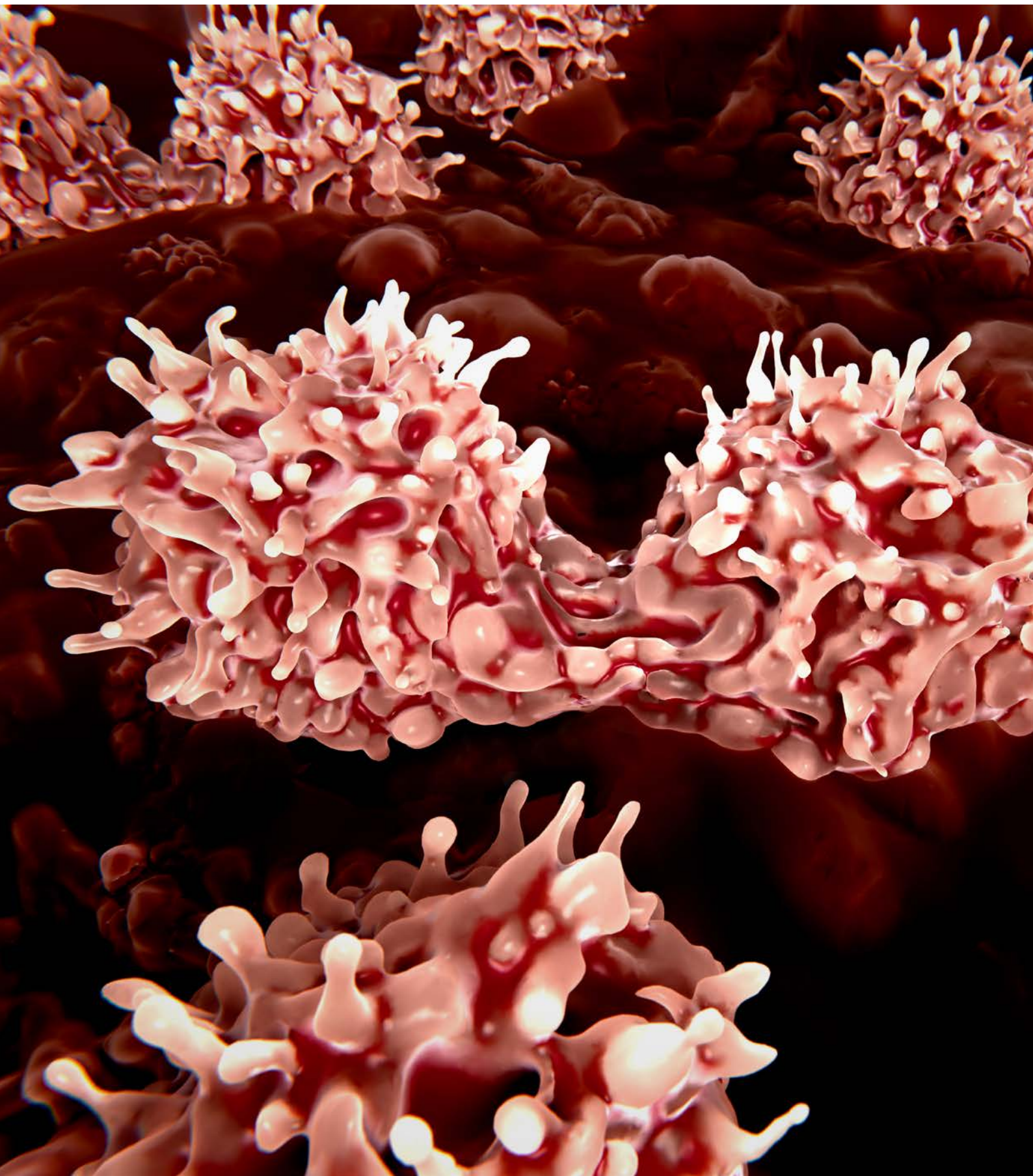




L'ESSENTIEL

- Les tumeurs sont caractérisées par une forte hétérogénéité, génétique ou non.
- Cet état pourrait résulter de la présence de cellules souches dites cancéreuses qui produiraient les divers types de cellules tumorales.
- Cette hypothèse expliquerait la résistance de certains cancers aux traitements qui ne ciblent pas les cellules souches.
- Dans le développement cancéreux, le plus important serait les interactions des cellules souches avec leur niche.
- De futurs traitements devraient cibler en priorité l'instabilité et la plasticité des cellules souches cancéreuses.

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie des
systèmes biologiques et des
procédés, est maître de
conférences à l'Insa de Toulouse.

Des cellules souches au cœur des tumeurs

La présence de cellules souches dans les tumeurs, attestée par de nombreuses études, oblige à repenser les mécanismes de la cancérogenèse. Les interactions avec l'environnement proche, l'instabilité, le hasard... en deviennent les moteurs essentiels.

E

n matière de cancer, l'hétérogénéité est la règle. D'abord, chaque cancer est unique. Ensuite, une tumeur cancéreuse donnée est un écosystème où cohabitent différents types de cellules. On doit enfin ajouter une autre hétérogénéité, située cette fois au niveau moléculaire, et qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie

et de résistance thérapeutique. En effet, d'une part, les cellules cancéreuses peuvent être très différentes du point de vue génétique. D'autre part, une même population de cellules portant des génomes identiques présente souvent des profils d'expression des gènes (leur lecture et leur traduction en protéines) distincts, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique.

PAREILLES, MAIS DIFFÉRENTES

En suivant la piste ouverte par cette hétérogénéité dite fonctionnelle, on rencontre d'étonnantes cellules, les cellules souches cancéreuses (notées CSC) qui partagent plusieurs caractéristiques avec les cellules souches embryonnaires, notamment une certaine instabilité et une part de hasard dans leur fonctionnement. Pour espérer un jour des traitements efficaces, on doit prendre toute la mesure de cette variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur.

Dans les os, les cellules hématopoïétiques donnent naissance aux cellules du sang. Comment deviennent-elles parfois cancéreuses?

© Shutterstock.com/Juan Gaertner

➤ Cette hétérogénéité fonctionnelle est mise en évidence lorsque des cellules cancéreuses génétiquement identiques sont utilisées pour reformer des tumeurs chez des animaux sains. On observe alors des vitesses de prolifération très hétérogènes, de même que les réponses thérapeutiques. C'est notamment ce qu'on a constaté en 2013, Antonija Kreso, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues. D'où provient cette variabilité?

Plusieurs origines sont possibles. Elle peut être d'ordre épigénétique, c'est-à-dire due aux modifications biochimiques de l'ADN et des protéines autour desquelles elle s'enroule (l'ensemble forme la chromatine) qui régulent l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN (voir *Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle*, par S. Medjkane, page 34). Différentes d'une cellule à l'autre, ces modifications introduisent en effet une variabilité fonctionnelle. Une autre source est le microenvironnement d'une cellule donnée constitué des cellules et des molécules qui l'entourent.

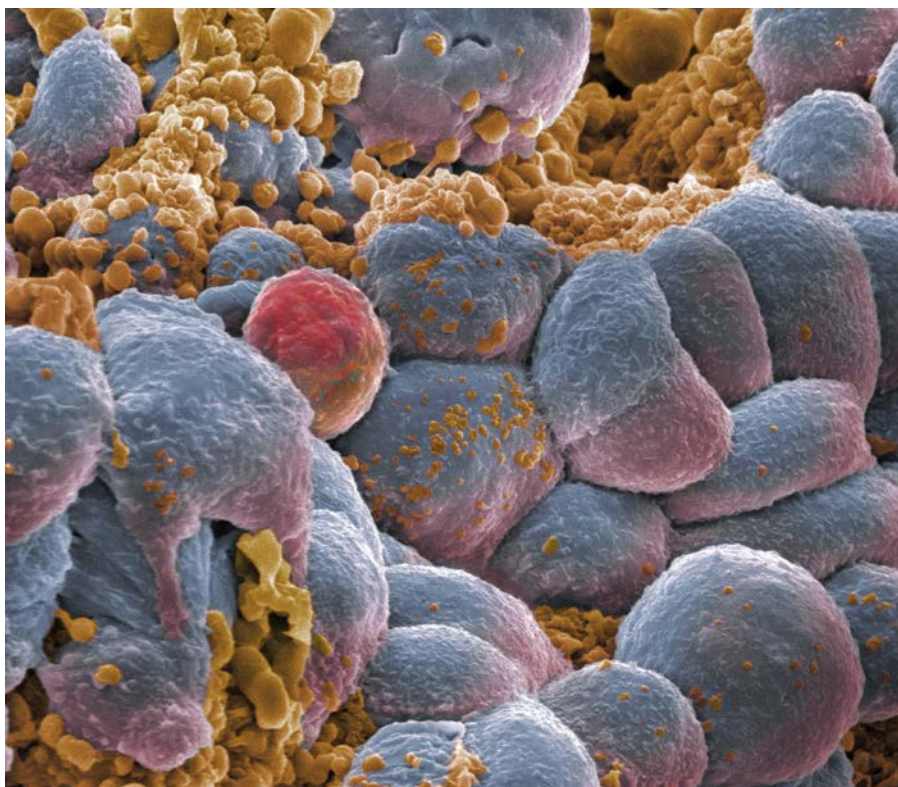
Plus encore, même dans un environnement homogène, des cellules génétiquement identiques expriment parfois différemment leurs gènes. Ce dernier point a été trop peu considéré dans le cadre du cancer. Pourtant, il est connu depuis longtemps et, au début des années 2000, plusieurs études ont mesuré avec précision la variabilité d'expression selon les cellules. Ce phénomène est lié au caractère aléatoire des événements dont la succession conduit à l'expression des gènes, tels que les rencontres entre protéines, ou entre protéines et ADN. Ces événements sont dits probabilistes, car ils se produisent au gré des mouvements des molécules dans la cellule, eux-mêmes aléatoires.

Lorsque la variabilité de l'expression des gènes est discutée dans le cancer, c'est son importance dans la réponse thérapeutique qui est souvent mise en avant. Mais on doit aussi s'interroger sur son rôle dans la genèse et la progression de la maladie elle-même.

LES CELLULES SOUCHES PROBABILISTES

Les cellules souches sont peut-être une clé pour comprendre ce rôle, ces cellules étant caractérisées par une expression des gènes particulièrement variable. En effet, depuis une décennie, l'expression probabiliste des gènes est reconnue comme une source de l'hétérogénéité cellulaire et de la plasticité du comportement des cellules souches embryonnaires et adultes. Elle contribuerait à leur capacité à fournir plusieurs types cellulaires distincts (on parle de pluripotence ou de multipotence).

Les variations de l'expression génique et l'hétérogénéité des propriétés cellulaires associée expliquent la diversité du devenir cellulaire des cellules souches. De plus, le niveau de

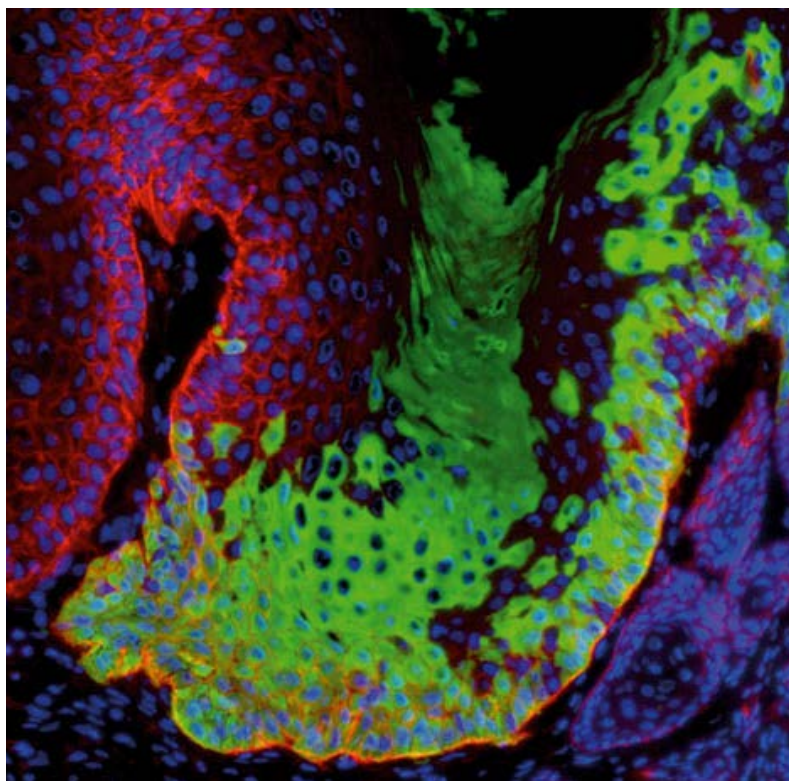


Une cellule souche cancéreuse (en rose) tapie au milieu d'une tumeur peut engendrer, après transplantation, un cancer chez un autre animal. Ce n'est pas le cas des autres cellules de la tumeur.

variabilité d'expression génique est modulé au cours du développement et de la différenciation durant lesquels un type cellulaire stable s'établit. De nombreuses études ont montré qu'après une phase de variabilité forte et largement répandue, les cellules transitent progressivement vers des profils d'expression génique plus homogènes, coordonnés et restreints où s'expriment moins de gènes. La chromatine se resserre alors progressivement, adoptant une configuration fermée qui réduit l'accès aux gènes et limite donc leur expression.

