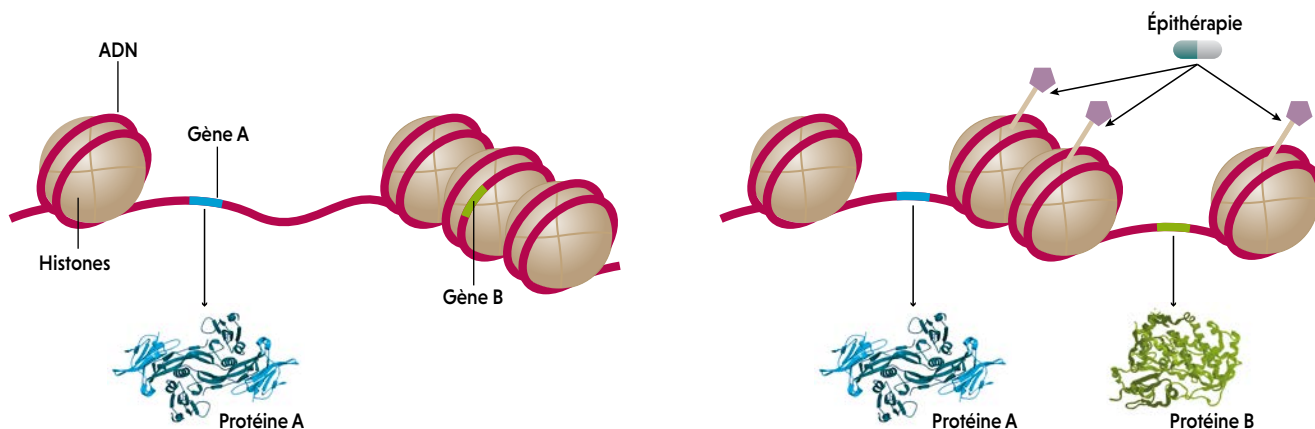




> inverses, inhibitrices, sont tumorigènes dans certaines leucémies des lymphocytes T. De plus, plusieurs travaux établissent un lien direct entre le métabolisme de la cellule et les régulations épigénétiques. Ainsi, certains gliomes (des tumeurs du cerveau) et leucémies sont caractérisés par des mutations 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.