

AXEL KAHN



« Tout est inné et tout est acquis : génétique et épigénétique interagissent en permanence »



Il y a une quinzaine d'années, au moment du premier séquençage du génome humain, on misait beaucoup sur l'identification de tous nos gènes, et l'ADN était le grand ordonnateur de la cellule...

Axel Kahn : C'est vrai, cette vision prévalait, mais uniquement chez ceux qui étaient myopes ! À cette période, j'étais notamment conseiller en investissements en biotechnologie, et mon discours était clair. Les potentialités de commercialisation et de création de valeur engendrées par le séquençage du génome étaient incroyablement faibles. C'était folie que de vouloir suivre l'inflation des coûts des sociétés placées en Bourse uniquement sur la base du séquençage du génome.

Tout n'était qu'illusion, comme il y en a toujours. Aujourd'hui, elle s'est inversée :

BIO EXPRESS

5 SEPTEMBRE 1944
Naissance au
Petit-Pressigny (37).

2002-2007
Directeur
de l'institut Cochin.

2007-2011
Président
de l'université
Paris-Descartes.

2019
Élu à la présidence
de la Ligue contre
le cancer.

certaines prétendent que le génome en tant que séquence génétique n'a plus aucune importance ; nous serions dans le monde du tout épigénétique. En réalité ce n'est ni l'un ni l'autre, c'est les deux à la fois, avec des interactions très subtiles entre les deux.

Pouvez-vous détailler ?

Axel Kahn : Lorsqu'il a commencé à participer au projet *Génome humain*, débuté en 1989, Walter Gilbert (prix Nobel en 1980) prétendait qu'on allait lire le programme de la vie. Mais cela faisait assez longtemps qu'on n'y croyait plus.

Dès le début du *xxi*^e siècle, l'épigénétique commençait à être bien connue, même si elle était peut-être moins à la mode. En particulier, les modifications (phosphorylation, méthylation, ADP-ribosylation...) des histones, ces protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, pour former la chromatine étaient l'objet d'études depuis très longtemps.

Moi-même je travaillais sur la régulation, et donc sur l'adaptation, des gènes du foie à l'alimentation. Il s'agit bien d'une forme de régulation non pas de la séquence, mais du niveau d'expression des gènes. Nous avons déterminé certains des mécanismes fondamentaux expliquant comment le glucose en tant que tel influe sur la transcription des gènes.

Toujours à cette époque, en 2002, étaient publiées les premières études reliant l'état de santé d'enfants à l'abondance de nourriture qu'avaient connue leurs grands-parents. On découvrait une forme d'hérédité sans gène.

Le paradigme reste darwinien. Il explique les éléments fondamentaux de l'évolution, même s'il doit être affiné. Évidemment, les gènes sont présents et agissent en tant de ce qu'ils sont, de ce que leur séquence code. Mais ils sont aussi contrôlés, à court ou à long terme par tous les mécanismes épigénétiques. Et cette régulation épigénétique est la manifestation de l'environnement.

Les progrès concernent avant tout la perpétuation des empreintes liées à l'épigénétique sur quelques générations. Rappelons néanmoins que seules les modifications génétiques se transmettent sur toutes les générations. Ensuite, nous connaissons mieux le dialogue entre ces deux versants, même si on l'avait déjà rencontré avec le système SOS des bactéries. Dans des circonstances nocives, comme un manque de nourriture, ou des rayons ionisants... un mécanisme se déclenche et crée une hypermutabilité qui augmente la diversité génétique et par conséquent les chances que, par hasard, une forme résistante à ces conditions adverses apparaisse et soit sélectionnée.

Vous êtes depuis juin le président de la Ligue contre le cancer. Dans ce type de maladie, l'épigénétique intervient également.

Axel Kahn : Certes, mais là encore, le paradigme n'a pas changé: le cancer est toujours dû à des mutations somatiques. À ma connaissance, des modifications du seul niveau d'expression des gènes sont incapables de provoquer un cancer. Il naît de conditions particulières (rayons ionisants, pollution, inflammation...) qui, comme dans le système SOS, créent une hypermutabilité augmentant naturellement le risque que parmi les cellules aux phénotypes différents engendrés, au hasard, il y en ait une qui soit plus proliférative et invasive que ses voisines. Et c'est le cancer.

