



ÉPIGÉNÉTIQUE ET CANCERS : L'ESPOIR AU-DELÀ DES GÈNES

Domaine de recherche bouillonnant d'activité, l'épigénétique est déjà qualifiée de prometteuse par les scientifiques et les oncologues. Malgré leur complexité, ses mécanismes laissent percevoir de véritables pistes pour lutter contre le cancer. L'Institut Curie est parmi les premiers centres à s'être investis pour faire émerger de nouvelles thérapies anticancéreuses issues des recherches en épigénétique.

Dossier réalisé par Émilie Gillet

Après l'espoir suscité par le séquençage du génome, il a fallu se rendre à l'évidence : nos gènes ne sont pas les seuls maîtres du destin de nos cellules. Possédant toutes le même patrimoine génétique, elles ont pourtant chacune une mission spécifique : nerveuse, hépatique, immunitaire, musculaire... pour constituer un être humain unique. Missions qu'elles ne doivent pas oublier. Par quels moyens obtient-on cette diversité ? Comment ces cellules enregistrent-elles leur destin ? L'une des clés de ce mystère réside dans ce que l'on appelle l'épigénétique. Cette discipline étudie les mécanismes intervenant dans la régulation des gènes, essentielle à nos cellules et dans le maintien de leur identité. Et s'il est un domaine où les recherches en épigénétique ont connu un élan incroyable, c'est bien celui du cancer. En effet, de nombreux mécanismes épigénétiques entraînent des dérèglements génétiques liés à l'apparition de cancers. En l'an 2000, on comptait moins de 250 publications scientifiques sur le sujet. Dix ans plus tard, les chercheurs en publient 1 500 par an ! Et déjà, des essais cliniques testent des médicaments agissant sur ces mécanismes épigénétiques !

De la génétique à l'épigénétique

Retour sur les débuts de cette science en pleine effervescence. Tout avait commencé par l'étude des gènes, la génétique, et il y a 15 ans, le séquençage du génome humain. Ces travaux étaient porteurs d'espoir pour identifier, voire guérir certaines maladies dont le cancer. Si cela est possible pour des maladies liées à un gène, dans le cas du cancer, les choses sont plus compliquées. Le cancer est la résultante de mécanismes où, à des mutations génétiques qui touchent la séquence des gènes ou génome, s'ajoutent d'autres modifications aujourd'hui appelées épimutations qui altèrent les gènes mais sans toucher la séquence, constituant l'épigénome. « *Les scientifiques connaissent et étudient l'existence des phénomènes épigénétiques chez différentes espèces animales et végétales depuis plusieurs dizaines d'années*, explique à l'occasion d'une rencontre de chercheurs à l'Institut Curie, Wendy Bickmore, Professeure à l'université d'Édimbourg ■■■

(Suite p. 11)

QUESTIONS À...



Maak / Le Bar Floréal / Institut Curie

EDITH HEARD,
PRÉ AU COLLÈGE DE
FRANCE TITULAIRE DE
LA CHAIRE
ÉPIGÉNÉTIQUE ET
MÉMOIRE CELLULAIRE ET
DIRECTRICE DE L'UNITÉ
GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE
DU DÉVELOPPEMENT DE
L'INSTITUT CURIE

Comment définir l'épigénétique ?

On peut résumer cela par deux mots : transmissibilité et réversibilité. En effet, l'épigénétique provoque des changements de l'activité de certains gènes qui sont maintenus lors de la division cellulaire. C'est-à-dire que ces modifications se retrouvent d'une cellule-mère à ses cellules-filles et donc éventuellement d'une génération à l'autre chez les êtres vivants : elles sont transmissibles. Et, en même temps, elles sont réversibles. Car ces modifications ne touchent pas à la séquence même des gènes. Ce sont des protéines ou des molécules chimiques qui peuvent s'ajouter ou s'enlever de la séquence qui, elle, reste inchangée.

Quelle est la place de l'épigénétique dans la recherche contre le cancer ?

