo. L'activation de Hippo entraîne ainsi la phosphorylation de Yki, inhibant son activité transcriptionnelle. Lorsque cette voie est inhibée, Yki (Yap et Taz chez les mammifères) entre dans le noyau et active la transcription de gènes essentiels pour la prolifération et la survie cellulaire. Cette voie est fréquemment dérégulée dans plusieurs types de cancers humains tels que certains sous-types de cancers du foie, mélanomes ou poumon.

Les autres grandes cascades de signalisations fréquemment dérégulées dans les cancers telles que les voies Ras/MAPK, PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT ou Tgf- β sont également parfaitement conservés chez la drosophile (16). Enfin les principaux oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs tels que Ras, Src, Myc ou p53 sont présents chez la mouche et remplissent des fonctions similaires à celles retrouvées chez l'homme (17).

En conclusion, la forte conservation fonctionnelle des principales voies de signalisations dérégulés dans les cancers fait de cet insecte une plateforme idéale pour en étudier en détail les mécanismes moléculaires de ces différentes voies et leurs conséquences cellulaires, ce qui a permis des avancées majeures dans la compréhension des cancers.

Les différents modèles de cancers chez la drosophile

Modèles mutants.

Depuis plus d'un siècle l'étude de la drosophile a permis de générer et de caractériser des milliers de mutants. Ces souches mutantes apparues dans les laboratoires spontanément ou via diverses stratégies de mutagenèse sont à l'origine de la révolution apportée par cet organisme sur la compréhension de la génétique et de la biologie du développement. Parmi ces mutants, plusieurs suppresseurs de tumeurs et oncogènes conservés chez l'homme ont été découverts chez la mouche. Voici quelques exemples:

- *l(2)gl (lethal (2) giant larvae):*

L'isolation de mutants du gène *l(2)gl* a permis d'observer des phénotypes hyperplasiques des tissus épithéliaux de la larve de drosophile (18). Par la suite la caractérisation de ce facteur, a pu montrer son implication dans la mise en place de la polarité cellulaire épithéliale et établissant un rôle clé de ce processus dans la protection contre la transformation cancéreuse. *l(2)gl* et ses deux autres facteurs de polarité associés, Discs Large et Scribble, sont parfaitement conservés chez l'homme tant d'un point de vue structural que fonctionnel et sont maintenant définis comme des suppresseurs de tumeurs.

- *Wts (warts):*

Le gène *wts* code pour une kinase qui fait partie de la voie de signalisation Hippo. Identifié via un crible génétique recherchant des mutants affectant la taille des tissus mutés chez la drosophile, *wts* agit comme un suppresseur de tumeurs en régulant la croissance cellulaire (19). Des mutations du gène *wts* peuvent ainsi conduire à une prolifération cellulaire incontrôlée et à la formation de tumeurs. Ses orthologues humains, LATS1 & 2 sont des suppresseurs de tumeurs bien connus participant à la régulation de la croissance cellulaire et à la prévention de la progression tumorale.

- *Myc:*

La drosophile est la première espèce chez laquelle un gène *Myc* a été décrit. Ainsi, en 1935, Calvin Bridges a isolé une mutation chez la mouche qu'il a appelée "diminutive (*dm*)" et qui a été plus tard démontrée correspondre à une mutation hypomorphe du gène *Myc* de la drosophile (20). La caractérisation de ce mutant a démontré que *dm/Myc* participe activement à la régulation de la croissance cellulaire en influençant le cycle, la division et la mort cellulaire. Des travaux parallèles dans d'autres organismes au cours des années 80 ont permis de démontrer que la famille des gènes *Myc* représente des oncogènes majeurs très fréquemment activés dans les cancers humains.

En résumé, la disponibilité et la caractérisation de ces modèles mutants ont permis et permettent encore à ce jour de décortiquer le rôle d'un grand nombre de gènes, de déterminer comment ils contrôlent les processus cellulaires et tissulaires dérégulés au cours de la carcinogénèse tels que la prolifération cellulaire, l'adhésion, la migration, ou la mort cellulaire programmée... Les études chez la drosophile permettent ainsi de proposer les mécanismes par lesquels leurs homologues humains contrôlent le développement tumoral (en la favorisant, ou la réprimant).

Modèles de croissance tumorale dans les épithéliums des disques imaginaux.

Les carcinomes, qui sont des tumeurs d'origine épithéliale, constituent la majorité des cancers diagnostiqués chez les humains. En effet, on estime qu'environ 80 à 90 % de tous les cancers sont de type carcinomateux. Ces tumeurs malignes se forment à partir des cellules épithéliales et peuvent affecter divers organes, dont la peau, les poumons, le sein, la prostate et le tractus gastro-intestinal. Bien que leur diversité en termes de sites primaires et de caractéristiques moléculaires soit importante, leur origine épithéliale commune les amène à partager des mécanismes cellulaires et moléculaires fondamentaux. La larve de drosophile s'avère être un modèle pertinent très puissant pour étudier ces mécanismes. En effet, elle possède des structures particulières appelées disques imaginaux qui sont à l'origine de la formation des organes de la mouche adulte tels que les ailes, les yeux ou les pattes (3). Ces disques sont composés principalement d'une couche d'épithélium colonnaire. Les cellules présentent une polarité apico-basale et reposent sur une membrane basale, une structure extracellulaire qui fournit un support et une adhérence aux cellules. Grâce à l'utilisation du système inductible Gal4/UAS, il est possible de moduler spécifiquement dans ces tissus l'expression de gènes impliqués dans la progression tumorale (Figure 3). Par exemple, l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs *l(2)gl* ou *Scribble* par ARN interférents simultanément avec l'expression d'une forme activée d'oncogènes comme Ras, Notch ou Myc provoque dans le disque imaginal cible l'apparition de tumeurs agressives ayant les caractéristiques principales d'un carcinome (21). Cet outil génétique puissant utilisé dans de très nombreuses études a permis d'enrichir nos connaissances fondamentales sur les facteurs et réseaux de signalisations impliqués dans la progression tumorale. D'autre part, ce modèle constitue une plateforme idéale pour identifier de nouveaux acteurs du processus cancéreux. En effet, il permet par croisement génétique avec des souches mutantes ou exprimant des ARN interférents de procéder à des cribles génétiques par perte de fonction (inactivation d'un gène qui aboutit à l'inhibition du phénotype d'intérêt, ici la formation de tumeurs) ou gain de fonction (inactivation d'un gène qui aboutit à l'amplification du phénotype d'intérêt). Cette approche extrêmement puissante car réalisée à large échelle et *in vivo* a permis d'identifier de nouveaux facteurs clés de la régulation de la progression tumorale des épithéliums tels que les facteurs de transcription de la famille des b-Zip, Atf3 et Pdp1 (22,23). Ces nouveaux acteurs constituent des cibles potentielles pour de futures approches thérapeutiques.

