

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.

L'ESSENTIEL

● Dans la lutte contre le cancer, les thérapies ciblées atteignent leurs limites à cause de l'hétérogénéité : dans une tumeur, toutes les cellules ne sont pas identiques.

● Ces thérapies sont fondées sur l'idée que l'origine du cancer est génétique.

● Une autre explication permettra peut-être de dépasser ces limites : une tumeur surviendrait lorsqu'une perturbation fait perdre aux cellules le contact avec leur environnement.

● Rétablir ce contact pourrait normaliser les cellules cancéreuses.

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, est maître de conférences à l'Insa de Toulouse.

De l'importance de rester en contact

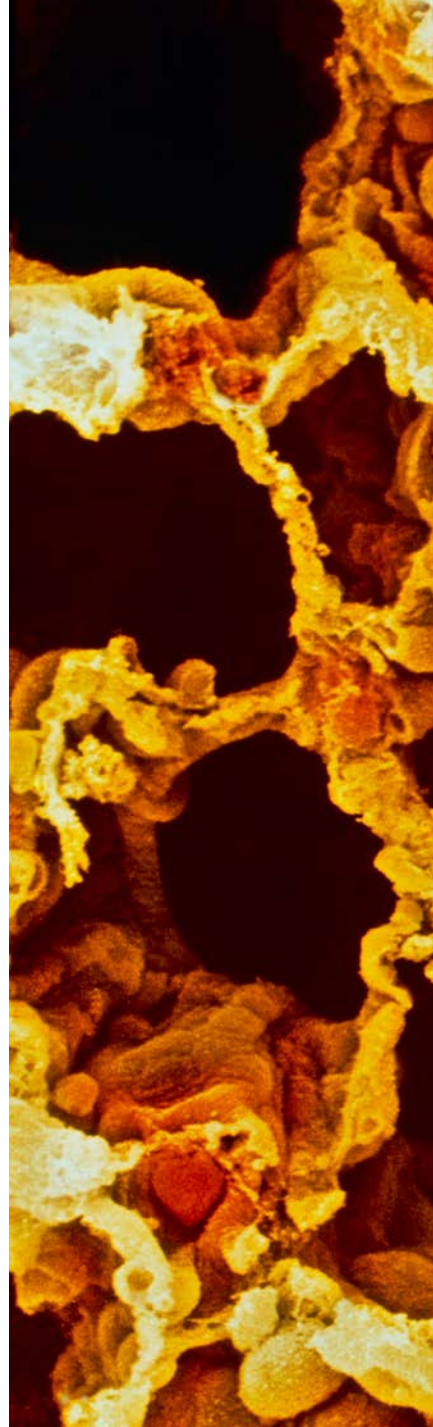
Et si la cause première des cancers n'était pas une altération des gènes, mais un défaut de communication des cellules avec leur environnement ? Rétablir le contact pallierait les limites des thérapies actuelles.

