

Centre de la Recherche Scientifique de Dersim et Koçgiri

Dr Ali KILIC

Paris, 6 octobre 2009

HOMMAGE A L'ACADEMÍCIEN ROGER MONIER



(16 novembre 1924 - 14 septembre 2008)

Le Professeur Roger Monier est décédé le 14 Septembre 2008. Il était éditeur de Biochimie depuis 1998. Trois personnalités étroitement imbriquées viennent à l'esprit lorsqu'on évoque la carrière de Roger Monier: le scientifique, Il était une grande figure de la biologie et de la cancérologie a disparu. Élu Correspondant le 30 mars 1987, puis Membre le 9 novembre 1992 (section de Biologie moléculaire et cellulaire, génomique)

Trois qualités décrivent au plus près la personnalité de Roger Monier et expliquent sa brillante carrière : La première qualité est une curiosité clairvoyante. Le monde du vivant le passionnait mais sa culture s'étendait largement au-delà des frontières de la biologie pure. Il insistait sur l'importance de la pluridisciplinarité et l'importance du continuum biologie-médecine. Cependant il savait identifier les champs sur lesquels il importait de se concentrer pour mener à bien ses projets. Cette clairvoyance lui a permis de rester scientifiquement "à flot" dans des situations où des préoccupations professionnelles telles que la Direction de l'IRSC ou du Département des Sciences de la vie, auraient pu le divertir. La seconde qualité est la rigueur intellectuelle, clé de la démarche scientifique qu'il savait transmettre et enseigner. Enfin la troisième qualité est la fidélité que beaucoup ont eu l'occasion d'apprécier. Ses amis sont dans le monde entier, à Paris bien sûr, à Marseille, aux Etats-Unis, en Inde, au Japon, au Brésil...Ils lui sont tous reconnaissants.

Je me souviens le 25 avril 2006 j'avais participé au Colloque sur *Nouveautés en cancérogenèse* organisé par les deux coordinateurs Roger

Monier, de l'Académie des sciences et par Maurice Tubiana, de l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de médecine. C'est l'académicien Roger Monier qui a fait l'introduction de la manière suivante.

« Tous ceux qui s'intéressent de près ou de loin à la cancérogenèse ont conscience de vivre une période particulièrement exaltante marquée par les progrès conceptuels sous tendus par les applications des différents aspects de la génomique, l'émergence de la biologie des systèmes, l'apparition des thérapies ciblées et les premiers succès remportés par l'utilisation thérapeutique des ressources du système immunitaire et les promesses de la thérapie génique, même si ces promesses tardent à se réaliser.

Les exposés que vous allez entendre sont destinés à vous informer de certaines nouveautés en cancérogenèse, mais je souhaite profiter des quelques minutes dont je dispose pour effleurer un sujet d'une brûlante actualité : la découverte récente de cellules souches tumorales, qui partagent avec les cellules souches normales des tissus où naissent les tumeurs une capacité d'auto-renouvellement indéfini en culture in vitro et l'aptitude à générer, par division asymétrique, des progénitures dont la multiplication va peupler la tumeur, tout en maintenant une population minoritaire de cellules souches tumorales.

L'idée que les tumeurs puissent trouver leur origine dans des tissus embryonnaires résiduels n'est pas récente, puisqu'elle a été formulée dès 1855 par Rudolph Virchow. Mais ce n'est que depuis 1997 que grâce à divers progrès techniques une définition opérationnelle des cellules souches tumorales de leucémies myéloïdes aiguës, de cancers du sein, de cancers du système nerveux central, de cancers de poumon dans un modèle murin et très récemment (déc. 2005) dans des cancers de la prostate est devenue possible.

La mise en évidence de cellules souches tumorales démontre, dans les néoplasies mentionnées, l'existence d'une hiérarchie qui contredit la notion classique de la nature clonale d'une tumeur cliniquement décelable à un stade précoce. Les tumeurs à cellules souches tumorales constituent l'équivalent d'organes et sont au même titre que les organes normaux des systèmes robustes.

Deux grandes questions restent posées :

- 1) La notion de cellules souches tumorales peut-elle être étendue à toutes les néoplasies ?
- 2) Quelle est l'origine des cellules souches tumorales : une cellule souche normale du tissu ou bien un progéniteur ?