Modèles de cancer organotypiques

En parallèle des modèles stéréotypiques de carcinomes, différents modèles tumoraux plus spécifiques ont été élaborés chez la drosophile pour reproduire certains types de cancers humains. On trouve notamment:

- Modèles de cancer intestinaux:

Tout comme chez l'homme, il a été montré que la perte d'Apc (*adenomatous polyposis coli*), un régulateur négatif de la voie wingless dans les cellules souches intestinales de drosophile provoque la prolifération de ces cellules et l'apparition d'adénomes. L'expression concomitante d'une forme activée de Ras induit l'apparition d'adénocarcinomes, reproduisant fidèlement les événements moléculaires menant aux cancers colorectaux (24).

- Modèles de cancer du cerveau:

Parmi les multiples types de tumeurs du cerveau, certains ont pu être récapitulés en partie chez la drosophile. Par exemple l'expression simultanée de EGFR et PI3K, deux facteurs retrouvés activés chez les patients, dans les cellules gliales de la larve ou de la mouche adulte, provoque l'apparition de tumeurs ressemblant aux gliomes ou glioblastomes humains (25). D'autre part l'inactivation de certains gènes (tels que *brat*, *nerfin-1* ou *prospero*) dans les cellules souches neuronales (neuroblastes) larvaires provoque une prolifération incontrôlée de ces précurseurs neuronaux menant *in fine* au développement de tumeurs ressemblant aux tumeurs pédiatriques telles que les médulloblastomes (26).

- Modèles de cancer de la prostate:

La drosophile mâle possède un organe, la glande accessoire, considéré comme l'homologue fonctionnel de la prostate chez l'homme (27). Grâce à un crible génétique par perte de fonction spécifiquement dirigé dans cette glande, plusieurs gènes dont la perte provoque la croissance et la migration des cellules épithéliales de cet organe ont été identifiés et dont certains sont retrouvés mutés chez certains patients tels que les voies Ras/MAPK et PI3K/Akt/mTOR. Ce modèle encore peu utilisé, pourrait servir de plateforme pour l'étude des mécanismes impliqués dans ce type de cancer (28).

Cette liste n'est pas exhaustive et il est à noter que des modèles simulant les cancers bronchiques, le carcinome médullaire de la thyroïde ou certains sous-types de leucémies sont également présents chez la drosophile.

En conclusion, les modèles de cancer chez la drosophile ont joué un rôle essentiel dans le développement de l'étude des voies de signalisation et leur implication dans les cancers. Ils ont permis la découverte d'oncogènes et de suppresseurs de tumeurs mais aussi l'étude des processus tumorigènes, et la création de modèles organotypiques pour des cancers spécifiques. Ces travaux ont contribué et continueront de contribuer de manière significative

à notre compréhension des mécanismes du cancer et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Le modèle de drosophile et les nouvelles tendances de la recherche sur le cancer

Les modèles classiques décrits ci-dessus ont rendu et rendent encore possible un approfondissement des connaissances fondamentales liées à la biologie des cancers. De façon remarquable, ce petit organisme est également à la pointe de la recherche sur les concepts émergents de la biologie des cancers. Nous nous attarderons plus spécifiquement sur deux champs de recherche étudiés par notre laboratoire. Nous terminerons ce chapitre par une discussion sur l'utilisation du modèle drosophile pour le criblage de nouvelles molécules anti-cancéreuses.

Compétition cellulaire et tumorigénèse:

Il est maintenant acquis que le cancer est un écosystème complexe qui peut être subdivisé en deux parties: la tumeur et son micro-environnement. Le micro-environnement tumoral comprend différents types de cellules hôtes telles que les cellules du système immunitaire, les cellules du stroma, etc... qui interagissent avec les cellules cancéreuses favorisant ou restreignant la croissance de la tumeur. La tumeur est elle-même, considérée maintenant comme un écosystème à part entière. En effet, dans la plupart des cas, une tumeur solide est composée non pas d'un mais de plusieurs types de cellules cancéreuses. Ces sous-clones génétiquement et épigénétiquement distincts dont l'origine est généralement commune définissent l'hétérogénéité tumorale. Cette hétérogénéité est la conséquence d'un développement obéissant à un processus évolutif de type darwinien. Ainsi à travers de nombreux cycles de mutations et d'adaptation à son environnement, un clone ancestral va donner lieu à la sélection et donc à l'émergence de différents sous-clones dont les mieux adaptés constitueront l'hétérogénéité de la tumeur (2).

Alors que l'interaction des cellules tumorales avec le micro-environnement est la source d'intenses recherches, les relations prenant place entre les sous-clones tumoraux restent à ce jour difficiles à appréhender. Ainsi la dynamique des interactions opérant entre les divers sous-clones tumoraux ou avec les cellules saines de l'organe touché est encore mal comprise. L'étude de telles interactions est primordiale si l'on désire mieux comprendre la

progression et l'évolution de la pathologie ainsi que l'amélioration de traitement thérapeutiques adaptés (2).