Une expression très variable semble donc importante voire nécessaire pour que les cellules souches puissent emprunter des chemins de spécialisation différents. Puis la stabilisation de l'expression se produit au cours du développement et de la différenciation, lorsque les cellules sont peu à peu prises dans un réseau d'interactions et de communications cellulaires propres au tissu où elles se différencient. Reste à comprendre comment se produit cette stabilisation.

Selon la vision classique, déterministe, de la biologie moléculaire, cette stabilisation est programmée dans le génome : des régulations spécifiques de gènes aboutissent à la différenciation selon un schéma codé dans le génome. Toutefois, la réalisation d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.



Une théorie alternative serait de considérer que les gènes s'expriment de façon probabiliste et que l'apparition des caractéristiques de différenciation est un phénomène aléatoire. Dans ce cas, l'expression des gènes ne serait stabilisée qu'*a posteriori*, lors d'un processus de sélection, par l'environnement cellulaire, des cellules qui expriment les caractéristiques «adéquates»: seules les cellules capables d'établir des interactions et des communications stables et stabilisatrices avec cet environnement seraient conservées. Par exemple, seules les cellules qui porteraient à leur surface l'arsenal de protéines capable de communiquer avec des cellules du foie seraient préservées dans le foie.

Ce processus en deux phases, en particulier le rôle des interactions cellulaires durant la stabilisation de l'expression génique au cours du développement, pourrait expliquer, quand on inverse le phénomène, la cancérisation. Ce processus pourrait être lié à la perte de cet équilibre tissulaire (voir *De l'importance de rester en contact*, par J.-P. Capp, page 40): la conséquence serait la production de cellules déstabilisées du point de vue de l'expression génique, soit des cellules indifférenciées ou dédifférenciées, et donc des cellules souches cancéreuses, les CSC.

Or de telles cellules sont bel et bien incriminées dans ces étapes précoces du cancer. La notion de CSC, très ancienne, a connu un regain d'intérêt depuis quelques années grâce à de nombreuses confirmations expérimentales qui laissent entrevoir des interventions

La descendance d'une unique cellule souche cancéreuse, ou CSC (en vert), est révélée par fluorescence dans une tumeur bénigne de la peau chez une souris. Ce type de techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* a démontré l'existence des CSC.

thérapeutiques plus efficaces. Cette théorie des CSC postule que la croissance de la tumeur est sous-tendue par une population de cellules qui ont conservé des caractéristiques de cellules souches.

Seule une faible proportion des cellules d'une tumeur serait ainsi capable de soutenir la croissance de celle-ci. Elles fourniraient en se divisant des cellules filles dont la différenciation n'est qu'incomplète et qui prolifèrent rapidement (contrairement aux CSC). Ces cellules formeraient la majorité de la tumeur.

De fait, ces cellules filles ne s'autorenouvellent pas, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas capables de donner des cellules filles dans le même état de différenciation qu'elles-mêmes. De plus, elles sont incapables de former de nouvelles tumeurs dans des animaux sains (voir la figure page ci-contre). Sur ces deux points, elles se distinguent des CSC.

L'hypothèse des CSC résout plusieurs questions. D'abord, elle explique mieux l'origine de l'hétérogénéité fonctionnelle et cellulaire au sein des tumeurs, car des types cellulaires diversifiés peuvent être générés à partir de cellules peu différenciées. Ensuite, elle offre un nouveau regard sur l'apparition de résistances thérapeutiques. Détaillons.

VAINCRE LES RÉSISTANCES?

Depuis les débuts des chimios et des radiothérapies, les phénomènes de résistance sont connus, décrits et craints. Même les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler à des chimiothérapies standards, avec une efficacité le plus souvent limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances et l'une d'elles implique les CSC.

Ces cellules, nous l'avons vu, prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement aux cellules filles plus différenciées qu'elles produisent. Or la majorité des traitements chimio et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives (voir la figure page suivante) en visant justement les processus de leur multiplication. Les CSC échapperaient ainsi aux traitements et accumuleraient encore plus d'altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs nouvelles cellules filles, ce qui entraînerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Ce phénomène a déjà été observé notamment dans des cancers du sein où, suite à un traitement chimiothérapeutique, les tumeurs secondaires présentaient une augmentation significative de la proportion de CSC, car seules les autres cellules avaient été tuées par le traitement. Les CSC seraient donc responsables de la

- récurrence de la tumeur, après une période d'apparente rémission. Un constat similaire a été fait sur des glioblastomes (une tumeur du cerveau). Les CSC seraient donc seules capables de soutenir la croissance tumorale et d'autoriser la résurgence tumorale après un échec thérapeutique.

D'autres études ont renforcé la théorie des CSC. Par exemple, leur rôle est désormais mis en évidence dans le développement de tumeurs solides endogènes (cerveau, intestin, peau...). Ces études ont exploité des techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* pour démontrer l'existence des CSC (voir la figure page précédente), leur conclusion étant qu'il est nécessaire de cibler et d'éliminer les CSC pour éradiquer le cancer. Cet objectif est un vrai défi en raison de la faible prolifération de ces cellules. On ne peut donc viser la division de ces cellules.

La théorie du cancer qui se développe actuellement est une variante de la théorie génétique classique: en plus des mutations incriminées classiquement, on doit ajouter celles des gènes de l'autorenouvellement et d'autres gènes spécifiques aux cellules souches. De plus, certains mettent en avant le fait que les oncogènes classiques sont capables de provoquer une «reprogrammation épigénétique» des cellules: ils contribueraient moins au développement des cancers en induisant la prolifération cellulaire qu'en provoquant cette «reprogrammation développementale» de la cellule touchée. Au niveau épigénétique, l'état cancéreux correspond bien à un retour à un état permissif de la chromatine, une forme ouverte, et à une «perte de l'information développementale» à ce niveau: le profil d'expression des gènes correspondant à un type cellulaire différencié disparaît.

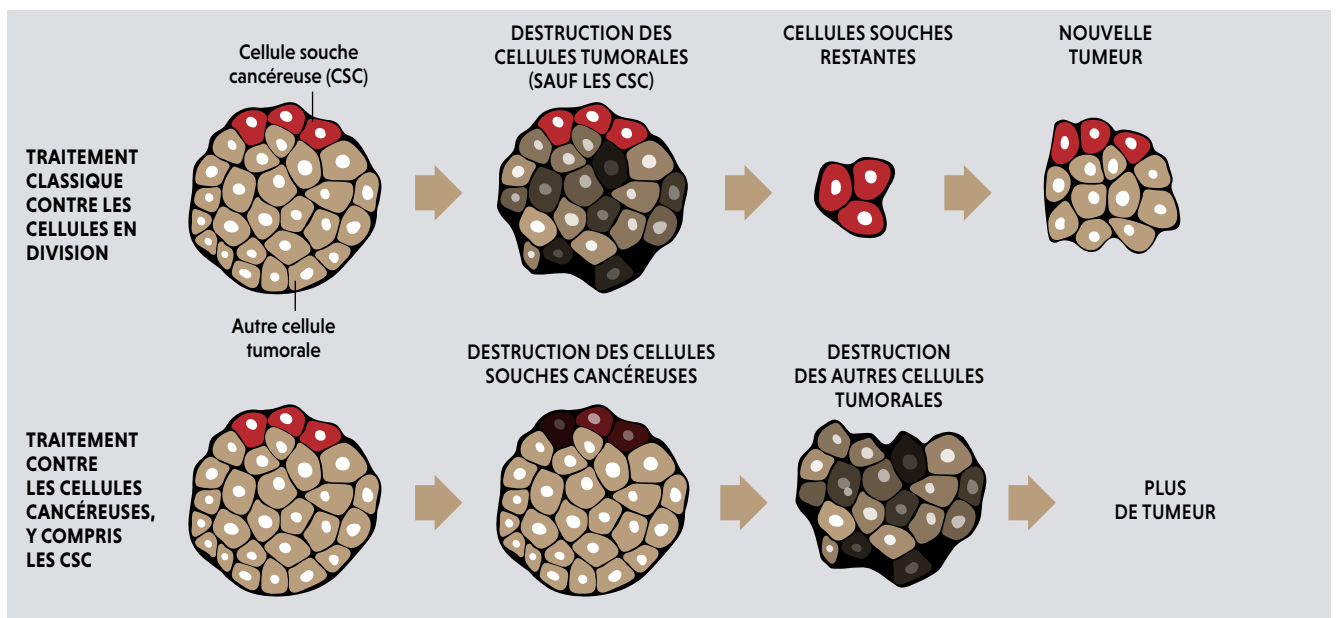
Cette «reprogrammation» due aux altérations génétiques initiatrices du cancer aurait donc pour effet de «réinitialiser» le statut épigénétique et d'expression génique de cellules initialement saines. La conséquence serait la présence de CSC et une différenciation aberrante et pathologique de ces cellules. En outre, les événements génétiques initiaux qui auraient pour rôle principal de provoquer cette reprogrammation tumorale deviendraient inutiles pour la progression tumorale dès lors que la reprogrammation est achevée. Cela expliquerait pourquoi ces altérations ne sont plus ensuite maintenues ou observées communément.

LA CELLULE ORIGINELLE

Une autre question majeure concerne la «cellule initiale» des cancers. En d'autres termes, trouve-t-on à l'origine des cancers une cellule souche normale ou une cellule différenciée qui se dédifférencie? La première hypothèse est étayée par une étude décrivant la corrélation mathématique entre la fréquence d'apparition des cancers dans certains tissus et celle des divisions des cellules souches à la base du renouvellement de ces tissus, et donc à la fréquence des mutations qui apparaissent dans ces cellules au fil de leurs divisions.

Ce travail retentissant a été très largement relayé par la presse généraliste, parfois par le biais d'interprétations abusives. En effet, les auteurs de ce travail, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, de l'université Johns-Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, en ont conclu qu'une part de la fréquence plus élevée de ces cancers peut être expliquée par des divisions cellulaires plus nombreuses, et donc

Certaines tumeurs contiennent des cellules souches cancéreuses (CSC) qui s'autorenouvellent et produisent d'autres cellules plus différenciées qui constituent l'essentiel de la tumeur. Les médicaments anticancéreux actuels peuvent éliminer la plupart des cellules différenciées en division, mais pas les CSC (en haut). Ces cellules survivantes peuvent ensuite permettre le repeuplement de la tumeur. Le ciblage des CSC et des cellules en division serait nécessaire pour l'éradication complète de la tumeur (en bas).



par un plus grand nombre de mutations qui risquent de toucher des gènes importants pour le développement d'un cancer.

« LA FAUTE À PAS DE CHANCE »

Mais le fait qu'ils aient associé le terme de « malchance » à cette influence a entraîné des raccourcis et des conclusions hâtives selon lesquelles une majorité de ces cancers est due à des mutations dont il n'existe aucun moyen de se prémunir. Ainsi, il ne serait pas nécessaire de surveiller son mode de vie et d'éviter l'exposition à certains environnements ! Au-delà du caractère critiquable de plusieurs aspects de ce travail, et des maladroites des chercheurs dans certaines formulations, il est surtout symptomatique du poids donné au rôle des mutations dans le cancer, qui motive aussi les études de génomique sur cette maladie.

Toutefois, malgré cette étude, les deux hypothèses (cellule souche normale ou cellule différenciée qui se différencie) semblent possibles, même si des mutations dans des oncogènes connus n'ont qu'un impact très limité sur l'expansion de cellules souches qui se situent dans leur niche. En effet, ces mutations communes ne confèrent qu'un avantage compétitif très limité et les cellules mutées sont, facilement et de façon stochastique, remplacées par des équivalents « normaux » provenant des cellules voisines, même si l'on connaît des exceptions.

