Cancérogenèse

Pr. Lakhdar Griene
Directeur du Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université Alger 1 ;
Laboratoire d'Hormonologie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

Résumé. Une tumeur maligne est constituée de cellules cancéreuses diverses qui abritent des répertoires différents de mutations génétiques. Ces cellules s'organisent en plusieurs sous-clones qui présentent une hétérogénéité génétique spatiale et temporelle. Ces sous-clones sont caractérisés par des dysfonctionnements de voies de signalisation différentes et multiples, à l'origine de phénomènes de résistance inéluctables aux monothérapies ciblées. Par ailleurs, ces cellules cancéreuses présentent une extrême plasticité qui leur permet de s'adapter aux conditions changeantes de leur microenvironnement (stroma tumoral), avec lequel elles entretiennent des relations réciproques dynamiques.

Mots clés : instabilité génomique ; épigénétique ; hétérogénéité tumorale ; stroma tumoral ; thérapie ciblée.

1- Introduction : Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse ? Quel est son phénotype ?

C'est une cellule différenciée qui possède des capacités de prolifération illimitée et une propension à disséminer, suite à l'acquisition de plusieurs propriétés [1] :

- indépendance vis à vis des signaux de prolifération (capacité de générer ses propres signaux mitogènes) ;
- insensibilité aux signaux antiprolifératifs ;
- échappement à l'apoptose (perte de sensibilité aux signaux de mort) ;
- prolifération illimitée (immortalisation) ;
- stimulation de l'angiogenèse et la vascularisation ;
- capacité d'invasion et de dissémination ;
- instabilité génomique ;
- induction de phénomènes inflammatoires et promotion de la progression tumorale ;
- échappement à la surveillance immunitaire ;
- reprogrammation du métabolisme énergétique.

La cellule cancéreuse est une cellule qui refuse de mourir et qui ne demande qu'à coloniser les territoires avoisinants et … lointains (visées expansionnistes et … suicidaires !).

2- Quels sont les causes moléculaires à l'origine de l'apparition et du développement du processus tumoral ?

L'initiation et le développement du processus tumoral sont liés à l'accumulation dans une même cellule de mutations génétiques et de modifications épigénétiques qui interagissent de manière coopérative. Ces évènements moléculaires qui se succèdent de manière aléatoire expliquent le caractère multi-étapes de l'apparition du cancer.

2.1- Cancer et mutations génétiques

Les propriétés, nouvelles, acquises par la cellule cancéreuse sont en grande partie liées à :

- des mutations activatrices de gènes (mutations gain de fonction) qui provoquent une surproduction ou à une suractivité de protéines qui favorisent la prolifération cellulaire ; ces gènes sont qualifiés d'oncogènes ;
- des mutations inactivatrices de gènes (mutations perte de fonction) qui entrainent un défaut de production ou d'activité des protéines qui freinent le processus de multiplication cellulaire ; ces gènes sont qualifiés d'anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (GST).

Nous voyons ainsi se dessiner deux grands groupes de gènes selon l'impact de leurs protéines sur la prolifération cellulaire :

2.1.1- les oncogènes, dont les produits protéiques sont des promoteurs de la prolifération cellulaire.

Les oncogènes, découverts dans les années 1960, sont la version mutée et activée de gènes sauvages, appelés proto-oncogènes [2]. Aujourd'hui, cette subtilité dans les définitions n'est plus de mise et les proto-oncogènes sont appelés oncogènes !

Des mutations gain de fonction d'un seul allèle de ces oncogènes dans les cellules tumorales sont suffisantes pour provoquer l'activation constitutive de la prolifération cellulaire (caractère dominant).

Une copie d'un oncogène peut être activée par mutation ponctuelle, amplification du nombre de copies, fusion de gènes/oncogènes chimériques, ou surexpression lorsqu'elle est placée sous l'influence d'un puissant activateur (enhancer), suite à un réarrangement chromosomique.

Plusieurs centaines d'oncogènes sont actuellement connus (leur liste exhaustive est consultable sur le site du Sanger Cancer Gene Census [3].

2.1.2- Les gènes suppresseurs de tumeurs (GST), dont les protéines limitent la prolifération cellulaire.

La caractérisation de cette catégorie de gènes a beaucoup progressé grâce aux études moléculaires des cancers familiaux et des syndromes de prédisposition aux cancers [4].

Ces gènes, pour être inactivés, doivent subir des mutations perte de fonction au niveau de leurs 2 allèles (caractère récessif), par des mécanismes qui peuvent être différents : perte d'un allèle et mutation ponctuelle ou méthylation du promoteur sur l'allèle restant.