Plusieurs données récentes indiquent que, comme dans tout écosystème évolutif, les divers sous-clones de cellules cancéreuses communiquent via des interactions hétérotypiques et se comportent comme des sociétés obéissant aux mêmes règles retrouvées en écologie dans l'étude de la dynamique des populations. Ces différentes règles peuvent être classifiées en deux grands groupes d'interactions écologiques: des interactions dites positives de types coopératifs ou des interactions négatives de types compétitifs (2).

Notre groupe s'intéresse plus particulièrement à un type d'interaction négative appelé compétition cellulaire. Ce processus a été observé pour la première fois dans les années 70 chez la drosophile. Des études ultérieures ont démontré son rôle essentiel pour le développement embryonnaire et l'homéostasie des tissus. Sa découverte a été faite par l'étude, dans le disque imaginal de l'aile, de mosaïques comportant des cellules sauvages et des cellule mutantes hétérozygotes pour les gènes « *Minute* » (qui codent les sous-unités ribosomales). Dans un contexte homotypique (cellules de même type), les mouches *Minute* ont un développement de l'aile retardé mais qui aboutit à un organe normal. De façon remarquable, dans un contexte hétérotypique (cellules sauvages et cellules *Minute*), l'aile à terme est constituée uniquement de cellules sauvages. Ce résultat n'était pas du simplement au fait que les cellules mutantes prolifèrent moins vite mais comme l'a montré une étude ultérieure, les cellules *Minute* sont activement éliminées, via un processus apoptotique, par les cellules sauvages adjacentes (29). Ces résultats suggéraient qu'un mécanisme qui allait être appelé « compétition cellulaire » permettait aux cellules de comparer certains critères de robustesse (fitness) tels que le taux de prolifération ou l'état métabolique et de déterminer et activement éliminer les cellules les plus faibles (les moins adaptés). Un certain nombre de mécanismes cellulaires et moléculaires ont par la suite été identifiés et ont permis d'établir un lien important aussi bien entre compétition cellulaire et développement mais aussi entre compétition et tumorigenèse (30). Ainsi, les études qui ont suivi ont montré que plusieurs gènes considérés comme des oncogènes ou des suppresseurs de tumeurs pouvaient contrôler le phénomène de compétition cellulaire. Par exemple, l'addition d'un allèle supplémentaire de l'oncogène Myc (augmentant de ce fait le niveau d'expression de ce facteur), induit chez les cellules un phénotype de « super compétiteur », à savoir que ces cellules sont capables d'éliminer par compétition, les cellules sauvages voisines. Le même résultat est retrouvé avec l'expression d'un autre oncogène, Yorkie/YAP (voie de signalisation Hippo). De plus, de manière importante, la délétion de gènes suppresseurs de tumeur tels que *scribble* ou *l(2)gl*, rend les cellules moins

robustes donc perdantes dans un contexte hétérotypique. Elles sont ainsi activement éliminées par les cellules voisines sauvages (31). Ces différentes découvertes suggèrent que la compétition cellulaire pourrait être impliquée dans la tumorigénèse à plusieurs niveaux. D'une part en participant à un programme de sauvegarde tissulaire qui permet l'élimination des cellules pré-cancéreuses donc potentiellement dangereuses (élimination des cellules ayant subies une délétion de gènes suppresseurs de tumeurs comme *l(2)gl* ou *scribble* par exemple). D'autre part, la compétition cellulaire pourrait également être dévoyée et utilisée par une cellule transformée (sur-expression de l'oncogène Myc) pour acquérir un avantage sélectif par rapport aux cellules saines. Des travaux plus récents ont pu montrer l'implication de voies de signalisation oncogéniques telles que les voies Ras, Notch ou Jak/Stat dans l'acquisition par les cellules tumorales d'un caractère gagnant lors de la compétition cellulaire. Ces données ont permis de renforcer le lien entre progression tumorale et compétition cellulaire (31). De manière remarquable, il a été établi que la compétition cellulaire est parfaitement conservée chez les mammifères tant au niveau du développement embryonnaire (32) que dans différents modèles de cancérogénèse de souris, tels que des modèles de tumeurs de la peau ou de l'intestin (33). Bien que cela n'a pas encore été formellement établi, le cadre théorique de la compétition cellulaire pourrait aussi expliquer comment différents sous-clones tumoraux interagissent au sein des tumeurs, et comment certains sous-clones sont sélectionnés et deviennent prévalents lors des traitements anti-cancéreux.

Notre groupe via un crible génétique a récemment identifié de nouveaux facteurs impliqués dans la compétition cellulaire. Nos résultats indiquent que ces gènes se comportent comme des suppresseurs de tumeurs puisque leur inhibition provoque l'émergence de néoplasies dans des épithéliums ayant perdu leur polarité (données non publiées). L'identification d'orthologues humains est en cours et devrait apporter de nouveaux liens entre compétition et progression tumorale.

En résumé, la compréhension des mécanismes de compétition cellulaire dans le contexte du cancer est un domaine de recherche prometteur, et en constante évolution. Cibler ces mécanismes offre des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles approches de diagnostic et de ciblage thérapeutique des clones cancéreux. De part ses multiples avantages en tant qu'outil génétique, la drosophile représente une plateforme idéale pour l'étude de ce processus.