Quoiqu'il en soit, l'existence de cellules souches tumorales exige de nouvelles approches thérapeutiques tenant compte du rythme de leurs divisions, très inférieur à celui des cellules de la masse tumorale, et du fait qu'elles expriment, comme les cellules souches normales, des protéines de la famille ABC (ATP binding cassette), responsables de la résistance à de nombreuses drogues antitumorales. Il devient donc indispensable d'apprendre à cibler spécifiquement les cellules souches tumorales pour limiter l'éventualité des rechutes »¹

Lors de séance de l'Académie des Sciences la question des **Mécanismes de défense à l'échelon cellulaire a été posée par Dietrich Averbeck**,² le **Problème de Cancérogenèse et micro-environnement par Thomas Tursz**³, **Epigénèse et cancérogenèse par Dominique Leprince**,⁴ et la question de **Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention par Henri Rochefort**⁵, et l'académicien **Maurice Tubiana**⁶ a insisté sur les conclusions suivantes.

« Nos connaissances sur la cancérogénèse ont, pendant cette dernière décennie, brusquement et fortement évolué.

- On croyait que le risque de transformation maligne concernait toutes les cellules, il paraît vraisemblable, aujourd'hui, qu'elle ne peut survenir qu'au niveau de certaines cellules.

- On pensait que la transformation était liée à la survenue dans une cellule de 6 à 10 mutations de l'ADN rendant la cellule capable de se multiplier sans stimulation externe (transformation de proto-oncogènes en oncogènes – l'accélérateur- et inhibition des gènes suppresseurs - les freins-) et d'envahir les tissus voisins.

- On croyait que la cellule subissait passivement ces lésions de l'ADN sans se défendre.

Il apparaît, aujourd'hui, que la cellule dispose de défenses nombreuses et efficaces : réparation de l'ADN, élimination des cellules lésées susceptibles de devenir cancéreuses (notamment apoptose), etc...

- De plus, on a mis en évidence des défenses au niveau tissulaire. Ceux-ci contrôlent la prolifération cellulaire par des processus voisins de ceux qui agissent dans l'embryogénèse et la régénération tissulaire après une agression.

¹ **Roger Monier**, Séance Commune : Académie des sciences / Académie nationale de médecine Mardi 25 avril 2006

² **Dietrich Averbeck** Génotoxicologie et cycle cellulaire – UMR 2027CNRS/Institut Curie, Orsay

³**Thomas Tursz** Relations Hôte/Tumeur, Immunologie/Hématologie, Directeur de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif

⁴ **Dominique Leprince** UMR CNRS 8161, Institut de biologie de Lille, Institut Pasteur de Lille

⁵ **Henri Rochefort** de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine, Inserm U540, Montpellier

⁶**Maurice Tubiana**, de l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de médecine

- Enfin, au niveau de l'organisme, les mécanismes immunologiques peuvent éliminer les cellules cancéreuses et l'augmentation de la fréquence des cancers chez les sujets immunodéprimés prouvent la puissance de ce mécanisme.

La cancérogenèse se heurte donc à des systèmes de défense puissants et l'émergence d'un cancer nécessite des dysfonctionnements à trois niveaux (cellule, tissus, organes) résultant notamment de l'accumulation d'un grand nombre de cellules lésées. Une sélection de type néo- Darwinienne privilégie parmi la descendance de la cellule initiée, les clones plus aptes à surmonter ces obstacles ou à les manipuler pour qu'ils aident à l'émergence d'un cancer.

Les facteurs qui stimulent la prolifération cellulaire ou désorganisent les tissus jouent un rôle capital dans ce processus et l'épidémiologie montre que la plupart des facteurs cancérogènes mis en évidence par l'épidémiologie ne sont pas que des mutagènes mais des stimulateurs de la prolifération ou des agents perturbant les relations intercellulaires. Le concept selon lequel une ou plusieurs lésions du génome d'une cellule suffisent à provoquer un cancer paraît peu vraisemblable. Le cancer tel qu'il apparaît aujourd'hui est la conséquence d'une maladie du système tissulaire, il n'est pas dû uniquement à une seule cellule anarchique. »⁷

Après les conclusions de l'Académicien Maurice Tubiana, j'ai posé la question suivante « Je tiens à vous remercier pour les conclusions de votre exposé selon votre logique d'invention scientifique, « - On pensait que la transformation était liée à la survenue dans une cellule de 6 à 10 mutations de l'ADN rendant la cellule capable de se multiplier sans stimulation externe (transformation de proto-oncogènes en oncogènes – l'accélérateur- et inhibition des gènes suppresseurs - les freins-) et d'envahir les tissus voisins.

