

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.

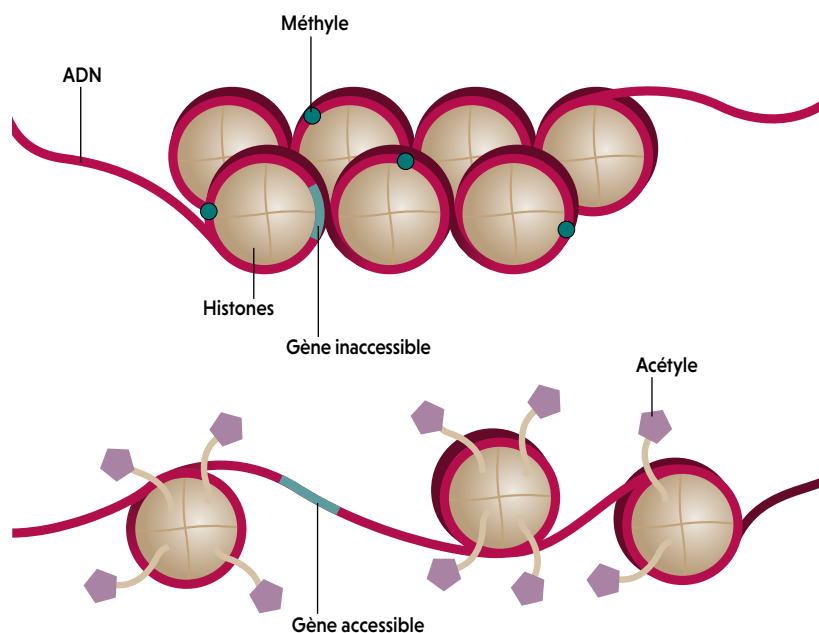
La chromatine est le socle essentiel à travers lequel les facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes et par conséquent modifier la biologie des cellules. Les altérations de la chromatine contribuent grandement au développement de pathologies dont le cancer. Les mécanismes conduisant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

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.