Cachexie:

La cachexie est un syndrome complexe et débilitant associés à diverses maladies chroniques dont certains cancers. On parle alors de cachexie associée au cancer (CAC), qui touche 50% des patients atteints de cancer et jusqu'à 80% en phase terminale. Elle se définit par une perte de poids involontaire sévère (plus de 5% au cours des 6 derniers mois), une atrophie du tissu adipeux et une atrophie des muscles squelettiques (sarcopénie) (34). D'autres caractéristiques lui sont associées, tel qu'un état inflammatoire général, une hyperglycémie et de l'anorexie. Ce syndrome peut être perçu comme une perversion physiopathologie à l'échelle de l'ensemble de l'organisme. Ces caractéristiques entraînent une détérioration importante de la qualité de vie, une faiblesse, et une moins bonne tolérance aux traitements aboutissant à leur interruption. La cachexie est impliquée dans 30% des morts par cancer. A ce jour, aucun biomarqueur ou traitement n'ont fait leur preuve en clinique. La CAC constitue donc un problème clinique majeur, nécessitant des recherches approfondies pour mieux comprendre ses mécanismes sous-jacents. L'organisme entier étant affecté, seul un organisme dans son intégralité peut permettre d'aborder la complexité de ce syndrome et l'étudier. La drosophile, par ses avantages précédemment exposés, constitue donc un modèle très intéressant en parallèle de modèles murins plus traditionnels (35).

En manipulant son génome, il est ainsi possible de modéliser la cachexie (ou certains des effets de la cachexie) chez la mouche. Plusieurs modèles ont ainsi été développés: par induction d'hyperplasie au niveau de l'intestin chez la mouche adulte, par transplantation de tumeurs chez l'adulte ou encore par induction génétique de tumeurs néoplasiques d'origine épithéliale dans les disques imaginaires de la larve. Dans ces différents modèles, la présence de la tumeur est associée à de nombreuses caractéristiques évocatrices de cachexie : une atrophie du tissu adipeux, des altérations métaboliques et une dégénération musculaire. Ces modèles ont permis l'identification de nombreuses molécules produites par les tumeurs et impliquées dans le syndrome telles que Pvf1 (l'homologue du PDGF et du VEGF) entre la tumeur et les réserves adipeuses, ou encore Upd3 (IL-6), Impl2 (IGFBP6/7) et la signalisation stéroïdienne (36) dans les effets de la tumeur sur le muscle et le tissu adipeux (35). De plus, notre groupe a récemment identifié un mécanisme moléculaire qui démontre que des altérations métaboliques du tissu adipeux mimant celles observées au cours de son atrophie peut directement provoquer une dégénération du muscle via la sécrétion d'adipokines spécifiques telles que Impl2 (IGFBP6/7) et Eiger (Tnf- α) (37).

Le domaine de recherche sur la cachexie chez la drosophile est en plein essor et permet la recherche de mécanismes physiologiques ancestraux qui après leur détournement par les tumeurs conduisent à la cachexie et à l'épuisement des organismes. Il est à espérer que les

hypothèses issues de la drosophile pourront aider à limiter le nombre d'animaux utilisés pour les modèles murins précliniques de cachexie, et ainsi participer aux approches éthiques 3R. Il faut ici souligner que la cachexie représente actuellement une des dernières conséquences du cancer pour lequel il n'y a pas de traitement et que les études dans les différents modèles, incluant les modèles non-mammifères comme la drosophile, constituent un espoir pour identifier des facteurs de diagnostic précoce et des cibles thérapeutiques potentielles qui sont pour le moment inexistantes.

Criblage de molécules à visée thérapeutique.

L'identification de nouveaux médicaments passe principalement par le criblage à haute débit de molécules de synthèse et de composés naturels. L'avantage d'utiliser un crible *in vivo* d'agents anticancéreux chez la drosophile par rapport au criblage classique *in vitro* (dans les lignées cancéreuses) réside dans sa capacité à évaluer immédiatement la biodisponibilité et la toxicité des molécules, des freins majeurs dans le processus classique de développement de médicaments, entraînant un grand nombre de rejet de composés aux stades précliniques ou cliniques. De plus, la détection *in vivo* de l'efficacité d'un composé donné présente un autre avantage majeur par rapport au processus traditionnel de développement de médicaments. Elle évalue en effet simultanément non seulement sa biodisponibilité et sa toxicité au niveau de l'organisme, mais également sa spécificité de ciblage du tissu tumoral. Pour cette raison, bien que le taux de succès puisse être faible, les composés sélectionnés sont susceptibles d'avoir un fort potentiel pour un développement ultérieur pré-clinique et clinique. Bien que les mouches soient utilisées depuis longtemps pour modéliser les pathologies humaines, le concept du criblage *in vivo* de médicaments en utilisant la drosophile demeure relativement récent (38). Avec le développement de modèles de cancer chez la drosophile que nous venons de décrire, cet organisme pourrait contribuer à la découverte de médicaments innovants.

La principale raison d'utiliser la drosophile comme modèle *in vivo* pour le criblage de médicaments est d'identifier rapidement soit de nouveaux composés, soit de rediriger des médicaments déjà approuvés par les autorités (ANSM, FDA, etc...) pour de nouvelles thérapies anticancéreuses telles que des essais combinatoires de molécules à grande échelle.

Le principe du criblage est simple: on ajoute les composés à tester dans la nourriture des animaux (larves ou adultes selon le modèle). L'expression d'un marqueur fluorescent dans les tumeurs permet de suivre facilement au cours du temps, l'effet de la molécule sur le