En revanche, des mutations au sein de cellules osseuses (les ostéoblastes) qui constituent, avec d'autres, la niche où logent les cellules souches hématopoïétiques (à l'origine des cellules du sang), suffisent à générer des leucémies (des cancers du sang). Dans ce cas, les interactions des cellules souches avec leur niche importeraient plus pour le développement cancéreux que leur contenu génétique (voir la figure page suivante).

De plus, certaines données rendent le concept de CSC flou, peut-être parce que l'on cherche, au même titre que pour les cellules souches normales, à les définir précisément de façon moléculaire. Par-delà leur origine, c'est la question de leur proportion dans la tumeur et de leurs caractéristiques qui pose des problèmes aigus dans le cadre actuel. Un faisceau d'arguments remet profondément en cause cette vision de l'origine génétique de la maladie, notamment le fait que la fréquence des CSC dans une tumeur dépend du système expérimental utilisé pour les isoler.

Cette question de leur fréquence a été révélée en 2008 par une étude qui, alors que l'on pensait que les CSC constituaient de 0,0001 à 0,1 % de la masse tumorale, a permis d'identifier jusqu'à 25 % de CSC lorsque des cellules cancéreuses humaines (de mélanomes) sont transplantées dans des souris immunodéficientes. De plus, aucun marqueur moléculaire spécifique

permettant de les différencier des autres cellules tumorales n'a pu être mis en évidence.

Cette différence majeure serait liée à l'environnement où les cellules cancéreuses essayent de proliférer, car les mêmes auteurs ont montré qu'un protocole identique à celui utilisé dans une précédente étude donnait la même faible fréquence de cellules tumorigènes (0,0001 %). En revanche, cette proportion augmente par

**Les cellules
souches cancéreuses
échapperaient
aux traitements
et formeraient des
cancers secondaires
plus résistants**

diverses modifications du protocole original (allongement de la période d'observation, injection avec un environnement riche en composants extracellulaires pour augmenter la viabilité des cellules, ou hôte plus immunodéficient).

La fréquence des CSC dépend donc de la méthode employée, les interactions cellulaires semblant jouer un rôle crucial. La théorie des CSC s'en trouve grandement compliquée, voire mise en difficulté. Ainsi des cellules qui apparaissent non tumorigènes peuvent le devenir en présence d'un microenvironnement approprié. Une définition trop rigide des CSC ne serait donc pas réaliste.

Ces observations mettent à nouveau l'accent sur le rôle important de l'environnement où les cellules prolifèrent. De plus, les « marqueurs » des CSC sont instables. Les CSC semblent pouvoir apparaître fréquemment au sein d'une population de cellules cancéreuses, ce qui indique que l'état de CSC peut être acquis par n'importe quelle cellule à tout moment. Il a été démontré qu'au moins certains marqueurs utilisés pour identifier les CSC ne sont pas stables.

Par exemple, au sein des populations de cellules de mélanome humain, seule une sous-population exprime l'enzyme JARID1B. Comparée aux cellules de mélanome qui ne l'expriment pas, cette sous-population de cellules prolifère peu, ce qui les désignerait comme

➤ CSC. Mais étonnamment, la production de l'enzyme qui semble être un marqueur de cellules souches (les cellules qui la fabriquent sont plus tumorigènes) est dynamique : l'enzyme peut apparaître fréquemment dans des cellules qui en étaient dépourvues initialement. Inversement, des CSC de glioblastome peuvent synthétiser divers marqueurs de différenciation et contribuer tout de même à l'initiation tumorale et s'autorenouveler.

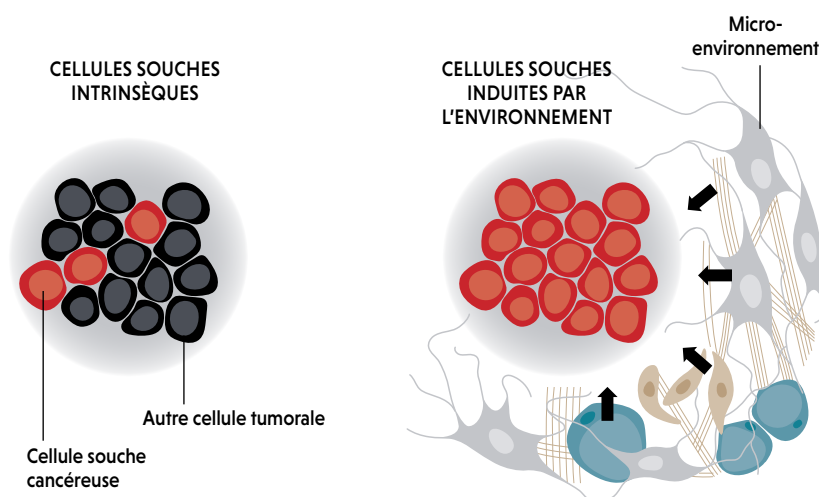
Ces résultats troublants ont amené certains chercheurs à proposer un modèle stochastique (dit aussi dynamique) des CSC où chaque cellule d'une tumeur a le pouvoir d'agir comme une CSC. Les variations de ce pouvoir seraient dues à des fluctuations intrinsèques aux cellules et à d'autres de leur environnement (voir la figure ci-contre). Rappelons que dans le modèle hiérarchique classique, une cellule quitte l'état « souche » de façon irréversible, aucune de ses descendantes ne pouvant le rétablir. Il semble donc difficile de définir les CSC sur la base de marqueurs moléculaires stables. Cette instabilité d'expression génique les rapproche encore une fois des cellules souches normales.

Ce modèle stochastique questionne les stratégies thérapeutiques qui cibleraient uniquement les CSC, car elles ne seraient efficaces au moment du traitement que sur une sous-population de cellules qui pourraient être ensuite remplacées par des cellules cancéreuses qui redeviendraient des CSC. Il serait plus pertinent de cibler l'instabilité elle-même.

LE RÔLE DE L'ÉNERGIE

Une autre hypothèse très étudiée aujourd'hui pour expliquer l'hétérogénéité et l'instabilité épigénétique des cellules souches touche au métabolisme énergétique. En effet, tout un ensemble d'éléments expérimentaux indique de nombreuses connexions entre la pluripotence et l'activité métabolique des cellules. Par exemple, la stimulation de la voie métabolique nommée glycolyse (qui déclenche la conversion du glucose en énergie) par des agents chimiques ou la culture des cellules en conditions adéquates permet la transformation de cellules différenciées en cellules souches. L'inhibition de la glycolyse ou la stimulation d'une autre voie nommée phosphorylation oxydative a l'effet inverse.

Ces résultats sont cohérents avec le fait que la différenciation des cellules souches embryonnaires s'accompagne d'un basculement métabolique d'un type glycolytique vers un type oxydatif. Le lien entre le statut très dynamique, relâché, de la chromatine des cellules souches et le métabolisme tient à ce que celui-ci produit des molécules impliquées dans les modifications de la chromatine. Ainsi, des fluctuations de leur concentration en fonction de l'activité métabolique des cellules



se traduiraient directement par des changements globaux de l'état d'ouverture de la chromatine, et donc par des modifications du niveau de variabilité de l'expression génique. Un métabolisme favorisant la production de molécules utilisées pour ouvrir la chromatine favoriserait une expression plus générale et aléatoire du génome, ce qui fonde le caractère de cellule souche.

TRAITER PAR LA DIFFÉRENCE

Qu'en est-il des traitements à l'aune du renouveau de la théorie des CSC ? Il a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici : la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer la différenciation des CSC afin de les rendre plus sensibles aux médicaments classiques et, ainsi, d'entraîner plus facilement leur mort.

Diverses stratégies ont été imaginées pour y parvenir. Il s'agit par exemple de cibler des gènes spécifiques des CSC ou de cibler les « niches » où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis trente ans, avec toutefois peu de succès. Seul un traitement contre la leucémie aiguë promyélocytaire est clairement fondé sur ce principe. Pourquoi un tel échec alors que le principe semble être pertinent au vu des données les plus récentes de la biologie du cancer ?

Ces essais étaient fondés sur une vision très déterministe de la différenciation et tentaient de faire exprimer ou réexprimer par les cellules des gènes de la différenciation en partant du principe que cela suffirait à les stabiliser et à arrêter leur prolifération. Or nous avons vu que l'identité des cellules souches ne réside pas tant dans le fait d'exprimer ou non des gènes précis que dans le caractère instable de ces cellules, tant du point de vue génétique que phénotypique. C'est donc cette instabilité et cette plasticité qu'il faut viser en priorité, mais encore faut-il en comprendre l'origine. ■

Plutôt que déterminé par des facteurs intrinsèques aux cellules (à gauche), l'état de cellule souche cancéreuse (CSC) pourrait être lié à l'environnement dans lequel se trouvent les cellules (à droite) et à leur comportement aléatoire (lié à l'expression génique hautement aléatoire). Dans ce modèle dit stochastique ou dynamique, toutes les cellules cancéreuses pourraient devenir CSC.

BIBLIOGRAPHIE

E. BATLLE ET H. CLEVERS, Cancer stem cells revisited, *Nature Medicine*, vol. 23, pp. 1124-1134, 2017.

C. TOMASETTI ET B. VOGELSTEIN, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, vol. 347, pp. 78-81, 2015.

G. DRIESSENS ET AL., Defining the mode of tumour growth by clonal analysis, *Nature*, vol. 488, pp. 527-530, 2012.

J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur les cellules souches*, Éditions Matériologiques, 2015.

Les **ESPOIRS** de la **RECHERCHE**



Suivez-nous
sur les réseaux sociaux



quesaisje.com

L'ESSENTIEL

- Le cancer est affaire de mutations dans la séquence de l'ADN du génome, mais pas seulement. Un autre type de modifications, dites épigénétiques, joue un rôle clé dans cette maladie.
- Ces modifications influent notamment sur l'expression des gènes et participent au déclenchement et au développement tumoral.
- En identifiant les mécanismes à l'origine de ces altérations, et les acteurs qui en sont responsables, on espère développer une nouvelle gamme de médicaments, les épithérapies.
- Elles sont progressivement testées dans des essais cliniques aux résultats encourageants, notamment lorsqu'elles sont associées à d'autres traitements.

L'AUTEURE



SOUHILA MEDJKANE
Maître de conférences
au laboratoire Épigénétique
et destin cellulaire (CNRS
UMR 7216), à l'université
Paris-Diderot.

Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle

L'épigénétique rassemble les processus moléculaires régulant l'expression des gènes sans changements de la séquence d'ADN. Ils jouent un rôle important dans les cancers et sont donc la cible d'une nouvelle classe de médicaments : les épithérapies.