On ne peut plus ignorer qu'une cellule cancéreuse comporte aussi bien des mutations génétiques que des modifications épigénétiques par rapport à une cellule normale. Ce que nous devons mieux comprendre, c'est à quel point ces changements épigénétiques influencent le développement d'un cancer et quelle est leur importance dans la croissance tumorale. C'est une chance que ces modifications épigénétiques soient réversibles, c'est par conséquent un domaine de recherche porteur d'un grand espoir pour le développement de nouvelles thérapies de précision.

À VOTRE AGENDA

**MARDIS DE L'INSTITUT CURIE :
QU'EST-CE QUE L'ÉPIGÉNÉTIQUE ?
29 SEPTEMBRE 2015**

➔ Institut Curie, 12, rue Lhomond - Paris 5^e
Entrée libre dans la limite des places
disponibles sans inscription. 18h30-20h

⬆ À leur paillasse ou à leur ordinateur, les chercheurs de l'Institut Curie analysent de nombreuses données en épigénétique.

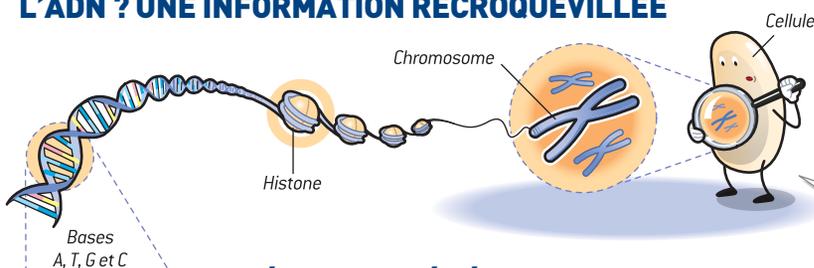
Comme l'interprétation d'une symphonie



« Si l'on compare la séquence d'ADN aux notes de la partition d'une symphonie, l'épigénétique constitue les nuances, les altérations, ou le rythme qui permet au chef d'orchestre de comprendre comment la partition doit être lue. Chaque cellule interprète à sa façon la même partition génétique qu'elle possède, et des cellules différentes jouent donc des symphonies différentes. »

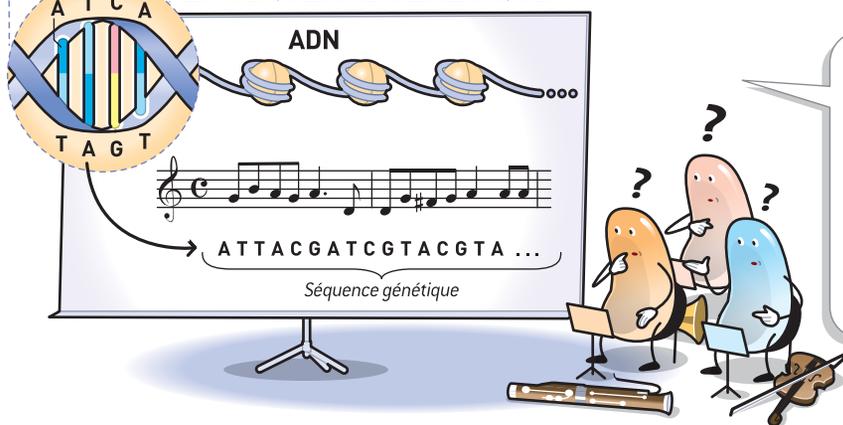
Armelle Corpet et Geneviève Almouzni. Science et Avenir.