développement du cancer. La toxicité est testée en parallèle en quantifiant la mortalité des animaux au cours du traitement. Plusieurs exemples de cette approche expérimentale ont été décrits. Dans un modèle de carcinome larvaire dans le disque imaginal d'œil (39), le groupe de AM Brumby a réalisé un criblage à moyenne échelle de 2000 composés et identifié l'acivicine, un analogue de la glutamine, comme inhibiteur non toxique des tumeurs de ce modèle. Les propriétés anti-cancéreuses de ce composé, étaient connues mais cette étude a constitué une preuve de principe importante du bien-fondé de la drosophile comme modèle de criblage de molécules. Dans un modèle récapitulant les principales caractéristiques moléculaires (mutations du récepteur tyrosine kinase Ret) du carcinome médullaire de la thyroïde (40), les auteurs ont pu montrer pour la première fois qu'une combinaison d'agents anti-cancéreux (AZD1775 plus Sorafenib) réduit la croissance tumorale sans effet secondaire indésirable. De plus une étude similaire réalisée sur un modèle de cancer bronchique a prouvé l'efficacité d'un traitement simultané des animaux avec les molécules Trametinib et Statin mettant ainsi en évidence une nouvelle approche thérapeutique candidate (41). Enfin, un travail récent réalisé par le groupe de R. Cagan montre la puissance et une utilisation potentiellement très prometteuse de la drosophile comme outil pour le criblage de molécules et la pré-validation des candidats anti-cancéreux dans le cadre de la médecine personnalisée (42). Dans cette étude, les auteurs ont au préalable séquencé le génome d'un patient atteint d'un cancer colorectal métastatique muté sur KRAS et résistant aux traitements. L'analyse a révélé, outre la mutation activatrice de KRAS, des altérations génétiques dans plusieurs gènes dont 9 décrits précédemment pour jouer un rôle d'inhibition de la progression tumorale. Ils ont ensuite généré une drosophile transgénique récapitulant les événements moléculaires du cancer de ce patient en exprimant dans les cellules souches intestinales, la forme active de Ras et des ARNs interférant dirigés contre les orthologues des 9 gènes. Il est important de noter ici qu'en pratique, seul le modèle de drosophile permet de générer des lignées transgéniques aussi complexes dans un laps de temps raisonnable. Ces animaux qui développent des cancers intestinaux agressifs ont par la suite servi de plateforme de criblage de 120 composés aux propriétés anti-cancéreuses. Tout comme le patient, ces drosophiles se sont révélées résistantes aux traitements. Cependant, un deuxième criblage basé sur approche combinatoire à deux composés issus des 120, a permis d'identifier que le traitement combiné de Trametinib plus Zoledronate diminue l'accroissement des tumeurs et une augmentation du taux de survie de ces mouches. Cette approche thérapeutique personnalisée a par la suite été appliquée au patient de l'étude. Le traitement a conduit à une réponse partielle: les lésions cibles ont été réduites de 45 % et sont restées stables

pendant plusieurs mois. Cependant, de nouvelles lésions qui ne répondaient pas à la thérapie au Trametinib/ Zoledronate ont fini par apparaître. Étant donné la réponse généralement faible au traitement de troisième ligne observée chez les patients atteints de cancers colorectaux mutés pour KRAS, ce travail suggère que le dépistage personnalisé utilisant une plateforme d'organisme modèle telle que la drosophile est prometteuse et mérite une exploration plus approfondie.

Conclusion

Comme nous avons pu le voir tout au long de cette revue, la drosophile est un modèle animal phare des laboratoires de recherches du monde entier. Elle est à l'origine de nombreuses découvertes de la biologie fondamentale dans des domaines aussi variés que le développement embryonnaire, les neurosciences, l'immunologie ou le vieillissement. Cette mouche a également largement contribué à accroître nos connaissances dans les processus fondamentaux de la biologie cellulaire, la physiologie, la génomique et bien sur la génétique. Ce modèle est maintenant également utilisé pour mieux comprendre diverses pathologies humaines et notamment le cancer.

La drosophile apporte de nombreux avantages si l'on compare ce modèle à d'autres animaux de laboratoires: d'un point de vue pratique, son coût de maintenance est peu élevé, puisque qu'un budget annuel de quelques milliers d'euros permet d'entretenir une animalerie abritant plusieurs milliers de lignées uniques de mouches, une somme incomparable avec par exemple une animalerie de souris. Le temps de génération d'une mouche est très court et sa descendance est nombreuse ce qui permet l'accumulation très rapide de résultats en grand nombre, un paramètre essentiel pour la relevance statistique des données biologiques. Un autre avantage indéniable est la communauté scientifique des « drosophilistes ». Ces chercheurs ont, au cours des décennies, généré et caractérisé des dizaines de milliers de lignées différentes et développé des outils génétiques extrêmement sophistiqués permettant de répondre aux questions les plus complexes de la biologie moderne. En outre, la tradition de partage de cette communauté permet une accessibilité et un échange constant de ces outils facilitant aujourd'hui le développement de modèles puissants et pertinents à l'étude du cancer.

Bien sûr, la drosophile, en tant que système modèle pour étudier la tumorigénèse, présente certaines limitations, notamment en ce qui concerne les processus biologiques spécifiques, qui se sont développés au cours de l'évolution chez les vertébrés. La principale limitation de la drosophile découle du fait que certains aspects de la progression tumorale ne peuvent pas être modélisés car les gènes et les organes correspondants présents chez l'homme

font défaut chez les mouches. Par exemple, plusieurs étapes du processus métastatique ne peuvent pas être étudié chez la drosophile. En effet, chez les mammifères, les cellules malignes en cours de métastase, envahissent le tissu primaire puis pénètrent dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques locaux (intravasation). Elles circulent ensuite dans le sang, et finalement transmigrent hors des vaisseaux (extravasation) pour atteindre et coloniser un tissu distant et former ainsi des métastases. Or, les insectes ont un système circulatoire ouvert dans lequel le cœur propulse le sang (l'hémolymphe) dans la cavité corporelle, où il baigne directement les organes. Les cellules cancéreuses de la drosophile peuvent envahir le tissu primaire, en sortir et se retrouver dans d'autres organes. Cependant, de par l'absence de système vasculaire fermé, les aspects d'intravasation et extravasation ne peuvent pas être étudiés.

Un autre exemple de limitations, réside dans une différence majeure entre drosophile et mammifères au niveau du système immunitaire, à savoir l'absence chez la mouche d'une immunité acquise ou adaptative. Ceci restreint grandement les études fondamentales des mécanismes impliqués dans les interactions tumeur cellules immunes, un aspect très important de la biologie du cancer qui a aboutit au cours des dernières années au développement des immunothérapies, une des avancées majeures dans le traitement de cette pathologie.