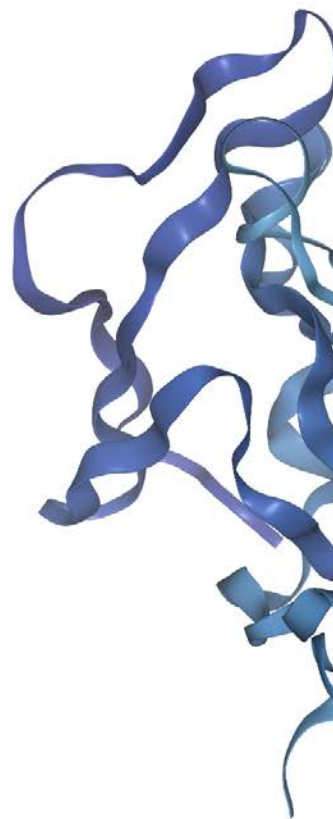
U

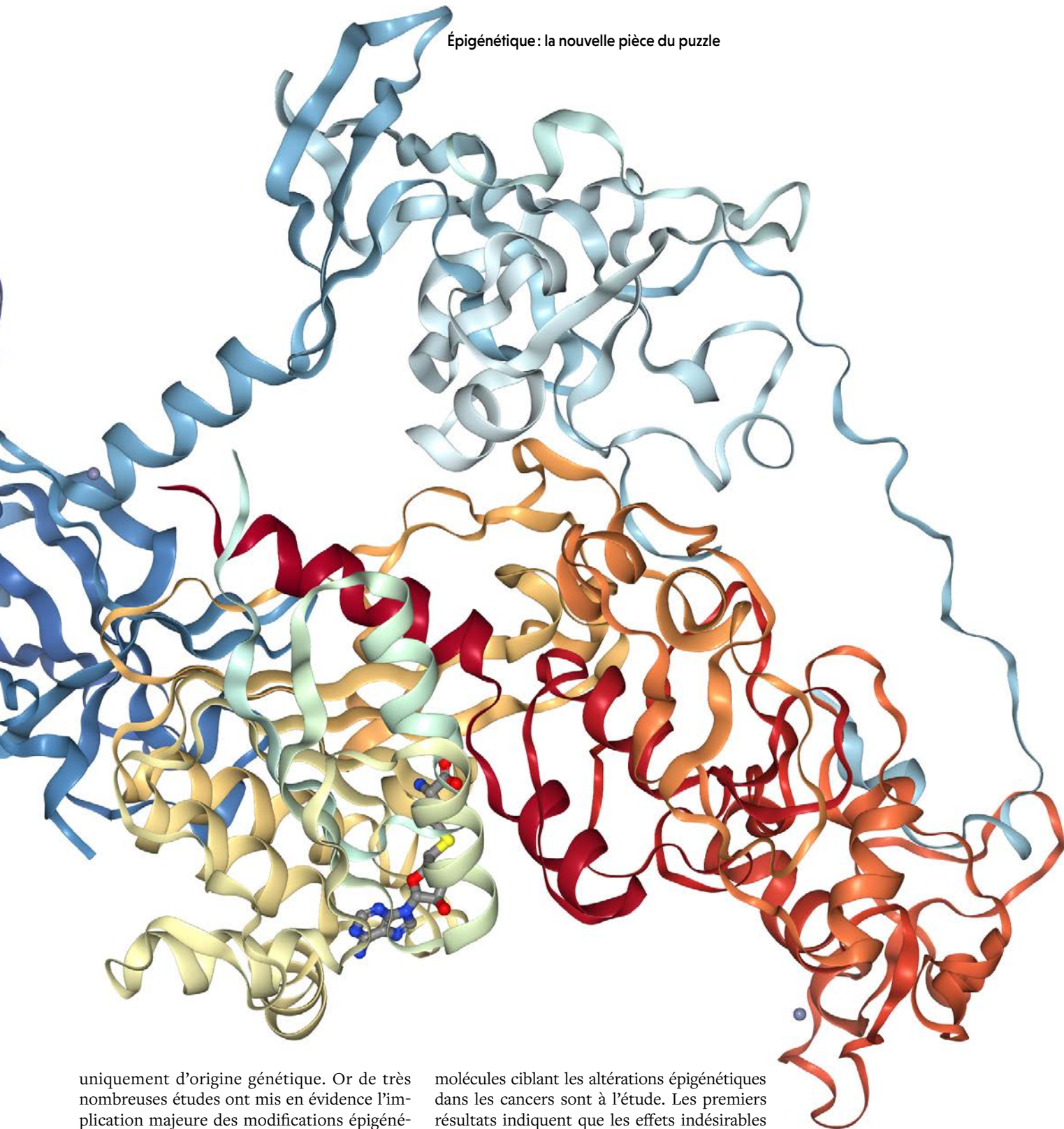
n être humain est constitué d'environ 200 types de cellules différentes. Elles sont pourtant dotées du même patrimoine génétique, les 23 paires de chromosomes héritées par la cellule œuf au moment de la fécondation. Comment cet ADN commun peut-il

s'exprimer de façon différente au moment du développement embryonnaire de façon que se différencient les cellules de la peau, du foie, de la rétine et bien d'autres encore ? La réponse tient en un seul mot : épigénome.

Il s'agit d'un ensemble de modifications de l'ADN (sans changements de la séquence) et des protéines nommées histones autour desquelles il s'enroule (voir les Repères, page 6). Grâce à cet épigénome, variable selon les cellules, certains gènes pourront s'exprimer, d'autres non. Chaque cellule jouera ainsi sa partition.

Ce rôle central dans le développement embryonnaire a son revers : l'épigénome intervient également dans le cancer. En effet, cette maladie a longtemps été considérée comme





uniquement d'origine génétique. Or de très nombreuses études ont mis en évidence l'implication majeure des modifications épigénétiques, qui en modulant la structure de l'ADN, participent à la genèse et à la progression tumorale. Ainsi, récemment, l'équipe de Melissa Southey, de l'université de Melbourne, en Australie, a mis en évidence 24 sites de modifications épigénétiques associés à l'apparition d'un cancer du sein.

La découverte de la composante épigénétique apporte un souffle nouveau et plein d'espoir pour le développement de thérapies alternatives, puisque contrairement aux altérations génétiques qui sont stables, les altérations épigénétiques, elles, sont réversibles. De fait, des dizaines de

molécules ciblant les altérations épigénétiques dans les cancers sont à l'étude. Les premiers résultats indiquent que les effets indésirables seraient limités.

L'IDENTITÉ D'UNE CELLULE

Le génome de chacune de nos cellules, l'équivalent de six milliards de lettres, soit deux mètres d'ADN, s'enroule autour de plusieurs millions de protéines histones, formant un complexe macromoléculaire hautement régulé nommé chromatine. Plus précisément, les histones sont regroupées par huit (on parle d'octamère), l'ensemble formant avec l'ADN un nucléosome. Ainsi, la chromatine est constituée d'une succession de nucléosomes dont le niveau

L'ADN-méthyltransférase (ici, la structure de cette protéine) est une enzyme qui ajoute parfois des groupes méthyles sur l'ADN (non représentés ici) de façon aberrante. La conséquence peut être un cancer. ➤

de compaction est déterminant pour l'activité du génome, en particulier pour la transcription des gènes. Ainsi, une chromatine décondensée facilitera l'accessibilité du gène qui pourra alors s'exprimer et permettre à la cellule de se multiplier par exemple (voir la figure ci-contre). En revanche, une chromatine resserrée interdit l'expression des gènes devenus inaccessibles à la machinerie cellulaire. L'épigénétique désigne l'ensemble des changements de la structure chromatinienne, en l'absence de modifications de la séquence d'ADN, et qui sont héréditaires au cours des divisions cellulaires.

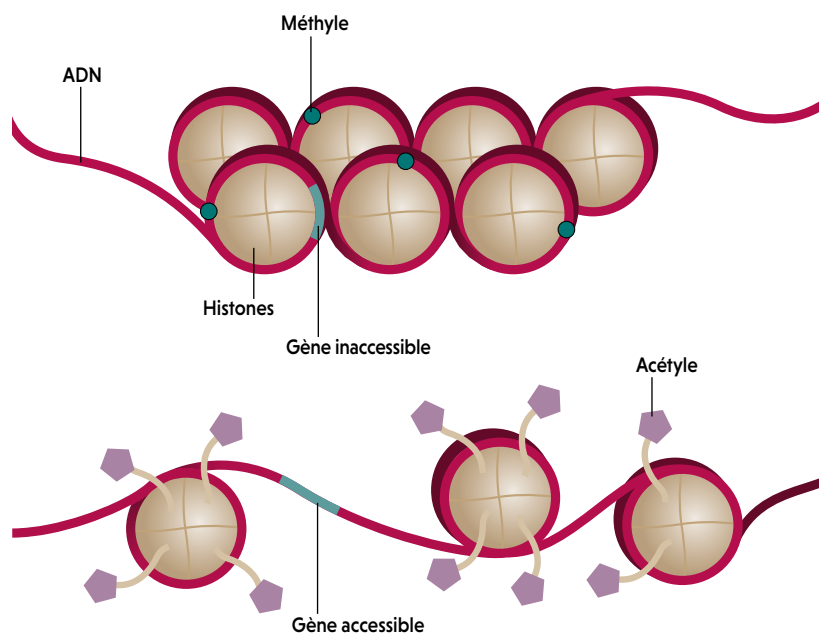
La chromatine est le socle essentiel à travers lequel les facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes et par conséquent modifier la biologie des cellules. Les altérations de la chromatine contribuent grandement au développement de pathologies dont le cancer. Les mécanismes conduisant aux changements profonds du paysage épigénomique des cellules cancéreuses livrent peu à peu leurs secrets.

Quelle est la nature des modifications épigénétiques qui modulent l'architecture et la plasticité chromatinienne? On répertorie les méthylations de l'ADN, les modifications chimiques des histones, le repositionnement des nucléosomes le long de l'ADN et d'autres processus que nous n'aborderons pas ici.

ÉCRIRE, LIRE ET EFFACER

Schématiquement, trois types de protéines participent aux changements de la chromatine: les « writers », les « readers » et les « erasers » (voir la figure page ci-contre). Un « writer » est une enzyme qui modifie chimiquement l'ADN ou les histones. Ces altérations sont reconnues par des protéines « readers » qui sont recrutées pour instruire un état chromatinien plus ou moins accessible. Enfin, des protéines « erasers » effacent les modifications et rendent réversible le processus. Le séquençage du génome de milliers de tumeurs a révélé l'existence fréquente de mutations des « writers », « readers » et « erasers », qui contribuent aux changements du paysage épigénomique dans le cancer. Comment ces variations épigénétiques sont-elles mises en place au cours de la cancérogenèse? Quelles fonctions exactes jouent-elles?

Depuis les années 1990, et surtout 2000, de nombreux travaux ont montré l'influence de l'épigénome sur les processus de multiplication, différenciation, survie, et invasion cellulaire. Autant de mécanismes essentiels au bon fonctionnement de la cellule, et dont l'altération favorise le processus de cancérogenèse et de progression métastatique. La perte de l'intégrité de l'épigénome se fait notamment au travers d'épimutations qui vont activer des oncogènes ou inactiver des suppresseurs de tumeurs, qui sont respectivement des accélérateurs ou des agents limitants au développement tumoral.



L'accès aux gènes (en bleu) est déterminé par des modifications chimiques de l'ADN (en rouge) et des histones (en marron), les protéines autour desquelles il s'enroule. L'ajout (en haut) de groupes méthyles (en vert) sur l'ADN entraîne le resserrement de l'ensemble (la chromatine): les gènes sont inaccessibles et ne s'expriment pas. À l'inverse, la fixation de groupes acétyles (en violet) sur les histones relâche la chromatine et favorise l'expression des gènes (en bas).

L'épigénétique offre une plasticité aux cellules pré-malignes qui peuvent, à travers un processus stochastique, générer des programmes génétiques alternatifs favorables aux cellules cancéreuses. Tandis que de nombreuses modifications épigénétiques restent passagères et inconséquentes, d'autres, dites épimutations motrices, sont sélectionnées, car elles confèrent une meilleure aptitude aux cellules cancéreuses à évoluer dans leur microenvironnement.

Parmi les altérations épigénétiques majeures observées au sein des tumeurs figure la méthylation aberrante de l'ADN. Cette réaction, la première modification épigénétique mise en évidence, correspond à l'ajout d'un groupe méthyle (CH_3) sur la base cytosine de l'ADN. Chez les mammifères, cette méthylation est assurée par les ADN méthyltransférases, notée DNMT (voir la figure page précédente) et est réversible grâce à l'action « eraser » des enzymes TET. Dans les cancers, le profil de méthylation de l'ADN est profondément altéré et constitue à lui seul une signature puisqu'il permet de distinguer des cellules normales de cellules tumorales.

Ces dernières années, les biologistes ont découvert deux conséquences majeures des altérations du profil de méthylation de l'ADN contribuant au processus de cancérogenèse: un remodelage global de l'architecture du génome et des changements de méthylation locaux affectant l'expression des gènes.

Ainsi, on observe une sous-méthylation globale du génome qui génère une instabilité génomique généralisée et conduit à des remaniements chromosomiques. Ces phénomènes qui augmentent la mutabilité du génome constituent des moteurs de la progression tumorale.

Récemment, une étude a mis en lumière une stratégie originale de réorganisation de la chromatine au travers de la perte de liaison de facteurs de transcription à l'ADN. Ainsi, l'hyperméthylation des sites de liaison du facteur CTCF, qui est un régulateur de l'architecture chromatinienne, diminue la fixation de ce dernier à l'ADN et perturbe la topologie chromosomique participant ainsi à la formation de tumeurs cérébrales.

Par ailleurs, on observe dans les cancers une hyperméthylation localisée notamment au niveau des promoteurs (des séquences où s'initie l'expression) de gènes suppresseurs de tumeurs. Cette méthylation anormale conduit à une perte d'expression de ces derniers, réduisant ainsi les garde-fous garant du bon fonctionnement de la cellule. On observe également une sous-méthylation de certains oncogènes: ils s'expriment plus fortement et contribuent donc au processus tumoral.