- On croyait que la cellule subissait passivement ces lésions de l'ADN sans se défendre.

Il apparaît, aujourd'hui, que la cellule dispose de défenses nombreuses et efficaces : réparation de l'ADN, élimination des cellules lésées susceptibles de devenir cancéreuses (notamment apoptose), etc... » cela signifie que toutes vos recherches scientifiques et académiques dans le domaine de cancérologie ont pour but de prolonger la durée du vécu des cellules cancéreuses à partir des lois , mais vous les académiciens vous savez qu'il y a une certitude de l'arrivée de la mort pour mettre fin de la vie des cellules humaines et avec toutes certitudes il est impossible d'empêcher à l'arrivée de la mort, autrement dit est ce que vous, les scientifiques et les académiciens vous avez imaginé ou vous avez pensé à travailler, à chercher sur la découverte indispensable des lois de la mort ? » La séance est suspendue. Un silence absolu a dominé dans la

⁷ **Maurice Tubiana**, de l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de médecine

salle de l'Académie des Sciences. L'adjointe de Mme Fabienne Bonfils est venue m'a demandé de rédiger ma question écrite pour soumettre à la séance ultérieure. La question est restée sans réponse comme la disparition de l'académicien Roger Monier qui pose encore la question de la découverte des lois de la mort.

Dr Ali KILIC
Paris, 6 octobre 2009

ANNEXE-I

Discours de Jean-François Bach aux obsèques de Roger Monier

19 septembre 2008

L'Académie des sciences est en deuil.

Nous venons de perdre un de nos membres les plus éminents et les plus attachants, auquel tous les biologistes, mais aussi tous les membres des autres disciplines vouaient une grande admiration et une affection très particulière. Nous n'arrivons pas à croire à sa disparition tant il était resté présent parmi nous jusqu'au dernier moment : nous avons encore tous en Mémoire son intervention à l'Assemblée plénière de l'Académie, le 24 juin dernier, pour Défendre avec la sagesse, la rigueur, et la lucidité qui ont toujours été les siennes, l'organisme Au sein duquel toute sa carrière s'est déroulée : le CNRS.

C'est d'ailleurs au sein du CNRS, où il était alors Directeur scientifique du Département des Sciences de la Vie, que j'avais rencontré Roger qui m'avait demandé, sans que nous Connaissions auparavant, de rejoindre la Direction de son Département, avec le regretté Robert Naquet, et Nicole Le Douarin, empêchée, qui aurait tellement souhaité pouvoir être parmi nous aujourd'hui. Le passage de Roger dans cette importante fonction marqua une étape décisive de l'évolution de la biologie au CNRS. Elle se poursuivit de façon très naturelle dans les fonctions de direction scientifique qu'occupa ensuite Roger à l'Institut Gustave Roussy, où j'ai eu la grande chance de le retrouver quand Maurice Tubiana, alors directeur de l'IGR, me demanda d'en présider le Conseil scientifique.

Je le retrouvai enfin à l'Académie où il déploya avec une compétence et une générosité Remarquables, l'activité que Jean Salençon vient d'évoquer.

Ces fonctions exceptionnelles d'animation scientifique furent précédées et accompagnées d'une production scientifique du plus haut niveau. C'est à Marseille qu'il débuta sa carrière de chercheur par des travaux de biochimie concernant la structure et la biosynthèse des protéines. C'est ainsi qu'il détermina la séquence primaire d'une protéine de saumon, une protamine, en mettant en évidence les caractéristiques originales de cette séquence, un véritable exploit au début des années 50. Très vite cependant, il s'orienta vers la biologie moléculaire dont il fut un des pionniers en France. Il apporta en particulier des contributions majeures sur les ARN 5S et leurs interactions avec les ribosomes.