En conclusion, malgré les limitations susmentionnées, cette revue, bien que non exhaustive, met en lumière la valeur inestimable et la pertinence de la drosophile comme modèle d'étude de bien des aspects de la biologie du cancer. De plus, il est important de rappeler pour finir que l'utilisation des animaux à des fins de recherche est très réglementée. Ainsi, les règles d'éthique mises en vigueur par la législation encourageant la réduction voire le remplacement des modèles mammifères, dans la limite du possible, au profit de modèles *in vitro* (organoïdes) ou selon les termes consacrés, par l'utilisation de modèles animaux jugés moins sensibles (invertébrés comme la drosophile ou le ver *C. elegans*...). Ceci suggère que la mouche pourrait dans un avenir proche prendre une importance encore plus élevée pour la recherche fondamentale et appliquée dans les divers domaines de la cancérologie.

Légendes des figures

Figure 1: Système Gal4/UAS

Toutes les cellules de l'organisme possèdent dans leur génome une séquence du facteur de transcription Gal4 contrôlé par un promoteur tissu spécifique (ici en exemple le disque

imaginal d'aile) et un gène d'intérêt nécessitant l'activation d'une séquence activatrice spécifique de Gal4 (UAS) en amont pour son expression.

A gauche : dans le tissu contrôlé par le promoteur, l'expression du Gal4 est active. La protéine Gal4 produite se fixe à la séquence activatrice et induit l'expression du gène d'intérêt situé en aval.

A droite : En dehors du tissu contrôlé par le promoteur, il n'y a pas d'expression de Gal4. Bien que présent dans le génome des cellules, le gène d'intérêt n'est pas exprimé. Le système de surexpression Gal4/UAS permet ainsi un contrôle spatio-temporel d'une très grande variété de transgènes: expression de gènes, expression de gènes provenant d'autres espèces (GFP, orthologues humains...), expression de formes mutés des gènes (mutations activatrices ou inhibitrices reproduisant les altérations documentées dans les cancers), ou encore expression d'ARNs interférant pour invalider les gènes voulus.

Figure 2 : Vue d'ensemble de différents organes humains comparés à leurs analogues chez la drosophile.

La comparaison des différents systèmes permet de visualiser les analogies et les particularités des organes chez ces deux organismes.

Figure 3 : Modèle de Croissance Tumorale dans les épithéliums des disques imaginaux.

Expression dans le disque d'aile par le système Gal4/UAS de: **A:** GFP et un ARN interférant contrôle. **B:** GFP, un ARN interférant dirigé contre le gène suppresseur de tumeurs *scribble* et une forme activé oncogénique de *Notch*. La comparaison montre le développement de tissus néoplasiques dans l'épithélium du disque d'aile consécutifs de l'inhibition de *scribble* et l'activation de la voie Notch.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tous les membres du laboratoire d'Alexandre Djiane pour les commentaires, suggestions et corrections apportés tout au long de l'écriture de ce manuscrit. Les auteurs remercient la communauté « drosophile » dans son ensemble pour les innombrables contributions apportées à la biologie et s'excuse pour les articles qui n'ont pas pu être décrits ou cités par contrainte de place.

Financements

JF est soutenue par une allocation doctorale du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche. KS est soutenue par une allocation doctorale de la Ligue Nationale Contre le Cancer. Les travaux de AD et PL sont financés par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-19-CE12-0012-02), la Ligue Contre le Cancer comité de l'Hérault, le cancéropole Grand Sud-Ouest, la Fondation ARC (ARCPJA2023080007002) et par le SIRIC Montpellier Cancer (INCa-DGOS-INSERM-ITMO Cancer_18004).

Contributions

Ecriture du manuscrit : JF, KS, PL. Relecture et édition du manuscrit : AD, PL. Préparation des figures : JF, KS, PL. Supervision : AD, PL. Acquisition des financements : AD, PL.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