Le hasard explique qu'en présence de mutations cancérigènes, certains vont développer la maladie et d'autres non

Cela étant dit, dans les différents processus moléculaires mis en jeu, des modifications «de quantité» interviennent, sur les niveaux d'expression des gènes, et l'on peut donc dire que l'épigénèse intervient dans la cancérogenèse. Il n'empêche, aucun processus tumoral ne se déclenche sans une mutation génique conférant un avantage sélectif à la cellule.

Une autre découverte qui a fait un peu vaciller le déterminisme de l'ADN est celle de l'intervention du hasard dans l'expression des gènes. A-t-il un rôle dans le cancer ?

Axel Kahn : Il est central dans l'apparition et l'évolution des cancers. Il explique par exemple qu'en présence de mutations potentiellement cancérigènes, certains individus vont effectivement développer la maladie et d'autres non. Des mutations dans les gènes *BRCA 1* ou *BRCA 2* ont une forte probabilité de provoquer des cancers du sein, mais curieusement environ 20% des femmes porteuses d'une telle mutation ne seront pas malades. En d'autres termes, la mutation potentialise la cellule sans déclencher automatiquement une tumorigenèse. La mutation ne fait qu'augmenter la fréquence d'un phénomène.

Cela nous renvoie de nouveau au système SOS, car la mutation implique soit des mécanismes de réparation de l'ADN trop faibles, soit une hypermutabilité plus prononcée. L'aléatoire se niche là. De nombreux cancers, notamment le syndrome de Lynch, (un cancer du colon familial) sont liés à des anomalies dans les mécanismes de réparation.

Selon une étude récente, nous sommes tous des mosaïques, hébergeant différents « clones » tous plus ou moins engagés dans la voie de la cancérogenèse. Est-ce lié ?

Axel Kahn : Oui, bien sûr. Et on peut relier ce résultat à l'un des progrès importants en thérapeutique: l'immunothérapie. Nos cellules mutent très souvent. Elles

sont le plus souvent réparées, mais pas toujours. Parfois, le bel équilibre de ces cellules est rompu, elles sont défavorisées et éliminées. Et de façon exceptionnelle, une cellule peut s'en trouver avantagée au point de vue de la prolifération, et c'est le cancer.

Dans ce cas, les mutations (il y en a toujours plusieurs) se traduisent par des protéines codées différentes. La cellule cancéreuse est alors étrange, sinon étrangère, et la grande question qui s'est posée est la suivante: pour quelle raison notre système immunitaire, d'ordinaire si ardent à éliminer les cellules étrangères, ne cible-t-il pas ces cellules anormales? On le sait désormais. Par des mécanismes de sélection darwinienne, la cellule cancéreuse est capable d'inactiver les cellules immunitaires afin de n'être pas détruite.

L'immunothérapie consiste à lever l'inhibition du système immunitaire par les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T retrouvent toute leur activité cytolytique et s'attaquent aux cellules cancéreuses. Hélas, pas uniquement, ce qui explique les effets secondaires importants parfois rencontrés.

Cette étude ouvre aussi des pistes en termes de diagnostic et de prévention, par exemple en repérant de façon très précoce des clones pré-tumoraux ?

Axel Kahn : Oui, c'est une voie pour compléter les outils dont on dispose aujourd'hui, à commencer par les études génétiques. Beaucoup de travaux portent sur les ADN circulants, des fragments d'ADN libérés dans le sang par les cellules déjà engagées dans la voie du cancer.

Restons dans le domaine du diagnostic. Jusqu'où peut-on avoir confiance dans les tests de prédisposition des risques liés à la santé, et surtout au cancer ?

Axel Kahn : Tout dépend du cancer. Une mutation impliquée dans une polyposose colique familiale conduit dans 100% ➤