Parallèlement à ces travaux, il avait étudié, à la fin des années 50, les effets des radiations ionisantes sur les acides nucléiques. C'est peut-être à ce moment-là qu'il commença à s'intéresser aux mécanismes de la cancérogenèse qui devint, à la fin des années 70, son principal thème de recherche. En utilisant le modèle du virus simien, SV 40, il apporta la première démonstration que les fonctions virales précoces suffisent à conférer à des cellules embryonnaires de rat un pouvoir tumorigène. Il disséqua ensuite les mécanismes moléculaires de la transformation maligne des cellules infectées par le virus SV 40. Ses travaux sur les oncogènes, notamment les oncogènes *ras et ret*, intervenant dans le genèse des différentes formes de cancers de la thyroïde, feront date. Il put notamment démontrer pour la première fois, chez des souris transgéniques exprimant les gènes *Ha-ras* ou *gsp*, le pouvoir oncogène de ces gènes par l'apparition de tumeurs papillaires de la thyroïde dans deux lignées

transgéniques indépendantes.

Une carrière scientifique exceptionnelle. En tout premier lieu par les résultats remarquables et innovants auxquels elle donna lieu, mais aussi par la vision scientifique qui la commanda tout au long de ces nombreuses années.

Nous n'oublierons jamais sa personnalité rayonnante où s'associait, parfois de façon surprenante, une profondeur, une culture et une rigueur sans pareille, une chaleur communicative, le sens de l'humour, mais aussi une modestie, un sens de l'abnégation rare et Un désintéressement exceptionnel.

Roger Monier va cruellement nous manquer.

ANNEXE-II

Discours de Jean Salençon aux obsèques de Roger Monier

19 septembre 2008

Chère Madame MONIER

Mesdames et Messieurs

Chers Confrères,

Le président Jules HOFFMANN étant actuellement en Italie, je prends la parole à sa place au nom de l'Académie des sciences pour exprimer toute la reconnaissance de notre Compagnie envers notre Confrère Roger MONIER qui vient de nous quitter.

D'autres que moi seront plus à même d'évoquer l'aspect scientifique de l'oeuvre de Roger MONIER et, notamment, son apport à l'Académie des sciences de ce point de vue.

Mais Roger MONIER a aussi beaucoup donné à l'Académie en ce qui concerne son fonctionnement et j'ai eu la chance d'être à ses côtés et ainsi de le connaître car on ne connaît jamais mieux quelqu'un que dans le travail.

Roger MONIER fut élu à l'Académie en qualité de correspondant le 30 mars 1987, puis membre le 9 novembre 1992, dans la section de Biologie moléculaire et cellulaire.

Paradoxalement, c'est à mon ignorance ... de la Biologie humaine et des sciences médicales que je dois initialement d'avoir fait sa connaissance : en effet, l'usage veut que le président d'une commission de mise en lignes soit un ignorant, un naïf et je remplissais suffisamment bien cette condition pour que l'on me confie, plusieurs années de suite, la présidence de la commission de Biologie humaine et des sciences médicales. J'ai ainsi rencontré Roger MONIER ; j'étais frappé par la qualité et la pertinence de ses analyses, et par la présentation de ses dossiers de candidature qui savaient mettre en évidence l'oeuvre scientifique mais aussi les qualités humaines des candidats.

« Humain », ce mot qui s'applique si bien à Roger MONIER lui-même.

La suite devait nous rapprocher beaucoup plus intimement et longuement. En effet, à la fin de l'année 1999, nos confrères nous firent à l'un et à l'autre l'honneur redoutable d'être les deux membres élus de la Commission administrative de notre académie et, par là même, membres de la Commission administrative centrale de l'Institut de France. Il va de soi que la préparation des réunions de ces commissions nous conduisait à de fréquents contacts mais le meilleur nous attendait encore si je peux dire. L'Académie étant en période de réforme, le Secrétaire perpétuel Jean DERCOURT sut convaincre le Bureau de nous confier, à Roger et moi, la responsabilité, qui lui revenait de droit, de rédiger les nouveaux Statuts et le nouveau Règlement intérieur, sous la tutelle du Bureau. Au total, nous avons passé 3 années à ce travail de longue haleine. Je ne saurais évidemment juger de la qualité du résultat, mais je peux dire que l'Académie doit être reconnaissante à Roger MONIER de ces heures de réunions, de conversations téléphoniques et des présentations en séance qu'il assurait avec une placidité et une philosophie qui équilibraient son agacement devant certaines tergiversations. Je me souviens avec émotion de cette période, mais je souhaite aussi demander à Madame MONIER d'excuser mes intrusions téléphoniques ...