L'ADN ? UNE INFORMATION RECROQUEVILLÉE



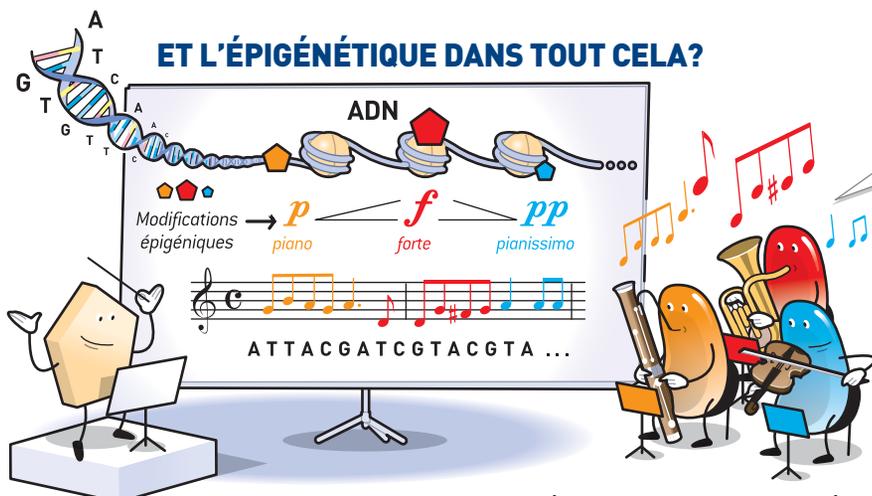
Lorsqu'elle est déployée, la molécule d'ADN mesure près de 2 m de long ! Dans chaque cellule, elle est compactée sur elle-même et enroulée autour de protéines appelées histones. Au final, l'ADN et les histones constituent les chromosomes du noyau.

LA SÉQUENCE GÉNÉTIQUE



L'ADN est composé de plus de 3 milliards de bases de 4 types : A, T, G et C. À la manière d'une partition de musique, c'est l'ordre dans lequel s'enchaînent ces bases qui « écrit » les gènes et forme la séquence génétique. Reste à savoir comment interpréter cette partition.

ET L'ÉPIGÉNÉTIQUE DANS TOUT CELA ?



Les modifications épigénétiques sur l'ADN ou les histones influencent la manière dont une cellule utilise ses gènes. Elles agissent comme des annotations sur une partition. Elles indiquent à l'orchestre comment jouer la musique. Ces « modifications » différentes d'une cellule à l'autre participent à l'arrangement de la partition que chaque cellule jouera différemment.

➔ AVEC DÉBORAH BOURC'HIS, CHEF DE L'ÉQUIPE DÉCISIONS ÉPIGÉNÉTIQUES ET REPRODUCTION.

(Suite de la p. 9)

■■■ (Écosse), spécialiste renommée de cette discipline. *Mais ce champ est devenu beaucoup plus intéressant ces dernières années, car on est désormais capable de déterminer le profil épigénomique complet de n'importe quelle cellule, saine ou malade.* » L'Institut Curie est parmi les pionniers à promouvoir ces recherches, en accueillant, dès 1994, une équipe s'intéressant à cette organisation du génome, reconnaissant déjà son potentiel dans la lutte contre le cancer (voir encadré L'engagement pionnier de l'Institut Curie).

Quand l'utilisation du génome varie

Si l'on compare la conception d'un être vivant à la construction d'une maison, les gènes permettent la fabrication des briques mais le type de briques produites et leur nombre ne sont pas du ressort de la séquence, matérialisée par l'ADN. Ils dépendent des mécanismes épigénétiques. C'est en 1942 qu'est défini le mot « épigénétique ». Il s'agissait de comprendre comment à partir d'une cellule unique, l'œuf, il est possible de produire un organisme entier dans toute sa complexité cellulaire, ou encore comment au cours du développement d'un organisme vivant, un ensemble de gènes donne lieu à un ensemble de caractères observables (couleur des yeux, de



Benoît Rajau / Institut Curie

la peau, groupe sanguin, etc.) qui peuvent être différents dans chaque type cellulaire.

Posons-nous la question autrement : pourquoi, pendant le développement d'un embryon, une cellule devient-elle immunitaire plutôt que nerveuse ? Comment expliquer que de vrais jumeaux, qui ont en principe le même génome, présentent des différences physiques ? Pourquoi une vache et son clone – pourtant sa réplique génétique quasi parfaite – arborent-ils des taches

⤴ On a longtemps cru que le cancer s'expliquait surtout par des mutations génétiques, l'étude de l'épigénétique a contribué à nuancer ce dogme.

GRÂCE À VOUS

L'engagement pionnier de l'Institut Curie

1994

Création de l'équipe de Geneviève Almouzni sur le thème de la chromatine et l'épigénétique.

2001

Installation de l'équipe d'Edith Heard sur les thématiques de l'épigénèse et l'épigénétique.