À L'ÉPREUVE DE L'ENVIRONNEMENT

Dans certains cancers, des mutations des gènes *DNMT* et *TET* ont été identifiées, mais elles restent anecdotiques. Le vieillissement et l'exposition aux substances cancérigènes de l'environnement peuvent altérer l'épigénome. De même, la nutrition pourrait jouer un rôle, comme tend à le montrer une découverte récente: la vitamine C serait essentielle à l'action des enzymes *TET*. En outre, le stress cellulaire lié aux inflammations chroniques modifie l'épigénome. De nombreux travaux en cours s'attachent à préciser les effets de ces facteurs environnementaux.

La modulation de l'état de méthylation du génome reste une importante source de plasticité et d'adaptabilité pour la cellule cancéreuse qui peut s'adapter à son environnement et aux contraintes physiques et métaboliques

qu'elle rencontre. La compréhension de l'installation de ces méthylations aberrantes et de leurs conséquences sur l'architecture globale du génome offre des opportunités pour concevoir de nouvelles thérapies, ainsi que pour identifier des biomarqueurs et des indicateurs pronostics des cancers.

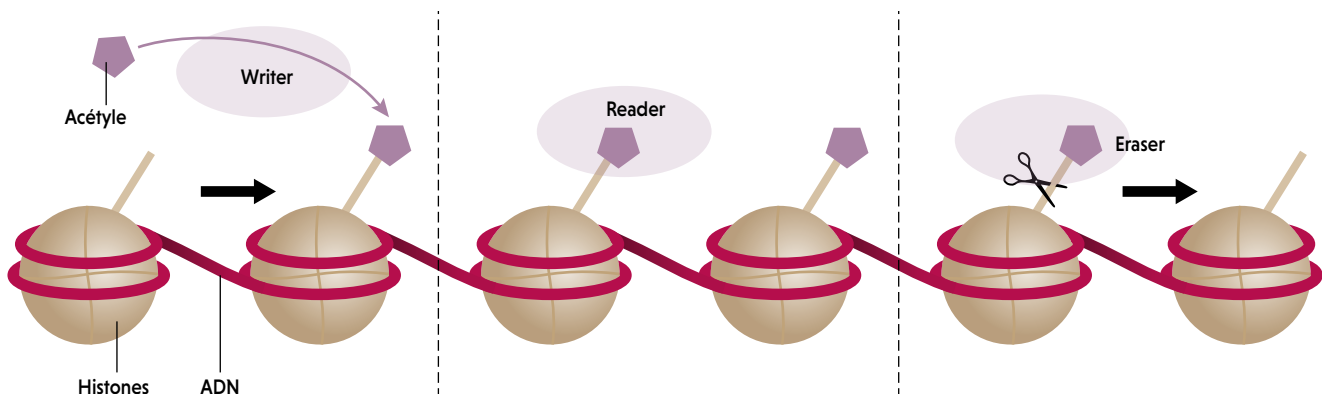
L'ADN n'est pas le seul à être altéré épigénétiquement dans les cancers. Ainsi, les histones peuvent elles aussi subir un grand nombre de modifications chimiques au niveau de certains acides aminés. Les plus étudiées sont les acétylations (fixation d'un $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) et les méthylations, des transformations assurées respectivement par des enzymes acétylases et des méthylases. Ces réactions chimiques sont réversibles grâce aux désacétylases (HDAC) et déméthylases (KDM).

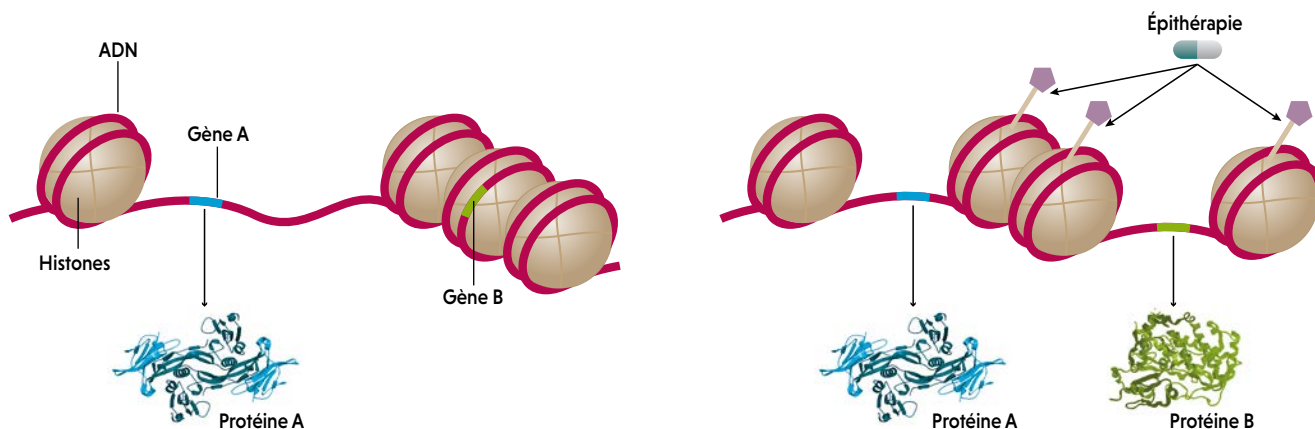
Acétylations et méthylations sont spécifiquement reconnues par des protéines « readers » qui en réaction modifient la structure chromatinienne. L'acétylation des histones conduit à l'ouverture de la chromatine tandis que l'effet de la méthylation varie selon l'histone et le site méthylé. Ensemble, ces modifications des histones influent de façon dynamique sur l'état de la chromatine et, partant, l'expression génique.

Le séquençage a révélé que plus de 50% des cancers humains sont associés à des mutations des enzymes impliquées dans l'organisation de la chromatine. Ces mutations touchent aussi bien les « writers », « readers » que les « erasers ». On ignore si ces mutations sont la cause ou la conséquence de l'apparition du cancer, mais leur prévalence et leur récurrence plaident pour un rôle clé dans la progression tumorale.

Un exemple intéressant est celui de la protéine *EZH2* qui, *via* la méthylation d'histones, entraîne une compaction locale de la chromatine et une répression de la transcription en cet endroit. *EZH2* peut de la sorte réprimer un large éventail de gènes de façon très sélective. Ainsi, des mutations activatrices de *EZH2* peuvent être oncogéniques dans les lignées de lymphocytes B, tandis que les mutations

Les modifications des histones requièrent la participation de trois types de protéines: les « writers », les « readers » et les « erasers » (respectivement, les « écrivains », les « lecteurs » et les « effaceurs »). Les premières modifient l'ADN ou les histones avec des groupes chimiques, méthyle ou acétyle. Les secondes reconnaissent les modifications des histones modifiées, tandis que les dernières les suppriment. Avec ces trois types de protéines, la configuration de la chromatine est contrôlée et l'expression des gènes régulée.





➤ inverses, inhibitrices, sont tumorigènes dans certaines leucémies des lymphocytes T. De plus, plusieurs travaux établissent un lien direct entre le métabolisme de la cellule et les régulations épigénétiques. Ainsi, certains gliomes (des tumeurs du cerveau) et leucémies sont caractérisés par des mutations dans des gènes d'enzymes métaboliques affectant les modifications des histones et participent ainsi à la tumorigénèse.

Enfin, après les méthylations de l'ADN et les modifications chimiques des histones, le repositionnement des nucléosomes le long de l'ADN interviendrait également dans les cancers. De fait, des mutations ont été identifiées pour certains membres des complexes de remodelage de la chromatine dans un large éventail de cancers. Ces complexes modulent la structure de la chromatine par glissement, éviction ou remplacement des nucléosomes le long de l'ADN faisant ainsi fluctuer l'accessibilité des gènes. Leurs mutations modifient l'organisation de la chromatine, participant ainsi au processus tumoral.

VERS DES THÉRAPIES ÉPIGÉNÉTIQUES

Notons que dans les cancers, la frontière entre génétique et épigénétique est ténue, voire inexistante. En effet, certaines mutations de régulateurs épigénétiques modifient l'épigénome, et entraînent en conséquence des altérations du génome en favorisant les instabilités génomiques, ces dernières constituant un important levier d'adaptabilité pour les tumeurs. Les altérations génétiques et épigénétiques représentent deux processus étroitement connectés. Peut-on intervenir pour réparer ou au moins atténuer les altérations épigénétiques mises en cause dans les cancers ? C'est le postulat des thérapies épigénétiques.

Elles consistent à reprogrammer l'épigénome altéré des cellules cancéreuses, de façon à inverser, au moins partiellement,

Des épithérapies peuvent rétablir un profil épigénétique normal et soigner les cancers. À gauche, l'expression du gène A est normale, mais l'absence de groupes acétyles (en violet) sur les histones empêche celle du gène B. Une épithérapie peut apporter ces acétyles (en violet) et rendre accessible le gène B, un possible suppresseur de tumeurs.

l'expression des gènes spécifiques au cancer (voir la figure ci-dessus). Nous avons vu que les cellules tumorales présentent des changements importants de l'épigénome qui participent à l'initiation et la progression tumorale. De plus, les cellules cancéreuses modulent leur épigénome pour résister aux chimiothérapies et échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte.

Pour y remédier, les biologistes recherchent de nouveaux médicaments capables de modifier le paysage épigénétique, notamment la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. Les protéines « writer », « reader » et « eraser » sont souvent des enzymes ou des protéines reconnaissant de petites modifications chimiques et représentent ainsi des cibles thérapeutiques idéales. On distingue deux grandes stratégies thérapeutiques, l'une utilisant des thérapies qui ciblent l'épigénome dans sa globalité et la seconde qui cible des régions localisées du génome.

Les inhibiteurs des enzymes ADN méthyltransférases (DNMT) et des histones désacétylases (HDAC) provoquent des changements à grande échelle dans l'expression génique. L'espoir est, notamment, de rétablir l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Les inhibiteurs des DNMT ont été utilisés dans les essais cliniques en tant qu'agents anticancéreux classiques il y a plus de quarante ans déjà, avec peu de succès. L'intérêt a été ravivé récemment lorsque les mécanismes d'action de ces médicaments ont été découverts.

Lors d'essais cliniques, au moins 15% des patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémies myéloïdes aiguës ont vu leur espérance de vie améliorée grâce à l'azacitidine et à son dérivé, la décitabine, deux médicaments épigénétiques.

Malgré les fréquentes résistances à ces thérapies, ces résultats ont motivé l'approbation par la FDA des inhibiteurs des DNMT pour le traitement de ces cancers. De plus, certains inhibiteurs des HDAC ont été approuvés pour

le traitement des lymphomes T cutanés ou périphériques et du myélome multiple pharmacorésistant lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments. La réponse aux traitements varie d'un patient à l'autre et reste difficile à prédire, probablement parce que la sous-méthylation globale a divers effets.

L'identification de mutations de régulateurs chromatinien dans les cancers a également conduit au développement de thérapies ciblées. Des inhibiteurs de l'EZH2 entraînent la destruction sélective des cellules cancéreuses portant des mutations de ce gène et des essais cliniques sont en cours chez des patients atteints de lymphome. Des inhibiteurs d'une déméthylase (KDM1A) ont été mis au point et semblent particulièrement efficaces contre certains cancers du poumon.

Un effort important est mené dans le développement d'épithérapies alternatives ciblant les « readers ». On peut supposer que ces thérapies de précision, de par leur spécificité d'action, entraîneront des effets secondaires mesurés.

ÉPITHÉRAPIES ET AUTRES THÉRAPIES

Dans le domaine des épithérapies, comme dans d'autres, les combinaisons de thérapies seront vraisemblablement plus efficaces que les monothérapies. Les combinaisons médicamenteuses les plus explorées inhibent simultanément la méthylation de l'ADN et la désacétylation des histones. Les conclusions quant à l'efficacité de cette association demeurent contradictoires. Néanmoins, un essai clinique encourageant mené sur 65 patients atteints d'un type de cancer du poumon, le plus meurtrier à travers le monde, montre que 3 % d'entre eux présentent des rémissions durables.

La combinaison de thérapies épigénétiques et de chimiothérapie classique ciblant des facteurs de croissance et des molécules de signalisation intracellulaires donne également des résultats prometteurs et continue d'être testée. De surcroît, le traitement de patients atteints de cancers de l'ovaire par des agents déméthylants semble améliorer la réponse à des chimiothérapies. D'autres essais cliniques sont en cours pour confirmer ces résultats.

Qu'en est-il des associations d'épithérapies avec les immunothérapies, ces traitements récents sur lesquels on fonde aujourd'hui beaucoup d'espoir (voir *Débrider l'immunité*, par J. Wolchok, page 70) ?