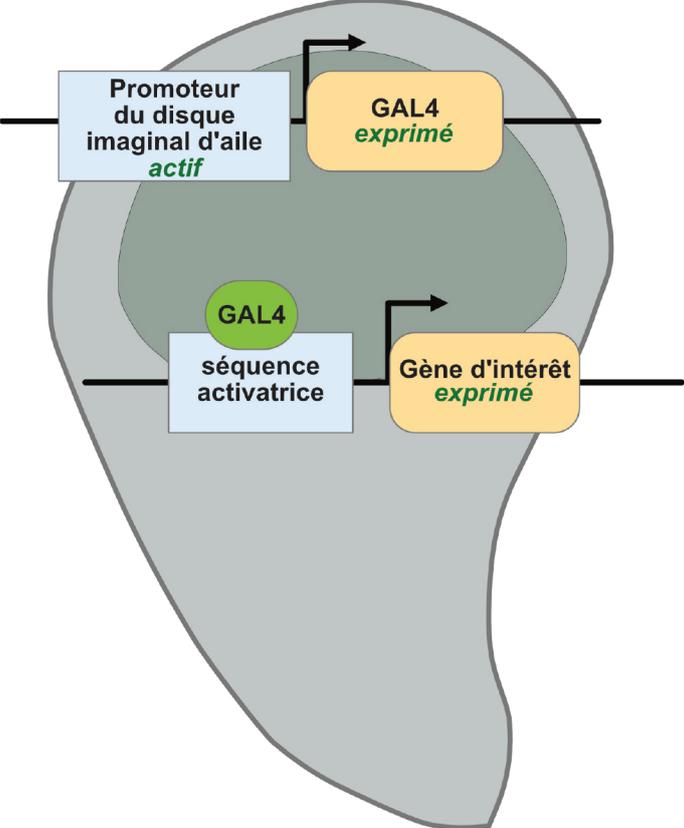
1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
2. Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer*. 2 août 2015;15(8):473-83.
3. Graf U, Van Schaik N, Würzler FE. *Drosophila Genetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992 [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-76805-7>
4. Morgan TH. SEX LIMITED INHERITANCE IN DROSOPHILA. *Science*. 22 juill 1910;32(812):120-2.
5. Muller HJ. ARTIFICIAL TRANSMUTATION OF THE GENE. *Science*. 22 juill 1927;66(1699):84-7.
6. Muller HJ. The Production of Mutations by X-Rays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. sept 1928;14(9):714-26.
7. BRIDGES CB. SALIVARY CHROMOSOME MAPS: With a Key to the Banding of the Chromosomes of *Drosophila Melanogaster*. *J Hered*. 1 févr 1935;26(2):60-4.
8. Stern C. Somatic Crossing over and Segregation in *Drosophila Melanogaster*. *Genetics*. nov 1936;21(6):625-730.
9. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*. 30 oct 1980;287(5785):795-801.
10. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 20 sept 1996;86(6):973-83.
11. Lorenz LJ, Hall JC, Rosbash M. Expression of a *Drosophila* mRNA is under circadian clock control during pupation. *Dev Camb Engl*. déc 1989;107(4):869-80.
12. Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG, et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*. 24 mars 2000;287(5461):2185-95.
13. Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 24 mars 2022;7(1):95.
14. Bejsovec A. Wingless Signaling: A Genetic Journey from Morphogenesis to Metastasis. *Genetics*. avr 2018;208(4):1311-36.
15. Ingham P. Hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol* [Internet]. 2022 [cité 22 janv 2024];149. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606054/>
16. Fx Y, B Z, Kl G. Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer. *Cell*. 11 mai 2015;163(4).
17. Brumby AM, Richardson HE. Using *Drosophila melanogaster* to map human cancer pathways. *Nat Rev Cancer*. août 2005;5(8):626-39.
18. Villegas SN. One hundred years of *Drosophila* cancer research: no longer in solitude. *Dis Model Mech*. 1 avr 2019;12(4):dmm039032.
19. Gokhale R, Pflieger CM. The Power of *Drosophila* Genetics: The Discovery of the Hippo Pathway. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2019;1893:3-26.
20. Bellosta P, Gallant P. Myc Function in *Drosophila*. *Genes Cancer*. juin 2010;1(6):542-6.
21. Brumby AM, Richardson HE. scribble mutants cooperate with oncogenic Ras or Notch to cause neoplastic overgrowth in *Drosophila*. *EMBO J*. 3 nov 2003;22(21):5769-79.
22. Herranz H, Eichenlaub T, Cohen SM. Chapter Eleven - Cancer in *Drosophila*: Imaginal Discs as a Model for Epithelial Tumor Formation. In: Wassarman PM, éditeur. *Current Topics in Developmental Biology*. Academic Press; 2016. p. 181-99. (Essays on Developmental Biology, Part A; vol. 116).
23. Logeay R, Géminard C, Lassus P, Rodríguez-Vázquez M, Kantar D, Heron-Milhavet L, et al. Mechanisms underlying the cooperation between loss of epithelial polarity and Notch signaling during neoplastic growth in *Drosophila*. *Dev Camb Engl* [Internet]. 1 févr 2022;149(3).
24. Wang C, Zhao R, Huang P, Yang F, Quan Z, Xu N, et al. APC loss-induced intestinal tumorigenesis in *Drosophila*: Roles of Ras in Wnt signaling activation and tumor progression. *Dev Biol*. 15 juin 2013;378(2):122-40.
25. Read RD, Cavenee WK, Furnari FB, Thomas JB. A *Drosophila* Model for EGFR-Ras and PI3K-

Dependent Human Glioma. *PLOS Genet.* 13 févr 2009;5(2):e1000374.

26. Genovese S, Clément R, Gaultier C, Besse F, Narbonne-Reveau K, Daian F, et al. Coopted temporal patterning governs cellular hierarchy, heterogeneity and metabolism in *Drosophila* neuroblast tumors. *eLife.* 30 sept 2019;8:e50375.
27. Rambur A, Lours-Calet C, Beaudoin C, Buñay J, Vialat M, Mirouse V, et al. Sequential Ras/MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways recruitment drives basal extrusion in the prostate-like gland of *Drosophila*. *Nat Commun.* 8 mai 2020;11(1):2300.
28. Rambur A, Vialat M, Beaudoin C, Lours-Calet C, Lobaccaro JM, Baron S, et al. *Drosophila* Accessory Gland: A Complementary In Vivo Model to Bring New Insight to Prostate Cancer. *Cells.* 10 sept 2021;10(9):2387.
29. Merino MM, Levayer R, Moreno E. Survival of the Fittest: Essential Roles of Cell Competition in Development, Aging, and Cancer. *Trends Cell Biol.* 1 oct 2016;26(10):776-88.
30. Di Gregorio A, Bowling S, Rodriguez TA. Cell Competition and Its Role in the Regulation of Cell Fitness from Development to Cancer. *Dev Cell.* 2016;38(6):621-34.
31. Vincent JP, Fletcher AG, Baena-Lopez LA. Mechanisms and mechanics of cell competition in epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol.* sept 2013;14(9):581-91.
32. Nichols J, Lima A, Rodríguez TA. Cell competition and the regulative nature of early mammalian development. *Cell Stem Cell.* 7 juill 2022;29(7):1018-30.
33. van Neerven SM, de Groot NE, Nijman LE, Scicluna BP, van Driel MS, Lecca MC, et al. Apc-mutant cells act as supercompetitors in intestinal tumour initiation. *Nature.* 17 juin 2021;594(7863):436-41.
34. Mariean CR, Tiucă OM, Mariean A, Cotoi OS. Cancer Cachexia: New Insights and Future Directions. *Cancers.* 26 nov 2023;15(23):5590.
35. Liu Y, Saavedra P, Perrimon N. Cancer cachexia: lessons from *Drosophila*. *Dis Model Mech.* 1 mars 2022;15(3):dmm049298.
36. Santabárbara-Ruiz P, Léopold P. An Oatp transporter-mediated steroid sink promotes tumor-induced cachexia in *Drosophila*. *Dev Cell.* 11 oct 2021;56(19):2741-2751.e7.
37. Miriam Rodríguez-Vázquez, Jennifer Falconi, Lisa Heron-Milhavet, Patrice Lassus, Charles Géminard, Alexandre Djiane. Fat body glycolysis defects inhibit mTOR and promote distant muscle disorganization through TNF- α /egr and Impl2 signaling in *Drosophila* larvae. *bioRxiv.* 1 janv 2023;2023.09.09.556970.
38. Richardson HE, Willoughby L, Humbert PO. Screening for Anti-cancer Drugs in *Drosophila*. In: *Encyclopedia of Life Sciences* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 1-14.
39. Willoughby LF, Schlosser T, Manning SA, Parisot JP, Street IP, Richardson HE, et al. An in vivo large-scale chemical screening platform using *Drosophila* for anti-cancer drug discovery. *Dis Model Mech.* mars 2013;6(2):521-9.
40. Levinson S, Cagan RL. *Drosophila* Cancer Models Identify Functional Differences between Ret Fusions. *Cell Rep.* 13 sept 2016;16(11):3052-61.
41. Levine BD, Cagan RL. *Drosophila* Lung Cancer Models Identify Trametinib plus Statin as Candidate Therapeutic. *Cell Rep.* 16 févr 2016;14(6):1477-87.
42. Bangi E, Ang C, Smibert P, Uzilov AV, Teague AG, Antipin Y, et al. A personalized platform identifies trametinib plus zoledronate for a patient with KRAS-mutant metastatic colorectal cancer. *Sci Adv.* mai 2019;5(5):eaav6528.