2002

Lancement d'un Programme incitatif et coopératif (PIC) sur l'épigénétique, financé intégralement par la générosité des donateurs, pour investir cette discipline émergente.

2008

Nouvelle unité mixte Génétique et biologie du développement (CNRS, Inserm, UPMC et Institut Curie) dont des équipes sont dédiées à l'épigénétique, renforçant l'expertise de l'Institut.

2009

Geneviève Almouzni et Edith Heard, lauréates d'une bourse sélective du Conseil Européen de la Recherche (ERC) pour leurs projets de recherche en épigénétique.

2010-2015

Coordination du réseau d'excellence européen EpiGeneSys regroupant 160 équipes par G. Almouzni. **Alena Shkumatava et Raphaël Margueron**, chefs d'équipes, lauréats ERC pour leurs projets sur l'épigénétique.

2011

Le projet DEEP (Développement, Épigenèse, Épigénétique et Potentiel) obtient le label « laboratoire d'excellence » dans le cadre des

2012-2020

Investissements d'avenir du gouvernement.

2014

Deux chefs d'équipe, Deborah Bourc'his et Antonin Morillon lauréats ERC, bourse parmi les plus prestigieuses en Europe.

2015-2020

Obtention d'un financement ERC Advanced pour un projet déposé par E. Heard afin d'étudier les mécanismes épigénétiques.

2015

L'épigénétique est au cœur de l'un des quatre domaines de recherche à fort potentiel médico-scientifique et d'innovation du Centre de Recherche de l'Institut Curie.

➔ C'est dans ce laboratoire de l'Institut Curie qu'une signature épigénétique, permettant de distinguer deux formes de tumeurs n'ayant pas la même agressivité, a été découverte, sous le pilotage de Geneviève Almouzni.



Pedro Lombardi / Institut Curie

distinctes ? À ces questions, une réponse possible : c'est parce que le génome est utilisé différemment. Et cela implique notamment des phénomènes « épigénétiques », terme qui signifie littéralement « au-dessus de la génétique ». À ce jour, de façon concrète, les recherches ont porté entre autres sur des modifications chimiques qui interviennent pour réguler l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN. Par exemple, des groupements dits « méthyles » peuvent interagir avec l'ADN ou au niveau de certaines protéines liées à l'ADN (voir infographie p. 10). « Cette méthylation peut modifier la façon dont le génome est utilisé par une cellule. Elle éteint ou au contraire active certains gènes », explique Wendy Bickmore, qui précise que « ces

modifications chimiques peuvent se transmettre d'une cellule à l'autre lors de la division cellulaire, et donc d'une génération à l'autre si cette méthylation s'effectue dans les cellules reproductrices des plantes. C'est différent chez les mammifères dont le génome est reprogrammé dans l'œuf ».

La gelée royale : un régime qui change tout

Un exemple frappant de l'influence de l'épigénétique s'observe dans une ruche. Toutes les larves y sont génétiquement identiques. Celle qui sera nourrie exclusivement de gelée royale sera reine ; les autres seront ouvrières. Pourquoi ? Parce que cette alimentation modifie la façon dont le génome s'exprime au cours du développement de la larve. Les chercheurs ont ainsi montré chez l'abeille, ainsi que chez des plantes et d'autres animaux comme les fourmis, que des facteurs extérieurs influencent les processus épigénétiques. Chez les mammifères, les recherches sont nombreuses. Que ce soit sur l'alimentation, des substances chimiques ou même des facteurs psychologiques comme le stress... Pour l'instant, rien d'aussi évident que l'abeille-reine n'a été observé chez l'homme, ni de preuve intangible que des changements épi-

EDITH HEARD, PRÉ AU COLLÈGE DE FRANCE (CHAIRE D'ÉPIGÉNÉTIQUE) ET DIRECTEUR DE L'UNITÉ GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT DE L'INSTITUT CURIE.

« C'est une chance que ces modifications épigénétiques soient réversibles, c'est par conséquent un domaine porteur d'espoir pour le développement de thérapies de précision. »



Noak / Le Bar Floréal / Institut Curie

génétiques puissent se transmettre des parents à leurs enfants.