Ce parcours en commission s'acheva en 2004 mais il fut à l'origine de la complicité que nous eûmes par la suite. Comme je l'écrivais à Madame MONIER, il nous arrivait, en séance, de chercher le regard de l'autre et de nous comprendre sans mot dire.

Ce regard, je ne le trouverai plus désormais. Hélas !

Jean Salençon, Vice-président de l'Académie des sciences

ANNEXE-III

Formation et carrière

Ingénieur agronome (promotion 1944)
Docteur ès sciences naturelles en 1954
Sous-directeur du Centre de biochimie et biologie moléculaire du CNRS à Marseille (1967-1972)
Directeur de l'Institut de recherches scientifique sur le cancer à Villejuif (1972-1981)
Directeur de l'URA1158 CNRS - Laboratoire d'oncologie moléculaire de l'Institut Gustave Roussy (1984-1994)
Co-responsable du DEA Bases fondamentales de l'oncogénèse Paris VII-Paris XI (1984-1994)
Autres fonctions
Directeur scientifique du département des sciences de la vie du CNRS (1980-1985)
Chargé mission recherche - Institut Gustave Roussy Villejuif (1985-1994)
Directeur adjoint recherche - Institut Gustave Roussy Villejuif (1994-1995)
Directeur de l'Institut de formation supérieure biomédicale de l'université Paris XI (1985-1994)
Responsable de l'Action concertée 14 "Nouvelles cibles thérapeutiques" de l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (1997-2004)
Président du Conseil de recherche de l'Institut Gustave Roussy (1974-1980)
Président du Conseil d'administration de l'Institut Curie (1990-1998)
Membre du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur (1990-1997)
Membre du Conseil scientifique de l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (1990-1996)
Membre du Conseil d'administration de la Société française de biochimie et de biologie moléculaire (1985)
Membre du Conseil d'administration de la Société française du cancer (1985-1995)
Membre du Comité national de biochimie (1992)
Président du Comité de réflexions sur la réforme de l'Académie des sciences (2000-2001)
Membre de la Commission administrative centrale de l'Institut de France (2001-2005)
Membre du Comité restreint de l'Académie des sciences (2001-2004)
Membre du Comité de liaison Académie des sciences - Académie nationale de médecine (2000-2004)
Membre de la Société française de biochimie et de biologie moléculaire
Membre de la Société française du cancer
Membre de l'European Molecular Biology Organization

Œuvre scientifique

Roger Monier a marqué la biochimie, la virologie moléculaire et la cancérologie. Ses travaux ont porté en particulier sur la biosynthèse des protéines, la fonction des ribosomes et le rôle de l'ARN de transfert ainsi que sur les mécanismes génétiques à l'origine des processus tumoraux.

1947- 1955 : Travaux sur la structure primaire des protéines:
Structure primaire d'une protamine de saumon. Distribution des résidus neutres et basiques dans la séquence. Les protéases de *Clostridium histolyticum*. Purification et propriétés de la clostripaïne.

1955-1958 : Recherches en radiobiologie : établissement de la structure et synthèse *in vitro* des produits d'oxydation des bases pyrimidiques formés au cours de l'irradiation des acides nucléiques par les radiations ionisantes.

1958-1974 : Recherches sur les mécanismes de biosynthèse des protéines. Mise au point d'une méthode efficace d'extraction des tRNAs de levure. Mise en évidence d'un RNA constitutif de la grande sous-unité ribosomique, le RNA 5S.