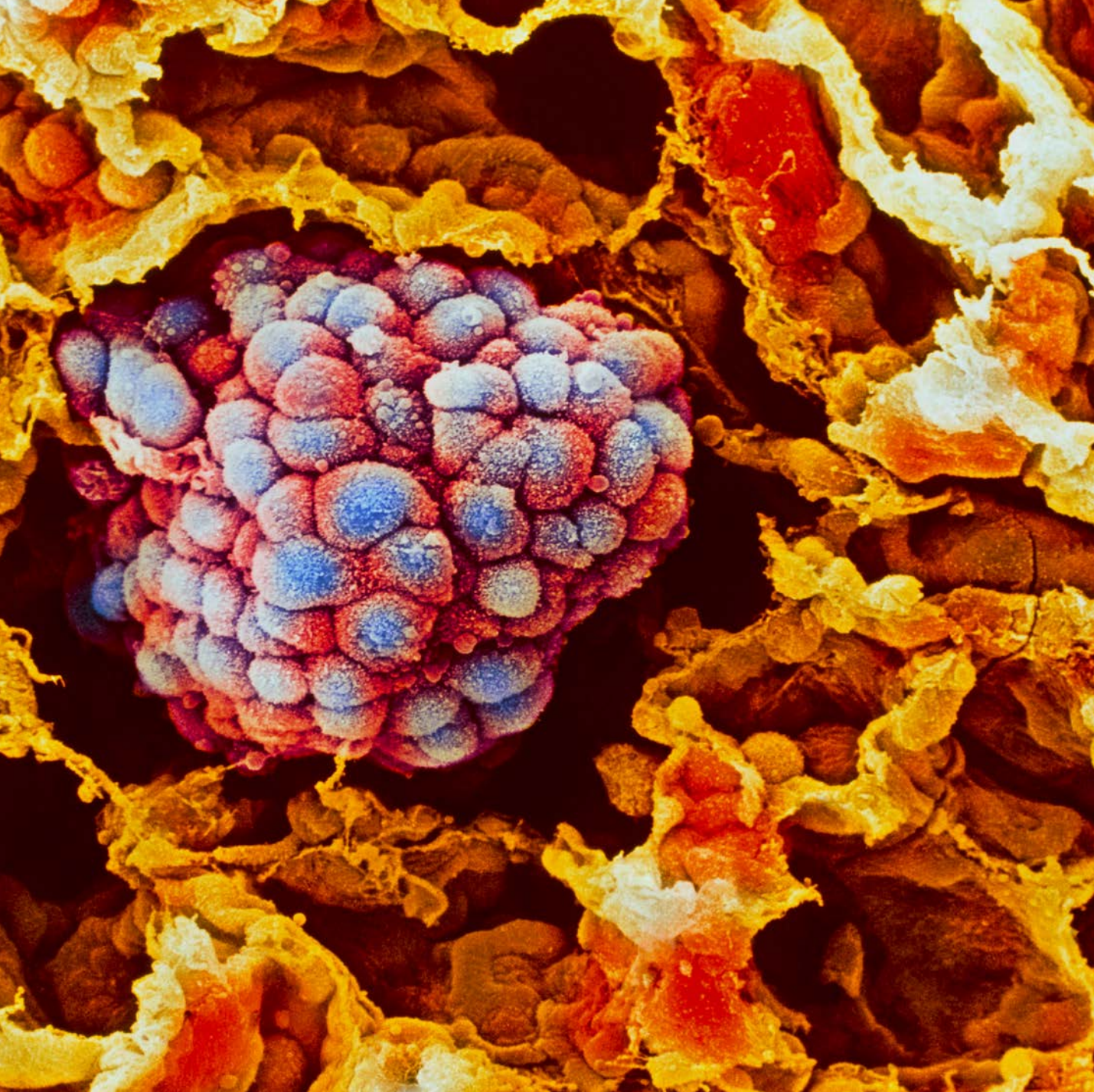
U

ne théorie domine les recherches actuelles sur les cancers : celle de l'origine génétique de ces maladies. Selon cette théorie, pour qu'une tumeur se développe, une cellule du

tissu d'origine doit acquérir des modifications génétiques lui permettant d'échapper au contrôle que le tissu exerce sur la prolifération cellulaire. Ses cellules filles commencent alors à envahir le tissu jusqu'à rompre ses barrières et provoquer des métastases grâce à l'acquisition de nouvelles modifications génétiques qui leur confèrent un avantage de croissance et les rendent plus agressives. Le déclenchement du processus se situe bien ici au niveau génétique, et c'est une cellule unique qui en est à l'origine.

Une grande part de l'arsenal thérapeutique déployé contre les cancers se fonde sur ce schéma. Pourtant, malgré d'indéniables succès, les médecins sont encore loin de pouvoir venir à bout de ces maladies. Des résultats récents invitent à élargir le champ de vision et à ne plus se contenter du niveau cellulaire. En





Quelle est l'origine des tumeurs, telle celle-ci (*en bleu*), observée par microscopie électronique dans une alvéole d'un poumon humain ? Peut-être une perturbation de l'environnement local des cellules.

s'intéressant à l'ensemble du tissu où se développent les cancers, on découvre l'importance des interactions des cellules avec leur voisinage dans les processus de cancérogenèse. C'est une nouvelle façon d'envisager la maladie, et peut-être une porte qui s'ouvre sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

LA GÉNÉTIQUE FAIT FLORES

Avant d'y venir, dressons le bilan du modèle «tout génétique», qui fait encore recette. Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie des progrès technologiques qui permettent de séquencer des génomes de plus en plus facilement et à bas coût. Les publications qui recensent les altérations génétiques contenues dans les cellules cancéreuses se multiplient. On dispose désormais d'une description

précise du contenu génétique de cellules issues de nombreux types de cancer, et de multiples tumeurs de chaque type.

Ces données sont les premières à confirmer l'ampleur de la complexité génétique des cancers, suspectée depuis longtemps. Dans de nombreux cancers des tissus solides, les altérations se comptent en dizaines de milliers de mutations et en dizaines de modifications plus vastes des chromosomes (pertes ou gains de morceaux de chromosomes ou de chromosomes entiers). La situation est en général moins complexe pour les cancers des tissus liquides, tel le sang, sans toutefois être simple.

Dans tous les cas, il s'agit d'un instantané de la situation au moment du prélèvement. Même si l'on peut dans certains cas reconstruire l'histoire génétique de la tumeur, il reste difficile de

>