Des modifications caractéristiques de certains cancers

La Pr^e Wendy Brickmore est formelle : « *Le plus grand impact de l'épigénétique dans l'étude des maladies se situe en cancérologie. En effet, les changements épigénétiques peuvent être observés entre cellules cancéreuses et cellules saines.* »

Voilà qui peut fournir des biomarqueurs* particulièrement utiles pour « détecter et distinguer différents types de cancers ». Plusieurs équipes travaillent ainsi à l'identification de modifications caractéristiques des cellules cancéreuses, appelées « signatures épigénomiques ». Dans les laboratoires de l'unité Dynamique du noyau à l'Institut Curie, Geneviève Almouzni et son équipe se sont intéressées plus particulièrement au cancer du sein. En analysant les tumeurs de plus de mille patientes, elles ont découvert une signature épigénomique permettant de distinguer, parmi certains cancers du sein, ceux de bon et ceux de mauvais pronostics. En recherchant cette signature chez une malade, il serait alors possible de pronostiquer l'évolution de sa tumeur et d'adapter au mieux ses traitements, notamment en évitant une chimiothérapie inutile.

Des mécanismes réversibles, sources d'espoir

Côté traitement, l'épigénétique commence déjà à donner des résultats. « *Des médicaments qui inhibent des mécanismes épigénétiques se montrent très prometteurs pour traiter certaines tumeurs* », s'enthousiasme Wendy Bickmore. Si les modifications épigénétiques intéressent tant les chercheurs qui luttent contre le cancer, c'est qu'il s'agit de mécanismes réversibles, sur lesquels il est *a priori* plus facile d'intervenir que sur la séquence même de gènes, dans le cas de mutations génétiques. Il existe d'ores et déjà des médicaments ou épidroques qui ciblent ces modifications. Deux d'entre eux, par exemple,



PR^e WENDY BICKMORE,
DE L'UNIVERSITÉ
D'ÉDIMBOURG (ÉCOSSE).

« Le plus grand impact de l'épigénétique se situe en cancérologie. »

l'azacitidine et l'entinostat, sont essentiellement employés pour traiter des malades touchés par certains cancers du sang. Le premier « déméthyle » l'ADN, c'est-à-dire qu'il lui enlève des groupes méthyles. Le second agit sur d'autres types de modifications épigénétiques impliquant des acétyles.

Récemment, ces épidroques ont aussi été testées pour traiter des patients atteints de tumeurs solides, comme certains cancers du poumon avec métastases résistant aux chimiothérapies. De façon surprenante, elles permettent de rétablir la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie.

RECHERCHE

L'empreinte épigénétique des cancers de la vessie

Chaque année, on diagnostique plus de 10 000 nouveaux cas de cancer de la vessie en France, et près de 4 500 décès lui sont attribués. À l'Institut Curie, François Radvanyi et son équipe d'oncologie moléculaire se sont intéressés aux modifications épigénétiques que l'on peut retrouver dans ces cellules tumorales. « *Jusqu'à récemment, on pensait que les perturbations épigénétiques ne pouvaient affecter que des régions ponctuelles du génome, voire un seul gène* », explique-t-il. Mais, à partir de l'analyse de 57 tumeurs de la vessie, leurs travaux révèlent qu'il existe en réalité de grandes régions du génome qui, dans ces cellules cancéreuses, sont soit largement éteintes par des mécanismes épigénétiques, soit au contraire surexprimées. De plus, « *ces grandes portions éteintes du génome se retrouvent essentiellement chez les tumeurs qui ont un pouvoir invasif et agressif plus élevé que les autres*, ajoute François Radvanyi. *Dans ces régions se trouvent des gènes dont le rôle, lorsqu'ils fonctionnent normalement, est de freiner le développement d'une tumeur* ». Reste maintenant à comprendre qui de l'œuf ou de la poule, c'est-à-dire à identifier si cette extinction de grandes zones du génome est la cause ou la conséquence du développement du cancer, et par quels mécanismes tout ceci s'opère. L'objectif étant, *in fine*, d'identifier des cibles thérapeutiques pour mettre au point de nouveaux médicaments.

