

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.

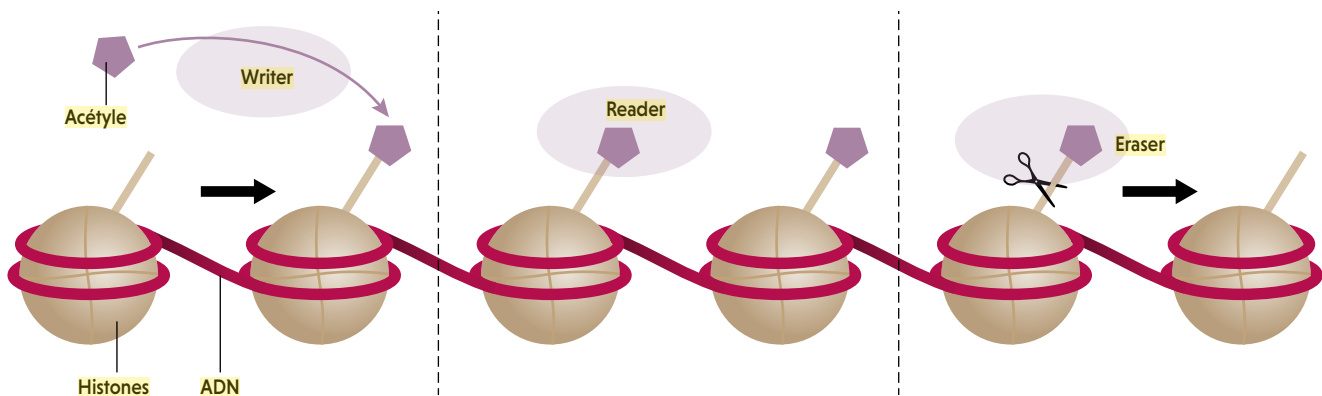
L'ADN n'est pas le seul à être altéré épigénétiquement dans les cancers. Ainsi, les histones peuvent elles aussi subir un grand nombre de modifications chimiques au niveau de certains acides aminés. Les plus étudiées sont les acétylations (fixation d'un $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) et les méthylations,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

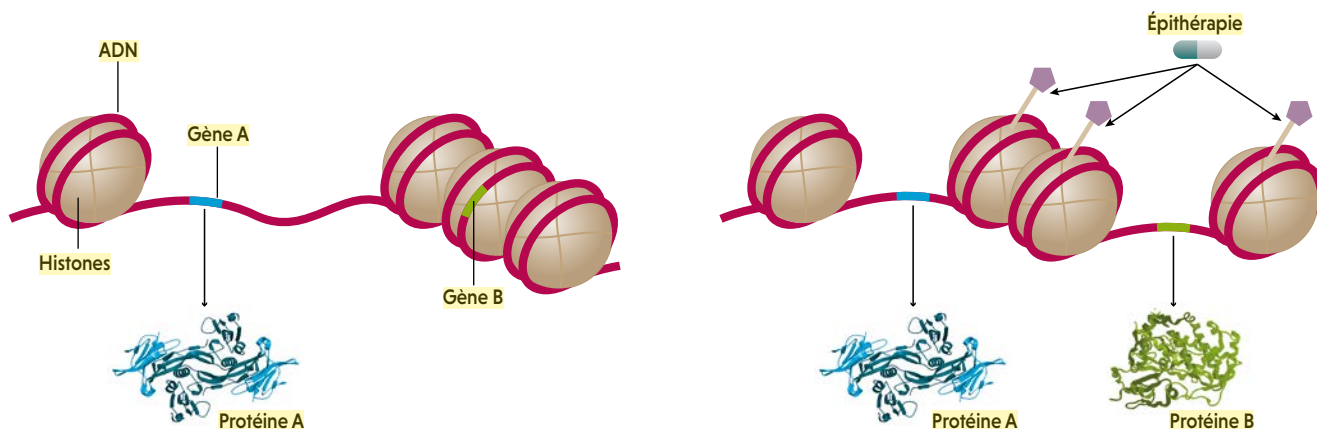
Acétylations et méthylations sont spécifiquement reconnues par des protéines « readers » qui en réaction modifient la structure chromatinienne. L'acétylation des histones conduit à l'ouverture de la chromatine tandis que l'effet de la méthylation varie selon l'histone et le site méthylé. Ensemble, ces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