De nombreux cancers échappent à la détection immunitaire : les cellules tumorales ne sont donc plus éliminées par l'organisme. Des travaux suggèrent que le traitement par des inhibiteurs des DNMT ou des HDAC inverse l'évasion immunitaire en augmentant

l'activité des interférons (des molécules qui coordonnent et stimulent le système immunitaire). Ces épithérapies favorisent également l'expression des antigènes tumoraux de surface et des protéines dites du CMH, deux facteurs essentiels de la reconnaissance par les cellules immunitaires.

Des patients traités par épithérapie réagissent ensuite mieux à une immunothérapie

Des patients atteints de formes avancées de cancers du poumon, traités conjointement par des inhibiteurs de DNMT et HDAC, réagissent mieux à une immunothérapie ultérieure. Ce résultat met en lumière le potentiel de l'utilisation conjointe des médicaments épigénétiques et d'une immunothérapie. Les biologistes doivent identifier les mécanismes utilisés par ces médicaments épigénétiques pour modifier la réponse immunitaire et limiter les phénomènes d'échappement.

L'adage « pour vaincre ton ennemi, tu dois le connaître » est d'autant plus pertinent pour le cancer qu'il est une maladie extrêmement polymorphe. La compréhension de la dynamique des changements épigénétiques, la connaissance des acteurs ainsi que l'identification des épimutations à l'origine des cancers restent une priorité.

La thérapie épigénétique suscite un important engouement. Pour preuve, plus d'une trentaine de médicaments sont en cours d'essai clinique. Un effort majeur est déployé pour développer des composés qui ciblent chacun des acteurs épigénétiques identifiés, dans l'espoir que certains d'entre eux s'avèrent cliniquement efficaces. L'association de la thérapie épigénétique à d'autres thérapies telles que les chimiothérapies et les immunothérapies sont des axes de développement prometteurs. Ils constituent une formidable opportunité pour développer des stratégies alternatives de lutte contre le cancer. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. JOO ET AL., Heritable DNA methylation marks associated with susceptibility to breast cancer, *Nature Communications*, vol. 9, art. 867, 2018.

W. FLAVAHAN ET AL., Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer, *Science*, vol. 357, p. 266, 2017.

S. PFISTER ET A. ASHWORTH, Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 6, pp. 241-263, 2017.

P. JONES ET AL., Targeting the cancer epigenome for therapy, *Nature Reviews Genetics*, vol. 17, pp. 630-641, 2016.

S. BAYLIN ET P. JONES, Epigenetic Determinants of Cancer, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 16, pp. 241-263, 2016.

L'ESSENTIEL

● Dans la lutte contre le cancer, les thérapies ciblées atteignent leurs limites à cause de l'hétérogénéité : dans une tumeur, toutes les cellules ne sont pas identiques.

● Ces thérapies sont fondées sur l'idée que l'origine du cancer est génétique.

● Une autre explication permettra peut-être de dépasser ces limites : une tumeur surviendrait lorsqu'une perturbation fait perdre aux cellules le contact avec leur environnement.

● Rétablir ce contact pourrait normaliser les cellules cancéreuses.

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie
des systèmes biologiques
et des procédés, est maître de
conférences à l'Insa de Toulouse.

De l'importance de rester en contact

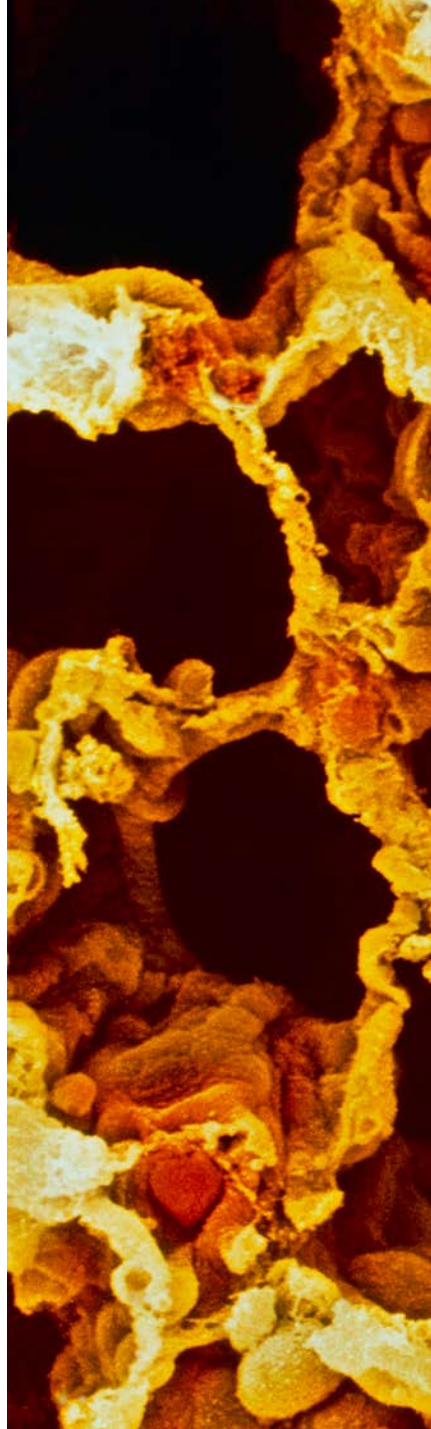
Et si la cause première des cancers n'était pas une altération des gènes, mais un défaut de communication des cellules avec leur environnement ? Rétablir le contact pallierait les limites des thérapies actuelles.

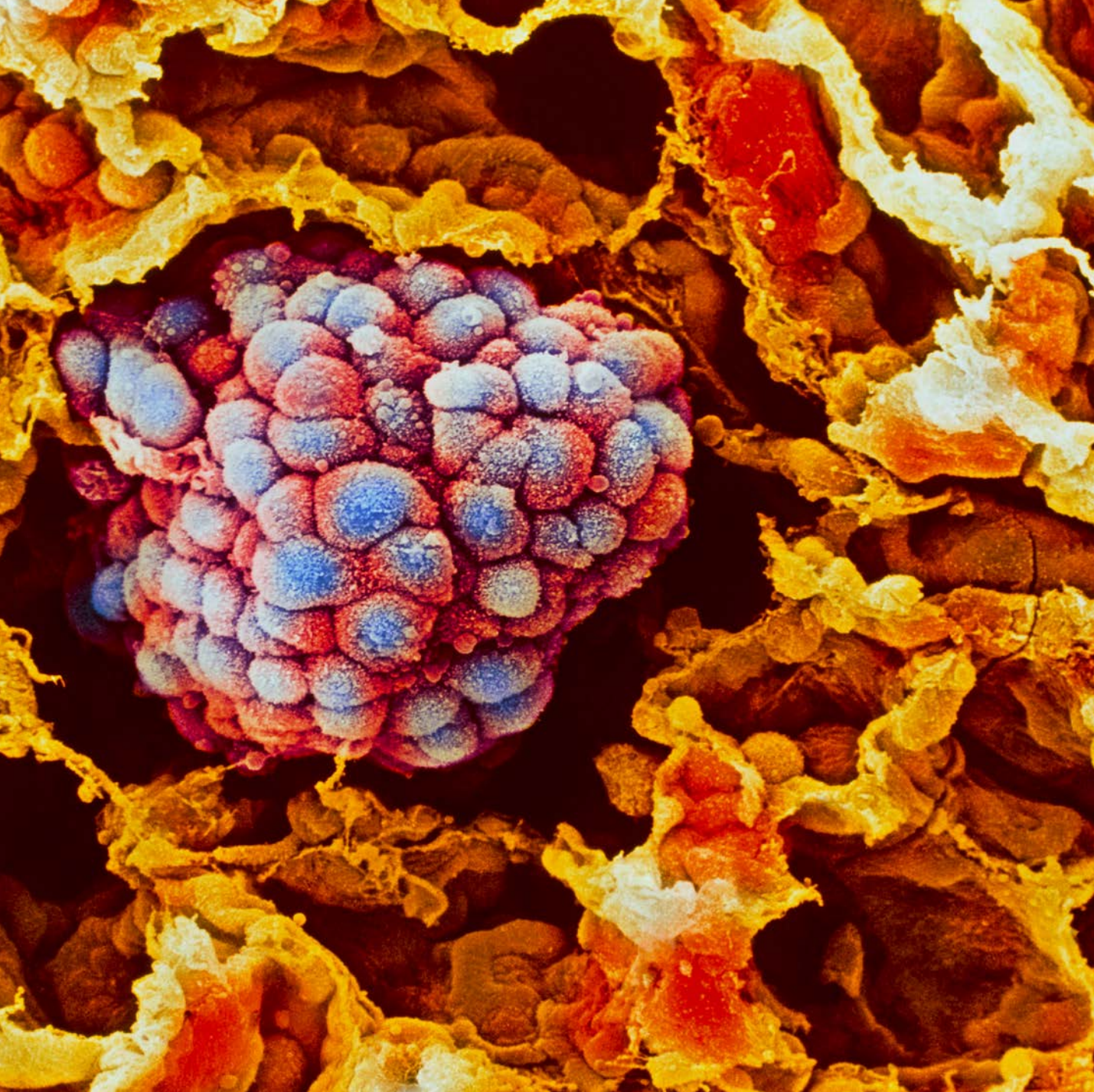
U

ne théorie domine les recherches actuelles sur les cancers : celle de l'origine génétique de ces maladies. Selon cette théorie, pour qu'une tumeur se développe, une cellule du

tissu d'origine doit acquérir des modifications génétiques lui permettant d'échapper au contrôle que le tissu exerce sur la prolifération cellulaire. Ses cellules filles commencent alors à envahir le tissu jusqu'à rompre ses barrières et provoquer des métastases grâce à l'acquisition de nouvelles modifications génétiques qui leur confèrent un avantage de croissance et les rendent plus agressives. Le déclenchement du processus se situe bien ici au niveau génétique, et c'est une cellule unique qui en est à l'origine.

Une grande part de l'arsenal thérapeutique déployé contre les cancers se fonde sur ce schéma. Pourtant, malgré d'indéniables succès, les médecins sont encore loin de pouvoir venir à bout de ces maladies. Des résultats récents invitent à élargir le champ de vision et à ne plus se contenter du niveau cellulaire. En





Quelle est l'origine des tumeurs, telle celle-ci (*en bleu*), observée par microscopie électronique dans une alvéole d'un poumon humain ? Peut-être une perturbation de l'environnement local des cellules.

s'intéressant à l'ensemble du tissu où se développent les cancers, on découvre l'importance des interactions des cellules avec leur voisinage dans les processus de cancérogenèse. C'est une nouvelle façon d'envisager la maladie, et peut-être une porte qui s'ouvre sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

LA GÉNÉTIQUE FAIT FLORES

Avant d'y venir, dressons le bilan du modèle «tout génétique», qui fait encore recette. Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie des progrès technologiques qui permettent de séquencer des génomes de plus en plus facilement et à bas coût. Les publications qui recensent les altérations génétiques contenues dans les cellules cancéreuses se multiplient. On dispose désormais d'une description

précise du contenu génétique de cellules issues de nombreux types de cancer, et de multiples tumeurs de chaque type.

Ces données sont les premières à confirmer l'ampleur de la complexité génétique des cancers, suspectée depuis longtemps. Dans de nombreux cancers des tissus solides, les altérations se comptent en dizaines de milliers de mutations et en dizaines de modifications plus vastes des chromosomes (pertes ou gains de morceaux de chromosomes ou de chromosomes entiers). La situation est en général moins complexe pour les cancers des tissus liquides, tel le sang, sans toutefois être simple.

Dans tous les cas, il s'agit d'un instantané de la situation au moment du prélèvement. Même si l'on peut dans certains cas reconstruire l'histoire génétique de la tumeur, il reste difficile de

➤

- cerner la dynamique et l'enchaînement des événements qui ont conduit à l'accumulation de ces modifications génétiques. Pour effectuer un premier tri, on considère que toutes les mutations n'ont pas le même poids : certaines, dites motrices, ont un rôle important dans la progression de la maladie, tandis que les autres, dites passagères, ne constituent qu'un bruit de fond de peu d'importance.

Par définition, les mutations motrices confèrent aux cellules un avantage dans le processus évolutif qu'est la cancérogenèse. On devrait donc les retrouver dans de nombreuses cellules. C'est d'ailleurs grâce à la recherche de populations de cellules portant les mêmes mutations que les méthodes informatiques aident à reconstituer l'histoire génétique des tumeurs. Pourtant, les choses ne sont pas aussi simples...