* Biomarqueur :

Molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie. Exemple : le fameux PSA permettant de suivre l'activité de la prostate.



Noak/Le Bar Floreál/Institut Curie

CHRISTOPHE LE TOURNEAU,
CHEF DE L'UNITÉ DES
ESSAIS PRÉCOCES À
L'INSTITUT CURIE.

« Chez certains patients atteints de cancer du nasopharynx, nous avons réussi à stopper le développement de la tumeur. »

Un autre essai clinique teste actuellement l'efficacité de l'entinostat chez des femmes atteintes de cancers du sein de stade avancé. Il semble conduire à une augmentation de l'espérance de vie. Pour mettre au point de nouveaux médicaments ciblant des mécanismes épigénétiques, l'Institut Curie s'est associé à l'entreprise Inventiva, spécialiste de la découverte de médicaments. À l'automne dernier, leur projet commun Épicure a reçu le soutien financier très sélectif de l'Agence Nationale pour la Recherche.

Mieux comprendre les mécanismes épigénétiques en jeu dans les cancers

« Pour l'instant, nous ne comprenons pas vraiment pourquoi ces médicaments sont parfois si efficaces », avoue la Pr^{te} Bickmore. S'il y a de nombreux essais cliniques en cours dans ce

domaine, les recherches fondamentales restent encore indispensables : « Il est clair que des modifications épigénétiques sont en jeu dans les cellules cancéreuses. Mais nous ne savons pas encore si c'est une cause ou une conséquence de la maladie. Il est très important de trouver la réponse à cette question. » Une étape majeure vient d'être franchie qui pourrait permettre d'y répondre plus facilement. En février dernier, la prestigieuse revue scientifique *Nature* a publié une vingtaine d'études révélant en quelque sorte une « carte exhaustive de l'épigénome ». Il s'agit des données épigénétiques les plus complètes disponibles à ce jour pour 111 types de cellules fœtales indifférenciées et de cellules adultes cardiaques, musculaires, hépatiques et dermatologiques. Des chercheurs américains affirment ainsi pouvoir déterminer, avec une précision d'environ 90 %, le site d'origine d'un cancer métastatique. Pourquoi ? Parce que la signature épigénétique de chaque type cellulaire est unique.

À n'en pas douter, cette carte de l'épigénome va être d'une grande utilité pour mieux comprendre le rôle de l'épigénétique dans le développement des cancers. C'est pourquoi l'étude de cet aspect du génome constitue désormais un champ de recherche intense dans lequel les chercheurs fondent de nouveaux espoirs. ■

ESSAI CLINIQUE

Un essai prometteur pour les patients atteints de tumeurs du nasopharynx



Noak/Le Bar Floreál/Institut Curie

« L'azacitidine est un agent déméthylant [qui supprime les groupes méthyle, ces modifications chimiques de la molécule d'ADN]. En l'administrant à des patients, on espère restaurer le fonctionnement des gènes suppresseurs de tumeurs, anormalement silencieux dans les cellules cancéreuses », explique le Dr Christophe Le Tourneau, chef de l'unité des Essais précoces à l'Institut Curie. Un essai Clinique de phase 1, préliminaire à l'étude de l'efficacité de l'azacitidine comme médicament, vient d'évaluer cette molécule en association avec la chimiothérapie dans les cancers du pancréas, de la vessie, du poumon et de l'ovaire. « Les tests sur des modèles expérimentaux suggèrent un possible effet bénéfique de ces deux thérapies administrées ensemble », précise l'oncologue « mais encore rien d'efficace pour les patients ». Ce même essai a permis d'observer l'effet positif de l'azacitidine seule

contre des cancers induits par des virus (cancers du col de l'utérus et certains cancers ORL dont ceux du nasopharynx). En effet, « on pense que ces virus provoquent des modifications épigénétiques pouvant être à l'origine des tumeurs ». Les premiers résultats sont très encourageants : « Chez certains patients atteints de cancer du nasopharynx, la molécule a permis de stopper le développement de la tumeur. » De quoi poursuivre et lancer un essai international de phase 2 dont le volet français est coordonné par le Dr Le Tourneau. Objectif ? Déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables spécifiquement sur ces cancers.