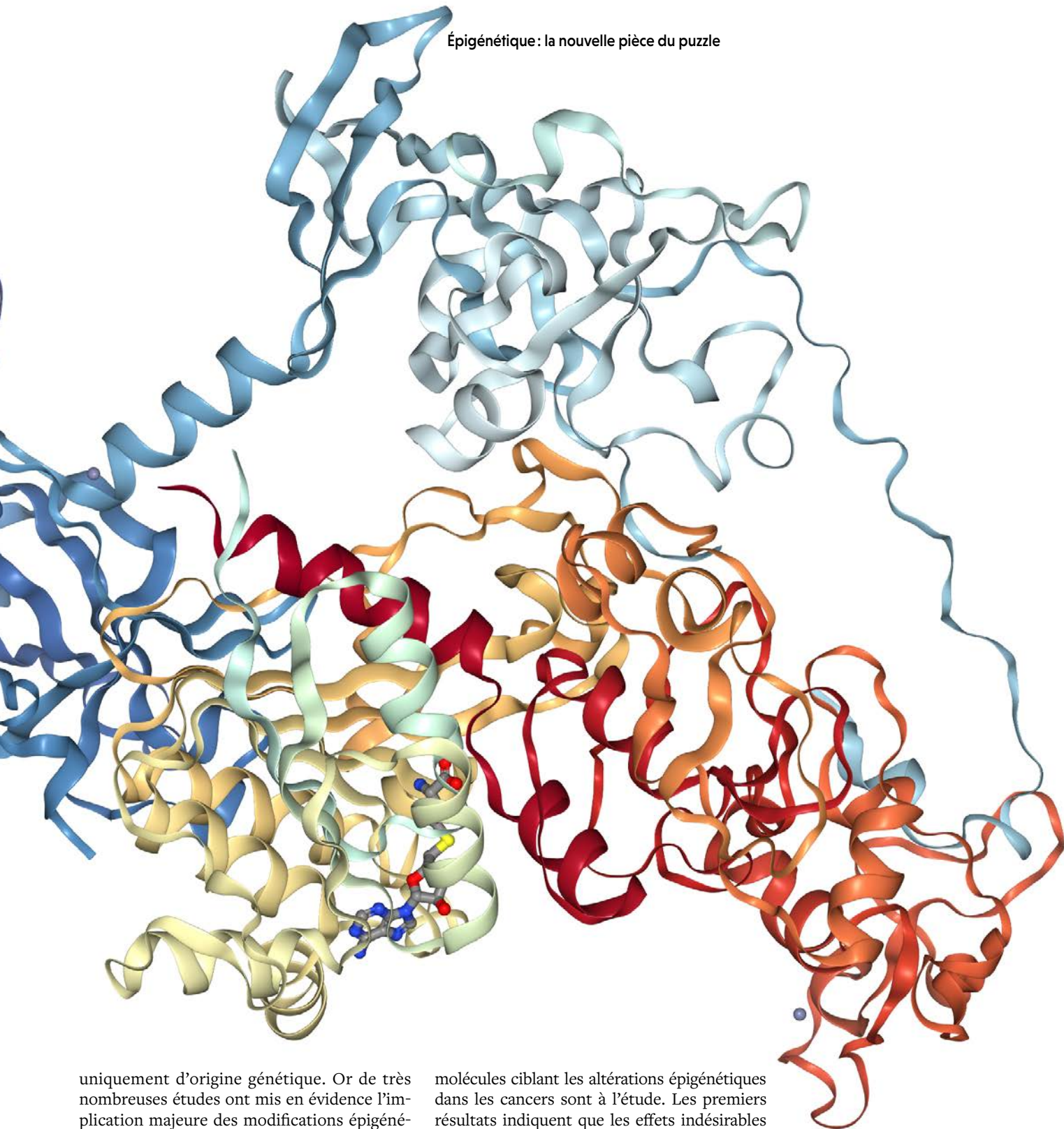




uniquement d'origine génétique. Or de très nombreuses études ont mis en évidence l'implication majeure des modifications épigénétiques, qui en modulant la structure de l'ADN, participent à la genèse et à la progression tumorale. Ainsi, récemment, l'équipe de Melissa Southey, de l'université de Melbourne,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

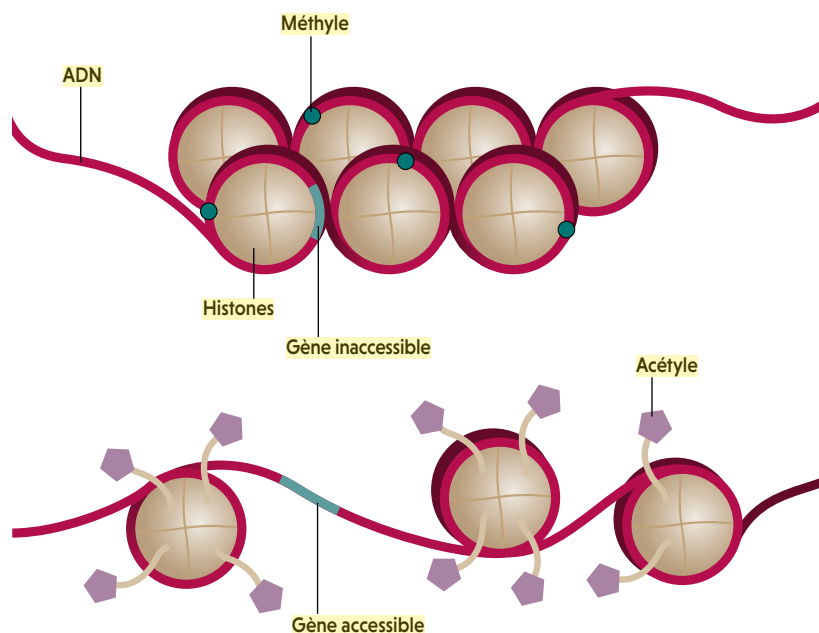
La chromatine est le socle essentiel à travers lequel les facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes et par conséquent modifier la biologie des cellules. Les altérations de la chromatine contribuent grandement au développement de pathologies dont le cancer. Les mécanismes conduisant 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 géniques 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.