Dans la lignée de ces travaux, on assiste désormais à une véritable course au séquençage. Elle vise, d'une part, à mieux comprendre la genèse des pathologies et à trouver les mutations motrices dans chaque cas, et, d'autre part, à faire émerger de potentielles cibles thérapeutiques. Oncologues et biologistes du cancer affirment que la révolution génomique est en marche et que l'on pourra bientôt établir la « carte d'identité » génétique de chaque tumeur. Cela permettra de définir le cocktail de traitements qui entraînera la guérison. Toutefois, ces stratégies se heurtent à un obstacle majeur : l'hétérogénéité génétique interne des tumeurs. En effet, il est maintenant bien établi que celles-ci sont constituées de sous-populations souvent génétiquement très hétérogènes.

LA FIN DU MODÈLE GÉNÉTIQUE

On comprend donc les limites de stratégies thérapeutiques qui ciblent des gènes altérés dans les cellules cancéreuses : il est fort probable que des cellules n'y soient pas sensibles, car dépourvues des altérations ciblées. Mais alors, ne suffirait-il pas de séquencer le génome de plusieurs parties de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène ? Non, car chaque séquençage concernera toujours une population cellulaire limitée et les séquences obtenues ne représenteront qu'une moyenne du génome des cellules de la zone considérée. Les altérations peu fréquentes, par exemple, ne seront pas détectées.

Or depuis 2012 et les premiers séquençages de génomes de cellules uniques issues de tumeur, on sait que l'hétérogénéité génétique va jusqu'à l'échelle de la cellule individuelle. Et puisque les génomes sont parfois très hétérogènes d'une cellule cancéreuse à l'autre, il est donc aussi probable que les cellules d'une même zone de la tumeur soient génétiquement divergentes. Dans des cas de cancer du rein, il a même été impossible de détecter une

mutation motrice commune dans des cellules séquencées individuellement.

C'est un coup dur pour les thérapies ciblées contre des altérations génétiques spécifiques, car, au moins dans certains cas, des cellules d'un même cancer ne semblent pas avoir beaucoup d'altérations génétiques en commun, voire aucune. Mais c'est aussi une remise en question du modèle génétique de l'origine des cancers : si aucune mutation motrice commune n'est observée, comment imaginer que des mutations sont à l'origine du processus ?

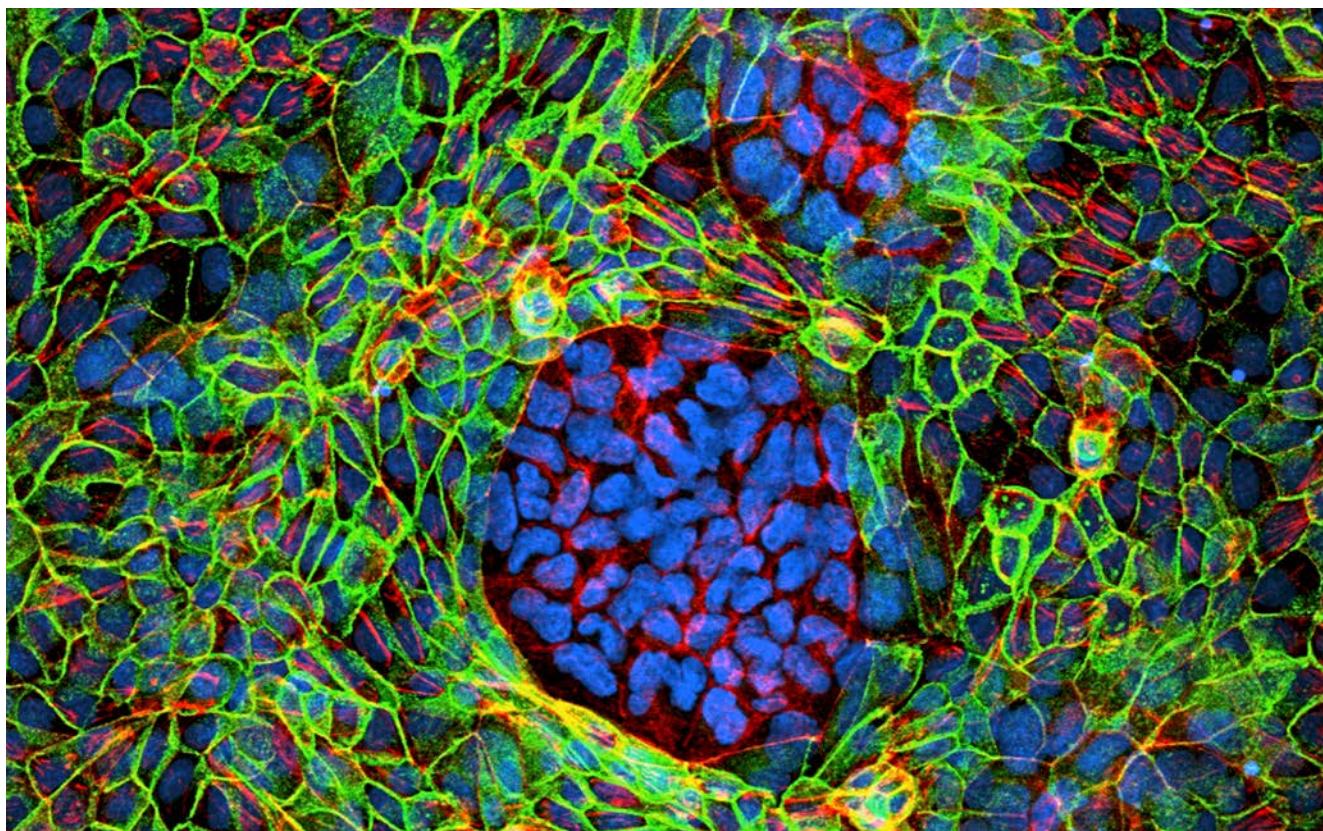
On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi remettre en question la conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. C'est ce que nous allons faire !

De fait, le cancer est de plus en plus considéré comme une maladie tissulaire, et non plus cellulaire. Cette vue résulte de nombreuses études où la perturbation tissulaire peut être l'inducteur ou le répresseur de l'état cancéreux, nous y reviendrons. Néanmoins l'origine génétique de la maladie reste largement acceptée (la préexistence nécessaire de cellules mutées et le rôle d'initiateur des mutations ne sont le plus souvent pas remis en cause).

Pourtant, de nouvelles données bousculent ces idées. Par exemple, on a repéré des mutations oncogéniques dans les tissus normaux et mis en évidence la capacité de ces tissus à éliminer les cellules mutantes pour empêcher l'initiation de la tumeur. En outre, des lésions précancéreuses peuvent se développer sans mutation oncogénique. Enfin, on a découvert que des modifications épigénétiques, de l'expression génique ou de l'environnement cellulaire, peuvent précéder l'émergence de cellules génétiquement anormales et cancéreuses.

Ces données pour la plupart récentes remettent en question le modèle génétique du commencement du cancer. Les altérations épigénétiques en particulier sont de plus en plus reconnues comme étant capables de déclencher le cancer (*voir Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle, par S. Medjkane, page 34*), au même titre que les altérations génétiques, en fournissant la plasticité de l'expression génique nécessaire à la cancérogenèse. Des travaux récents sur le cancer du poumon ont montré que les changements épigénétiques induits par l'exposition chronique à la fumée de cigarette précédaient nécessairement la cancérisation produite par un oncogène. En fin de compte, un nombre croissant d'études suggèrent que les mutations ne sont pas les causes premières des cancers, mais seulement des facteurs qui en favorisent l'apparition.

Selon plusieurs modèles alternatifs, les altérations épigénétiques ou les perturbations



Ces deux îlots de cellules cancéreuses (*en bleu*) ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales (*en vert*). Cette transformation pourrait être due à une perte de communication entre les cellules.

tissulaires seraient les événements initiateurs. Les modèles fondés sur la perturbation tissulaire sont particulièrement inspirés par des travaux montrant que la seule rupture tissulaire est capable de produire des tumeurs dans de nombreux modèles expérimentaux, notamment dans la genèse de leucémies lorsque l'os est affecté.

En revanche, ces modèles se distinguent sur le rôle des altérations génétiques : certains reconnaissent leur rôle crucial dans la progression du cancer sans leur préexistence nécessaire ; d'autres n'y voient qu'un effet secondaire du développement du cancer.

UNE MALADIE DU DÉVELOPPEMENT ?

Ainsi, une tumeur se formerait dans un tissu de l'organisme non pas à cause de la survenue d'une mutation, mais lorsqu'un changement dans l'environnement des cellules leur ferait perdre la communication avec leur entourage. Et si rétablir la communication entre cellules permettrait d'éliminer la tumeur ? Ces idées ne sont pas encore très répandues, mais pourraient, en changeant notre façon de voir et de combattre le cancer, offrir un moyen de dépasser les limites des stratégies thérapeutiques fondées sur la génétique.

En particulier, une théorie du développement, nommée ontophylogenèse, proposée à partir du début des années 1980 par le

biologiste Jean-Jacques Kupiec, membre du centre Cavailles, à l'École normale supérieure à Paris. Elle constitue une alternative aux schémas centrés sur les gènes, car ici, le génome produit des protéines de façon aléatoire, et l'environnement sélectif constitue le facteur déterminant dans l'acquisition de phénotypes stables.

Si la structure tissulaire est le fruit d'un tel équilibre trouvé lors de la « canalisation » des cellules au cours de la différenciation, toute rupture de cet équilibre pourrait déstabiliser les cellules différenciées. Dans ce cas, la différenciation et la quiescence des cellules ne seraient plus maintenues, car l'expression des gènes, aléatoire, ne serait plus contrôlée par le microenvironnement cellulaire. La variabilité de l'expression des gènes serait donc globalement augmentée, comme si les cellules différenciées se « dédiffénciaient », c'est-à-dire redevenaient indifférenciées.

Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles, qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones (*voir la figure page 45*). Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié

➤ notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la faculté de médecine de l'université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses (voir *Des cellules souches au cœur des tumeurs*, par J.-P. Capp, page 26).

Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer? Elles seraient un effet collatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur.

Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable: dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapides à proliférer que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

RÉTABLIR LE CONTACT

Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective: la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un

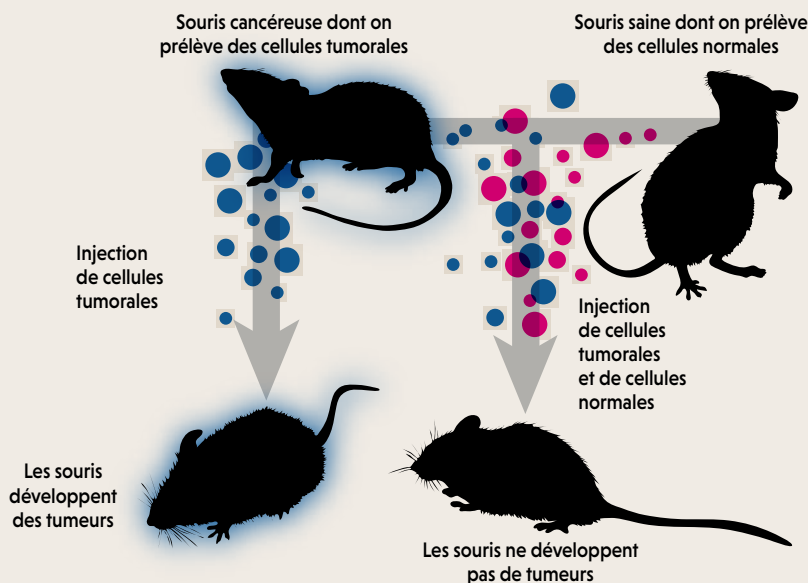
RENDRE NORMALES DES CELLULES CANCÉREUSES

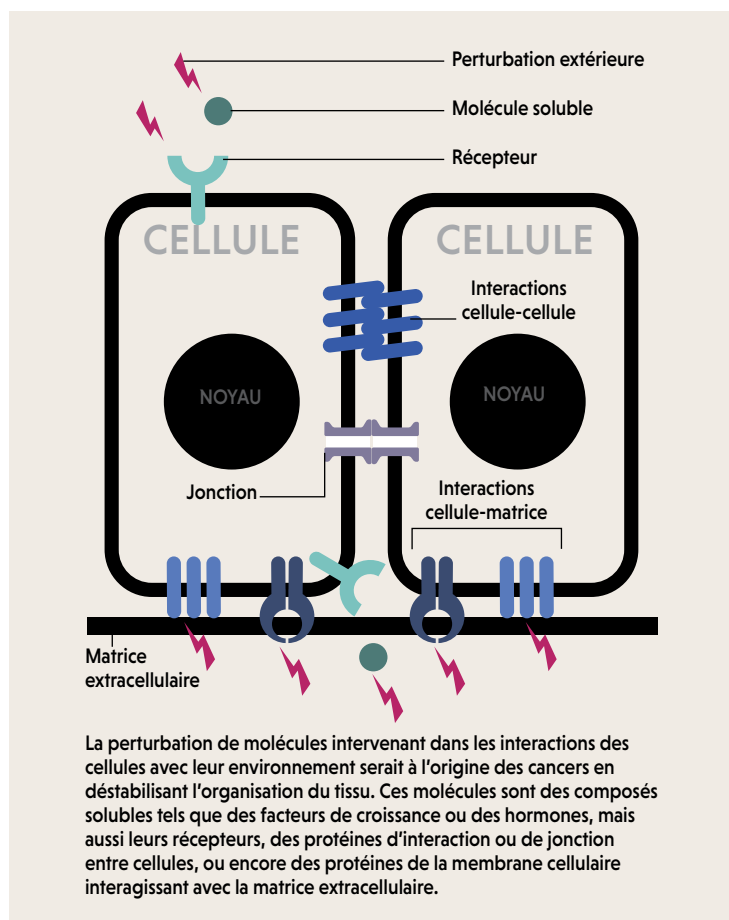
Selon plusieurs études récentes, des cellules cancéreuses placées dans un environnement adéquat retrouvent un comportement normal. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome (une tumeur des cellules germinales) dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux. Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses «normalisées» et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris. De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées: les ovocytes obtenus produisent des cellules souches embryonnaires

capables de donner une souris adulte. Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs). En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales

pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (voir la figure).

Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.





BIBLIOGRAPHIE

- J.-P. CAPP, Tissue disruption increases stochastic gene expression thus producing tumors, cancer initiation without driver mutation, *Int. J. Cancer*, vol. 114, pp. 2408-2413, 2017.
- N. MCGRANAHAN ET C. SWANTON, Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution, *Cancer Cell*, vol. 27, pp. 15-26, 2015.
- J.-P. CAPP, Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer, *Med. Sci.*, vol. 30, pp. 693-698, 2014.
- J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur le cancer. Pour une révolution des traitements*, Belin-Pour la Science, 2012.
- J.-J. KUPIEC, *L'Origine des individus*, Fayard, 2008.

cadre théorique expliquant de nombreuses propriétés cancéreuses. C'est notamment le cas de travaux montrant que les cellules cancéreuses se « normalisent » lorsqu'elles interagissent avec des cellules normales (voir l'encadré page ci-contre).

Dans cette théorie, c'est la rupture des interactions et des communications cellulaires qui déstabilise les cellules. On devrait donc chercher comment les stabiliser à nouveau en intervenant sur leurs relations avec le microenvironnement. En particulier, il s'agirait de rétablir des interactions similaires ou proches de celles qu'on trouvait dans le tissu d'origine. Comment? En procédant en deux étapes.

Dans un premier temps, on rétablirait dans les cellules cancéreuses l'expression des gènes qui favorisent leurs interactions avec l'environnement. C'est possible en agissant par exemple au niveau épigénétique. Des molécules qui fonctionnent par ce biais sont en test actuellement pour rétablir l'expression de gènes provoquant la différenciation des cellules ou leur mort.

Toutefois, telle quelle, cette stratégie ne diffère pas de celles issues du modèle déterministe de la différenciation, dans lequel cette manipulation devrait suffire à stabiliser les phénotypes

différenciés. Et on a vu qu'une telle approche n'est pas à la hauteur des attentes, peut-être parce que cette première étape ne suffit pas. En effet, sans une stabilisation artificielle de la réexpression des gènes de la différenciation, celle-ci risque de ne pas être maintenue, car elle constitue un désavantage pour les cellules: les gènes de la différenciation confèrent aux cellules des spécificités qui les rendent moins « passe-partout » et favorisent leur contre-sélection (leur élimination) au sein d'une population qui reste intrinsèquement instable.

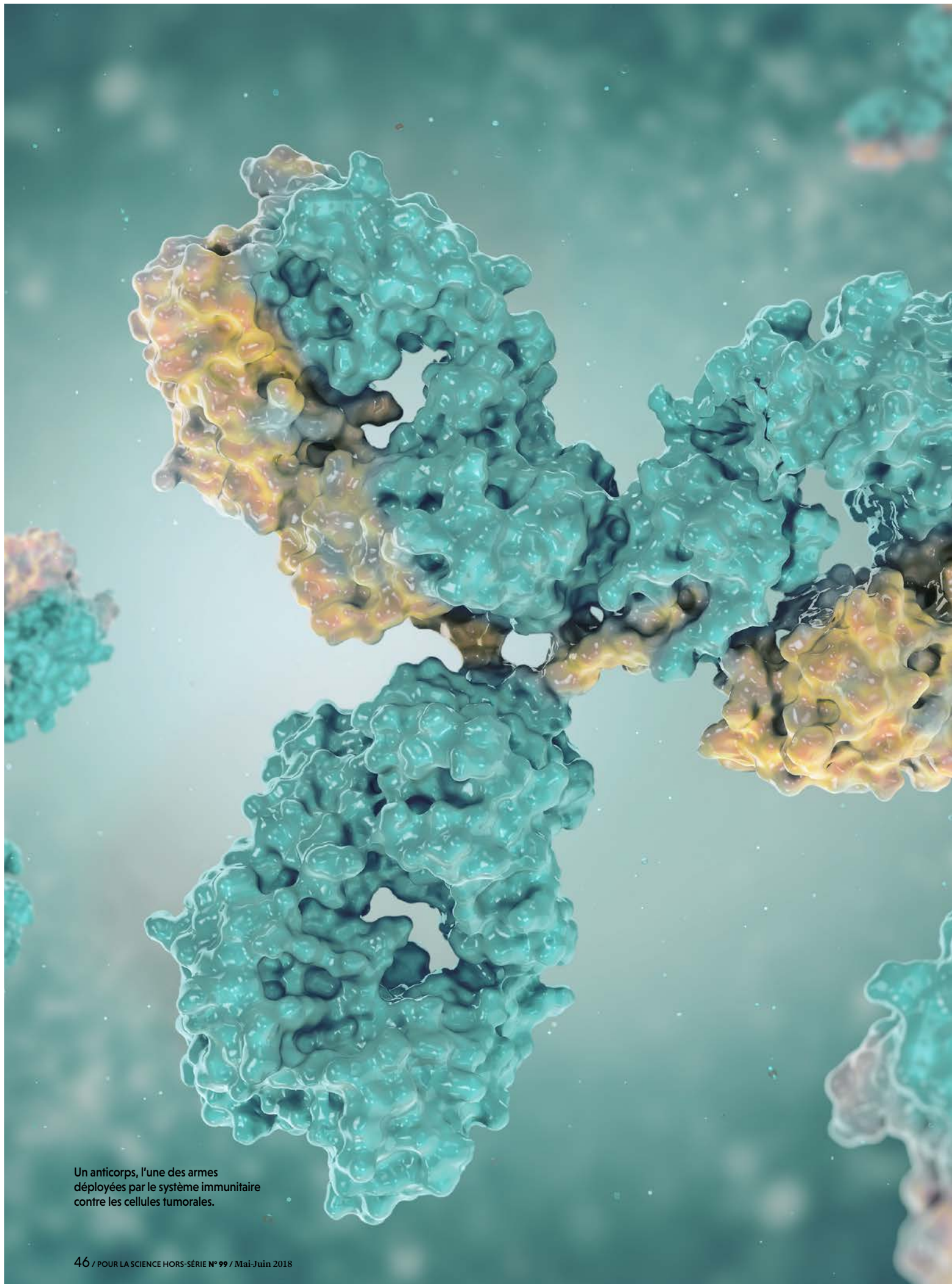
Ainsi, dans un deuxième temps, il faut imaginer de quelle façon des gènes exprimés à nouveau pourraient le rester de façon pérenne. Ces gènes produisent notamment des protéines de la surface des cellules intervenant dans leurs interactions. Une solution consisterait donc à faire interagir ces protéines avec des molécules adéquates présentes dans le microenvironnement. On fournirait sous forme soluble des protéines ou de petites molécules capables d'interagir avec ces protéines de surface et de déclencher la signalisation intracellulaire qui stabilise leur expression, voire l'expression génique dans son ensemble.

Et en combinant l'action de plusieurs molécules agissant sur diverses protéines d'interaction (de façon à imiter l'environnement normal des cellules du tissu par de pseudo-interactions), on atteindrait un état de stabilisation équivalent ou presque à l'état différencié d'origine. Cette stabilisation empêcherait l'échappement tumoral ou la résistance thérapeutique, puisque ceux-ci sont dus à l'instabilité des cellules cancéreuses.

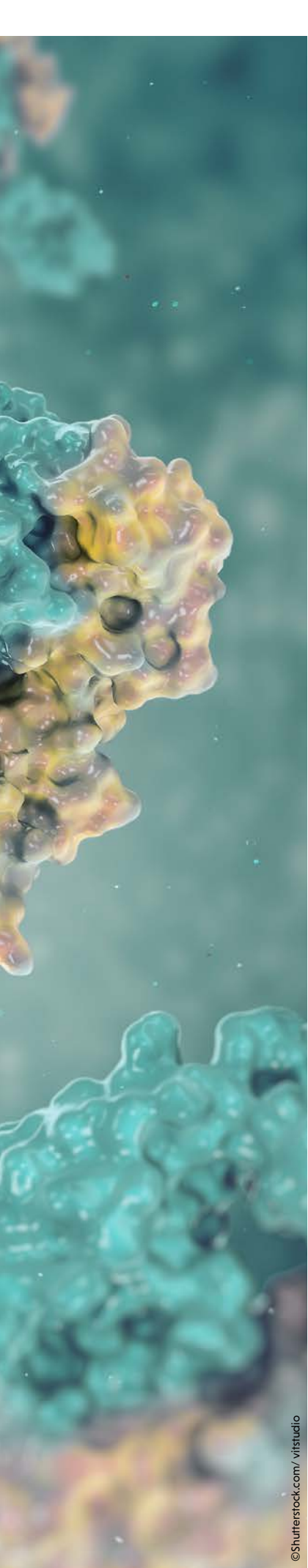
SORTIR DE L'IMPASSE

Il s'agit bien sûr d'un schéma général qui nécessite une approche particulière à chaque pathologie: identifier quelles molécules d'interaction sont les plus importantes à exprimer de nouveau et à stabiliser selon le type cellulaire qui est devenu cancéreux. Mais c'est surtout une proposition alternative pour sortir de l'impasse où entraîne le séquençage des cellules cancéreuses.

Quand en 2001, des biologistes ont séquencé un génome humain pour la première fois, on a pensé qu'on tenait une clé pour prévenir et soigner les maladies génétiques: il suffirait de rechercher les mutations associées aux maladies pour les soigner. De multiples équipes se sont lancées sur la piste génétique. Toutefois, dans de nombreux cas, l'approche n'a pas donné les résultats escomptés, et d'autres pistes sont envisagées. Les recherches sur le cancer arrivent à un tournant similaire. L'approche génétique a montré ses limites et il est plus que temps d'aborder cette maladie sous un autre angle. Celui proposé ici a l'avantage de contourner ces limites et de fournir une feuille de route concrète pour produire de nouveaux traitements. ■



Un anticorps, l'une des armes
déployées par le système immunitaire
contre les cellules tumorales.

A vertical strip on the left side of the page shows a microscopic view of a cell cluster. The cells are irregularly shaped and colored in shades of green, yellow, and brown, set against a dark, textured background.

RÉVEILLER L'IMMUNITÉ

L'arsenal des thérapies contre le cancer a longtemps consisté à viser directement les cellules tumorales. C'est le cas de la chirurgie, des radiothérapies, des chimiothérapies... Depuis peu, les stratégies ont évolué avec l'avènement des immunothérapies, dont l'idée consiste à faire de notre système immunitaire un allié. C'est toute une nouvelle panoplie de traitements anticancer qui a fait son apparition : des virus détournés, des lymphocytes génétiquement modifiés, des molécules qui débloquent le système immunitaire... Chacune de ces nouvelles pistes a conduit à des résultats prometteurs et parfois spectaculaires. Et on pense désormais à les combiner pour encore améliorer leur efficacité !