Figure 1

Disque imaginal d'aile



Autres tissus

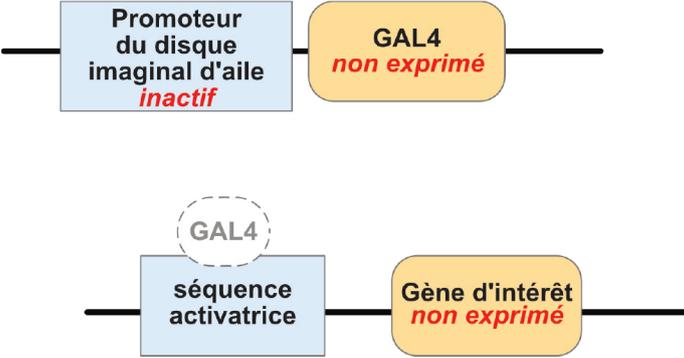


Figure 2

Analogie des systèmes entre homme et drosophile

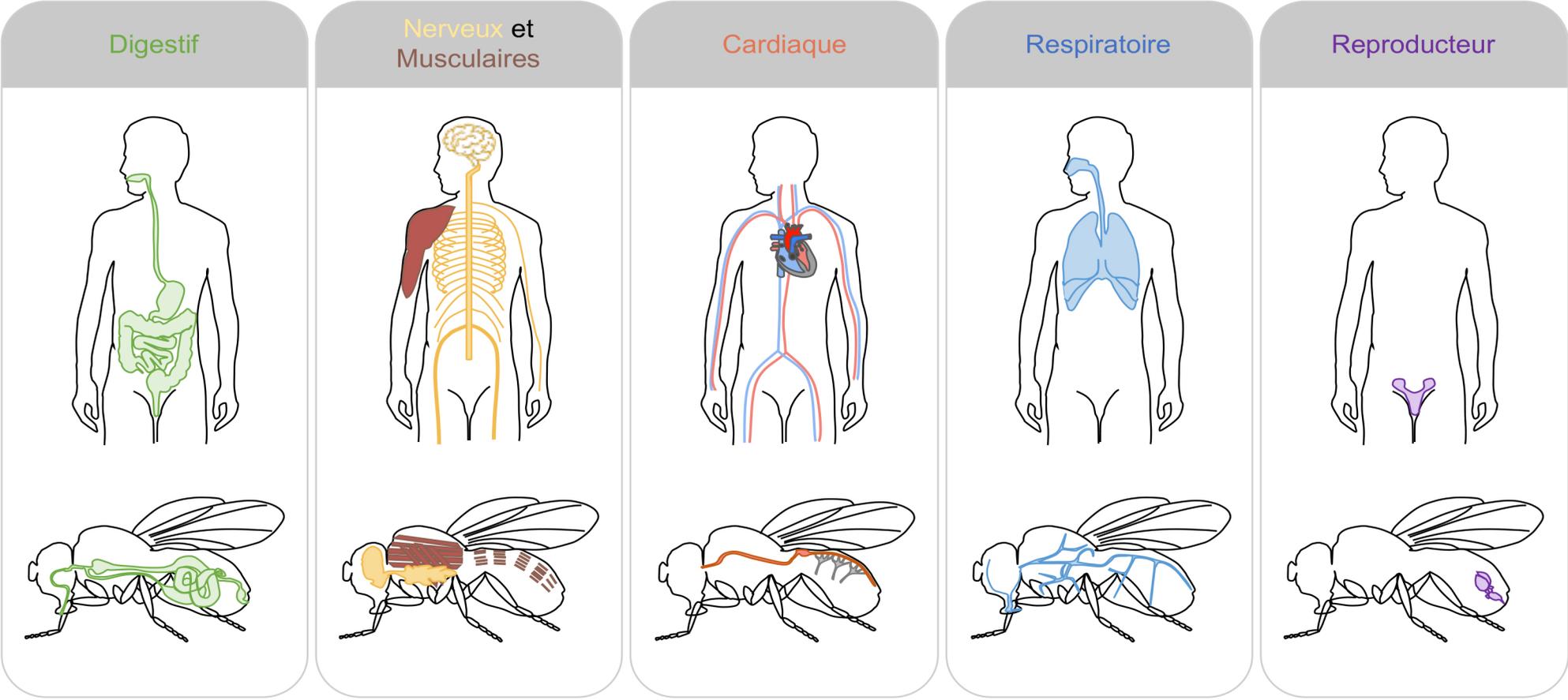


Figure 3