Études sur le mode de biosynthèse du RNA 5S chez E. Coli ; mise en évidence de précurseurs et étude de la cinétique de leur maturation. Études conformationnelles sur le RNA 5S par voie enzymatique ou chimique: mise en évidence des régions exposées et des régions protégées. Identification des protéines de la sous-unité 50S des ribosomes d'E. Coli, en interaction directe avec le RNA 5S. Exploitation par voie enzymatique, chimique et physico-chimique de l'interaction entre RNA 5S et les protéines ribosomiques L18 et L25 en solution.

À partir de 1974 : recherches sur la transformation cellulaire et les oncogènes dans les tumeurs (virus simien 40 (SV 40) comme modèle). Première démonstration que les fonctions virales précoces suffisent à conférer à des cellules embryonnaires de rat un pouvoir tumorigène sur animal syngénique. Étude des formes de la protéine virale T, dites super T, qui résultent d'une recombinaison interne des séquences virales intégrées. Démonstration de la dissociation entre fonction répliquative et fonction transformante de la protéine T.

Des mutants délétion de la région précoce de SV 40 ont contribué à préciser les rôles respectifs des deux protéines précoces dans la transformation.

Ultérieurement l'expérience acquise a été mise à profit dans l'établissement de lignées cellulaires continues d'origines diverses.

Les oncogènes activés dans les tumeurs de la thyroïde. Les thyrocytes peuvent donner naissance à une gamme étendue de proliférations pathologiques, bénignes ou malignes.

1. Tous les oncogènes identifiés au cours de ces recherches correspondent à des réarrangements de gènes codant des récepteurs à tyrosine kinase (*trk*, *ret*) ou à des mutations ponctuelles de gènes codant des protéines G (*ras*, *gsp*).

2. Les mutations les plus fréquentes dans les tumeurs qui ne fixent pas l'iode portent sur les trois gènes *ras*.

3. Les mutations des positions R201 et Q227 de *gsp* induisent une activité adénylate cyclase constitutive indépendante de la stimulation par la TSH. Elles sont observées dans les nodules toxiques (associés à l'hyperthyroïdie) ou dans les nodules chauds (fixant l'iode sans hyperthyroïdie).

4. Les réarrangements du gène *ret* sont spécifiques des cancers papillaires.

5. Des lignées de souris transgéniques exprimant les oncogènes Ha-*rasval2* ou *gsp* dans la thyroïde sous régulation des séquences promotrices du gène de la thyroglobuline de boeuf ont été construites.

Pour la première fois, le pouvoir oncogène du gène *gsp* a été expérimentalement confirmé par l'apparition de tumeurs papillaires de la thyroïde dans deux lignées transgéniques indépendantes.

6. Modèles animaux pour le criblage des drogues antitumorales :

a) établissement de lignées de cellules transformées transplantables sur souris syngéniques et porteuses d'oncogènes connus (ex : H-*rasval12* humain, *v-src*). Ces lignées cellulaires ont été utilisées par une société pharmaceutique pour tester des molécules ciblées sur le gène *ras* muté et les tyrosine kinases.

b) Etablissement de lignées de souris transgéniques porteuses du transgène Ha-*rasval12* humain exprimé dans le foie à partir d'un promoteur dérivé du promoteur du gène de la LFABP (Light Fatty Acid Binding Protein). Ces souris transgéniques développent uniformément avec un temps de latence court des cancers primaires du foie.

Distinctions et Prix

Prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des sciences

Prix Charles Léopold Mayer de la SFBBM

Commandeur des palmes académiques

Commandeur de l'Ordre national du mérite
Officier de la Légion d'honneur

Principaux ouvrages

Monier, R. and Salzman, N.P.
History and overview of oncogene DNA viruses
In Viruses Associated with Human Cancer (L.A.Phillips Ed)
Ed. M.Dekker, New- York (1983)

Monier, R.
Transformation by SV40 and polyoma
In - the Papovaviridae (N.P.Salzman, Ed)
Ed. Plenum Publishing Corp. (1986)

[Discours de Jean-François Bach aux obsèques de Roger Monier \(pdf 19 Ko\)](#)
[Discours de Jean Salençon aux obsèques de Roger Monier \(pdf 11 Ko\)](#)
Le 19 septembre 2008

Dr Ali KILIC
Paris, 6 octobre 2009