Cette inactivation, en réduisant ou en supprimant l'inhibition de la prolifération, procure un avantage de croissance à la cellule.

2.2- Cancer et modifications épigénétiques

Aux mutations génétiques, peuvent s'associer des anomalies épigénétiques pour contribuer au développement du processus tumoral. Les mécanismes épigénétiques, qui induisent des variations rapides et réversibles de l'expression des gènes en fonction de l'environnement cellulaire, peuvent être classés en trois catégories :

2.2.1- Les méthyltransférases (DNMT), qui modifient par méthylation les CpG des régions promotrices des gènes, provoquant ainsi l'inactivation de leur expression [5] ;

2.2.2- Les facteurs enzymatiques qui modifient les histones chromatiniennes (code histone), provoquant ainsi un remodelage de la chromatine.

L'acétylation des histones d'une région chromatinienne par les histones acétyltransférases (HAT) provoque la réduction de compaction de la chromatine, sa « décondensation », ce qui permet à la machinerie de transcription d'y accéder et de stimuler l'expression des gènes qui y sont contenus.

A l'opposée, la désacétylation des histones par les histone-désacétylases (HDAC) d'une région chromatinienne conduit à la condensation de cette région et à l'extinction des gènes qui s'y trouvent [6] ;

2.2.3- Les ARN non codants ARNnc (ncRNA)

Près de 90% de l'ADN nucléaire est transcrit en ARNs non codants, qui interviennent essentiellement pour réguler négativement l'expression génique, essentiellement au niveau post-transcriptionnel.

Ces ARNnc sont de différents types : microARNs (miARNs), longs ARNs non codants (lncRNAs) ou ARNnc circulaires (circRNAs).

Pour illustrer les relations entre cancer et épigénétique, nous n'abordons ici que les microARNs.

Les microARNs sont une nouvelle classe de molécules découvertes depuis une quinzaine d'années chez l'Homme [7]. Ce sont de petits ARN non-codants d'une vingtaine de nucléotides dont la fonction est de réguler négativement l'expression des gènes, essentiellement au niveau post-transcriptionnel, jouant le rôle de suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes selon le type et le contexte cellulaires. En s'appariant à la région 3'-non traduite de leurs ARN messagers (ARNm) cibles, ils provoquent la dégradation de ces ARNm ou bloquent leur traduction (Fig. 1).

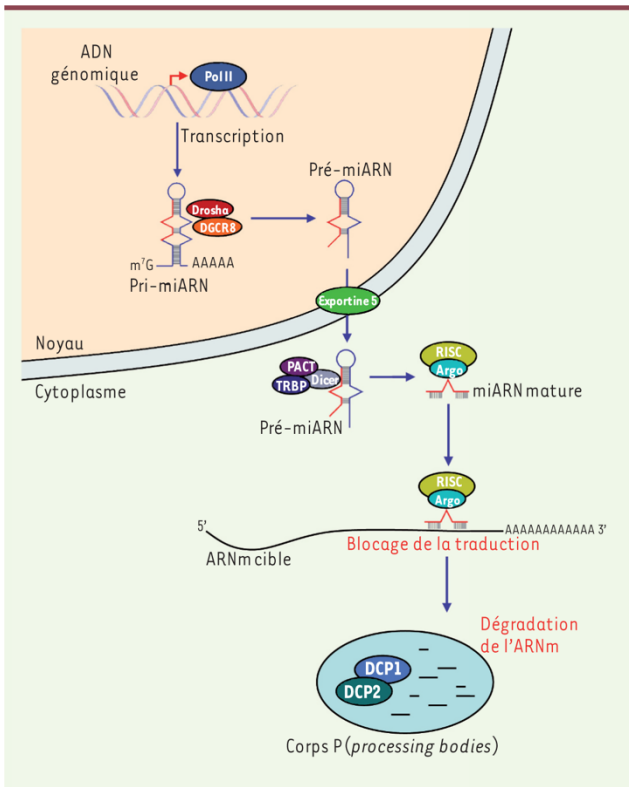

Figure 1. Régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes par les miARN [8].

Un miARN peut réguler l'expression de plusieurs gènes cibles et l'expression d'un gène cible peut être régulée par plusieurs miARNs.
Les microARNs sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques tels que le développement, la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation, mais également pathologiques, tels que les maladies cardiovasculaires ou le cancer [7].
Comme pour les gènes "classiques", la dérégulation de leur expression dans le cancer est liée à des processus d'amplification, d'hyper-méthylation de promoteurs, de délétion, de mutations ponctuelles ou encore de translocations chromosomiques.
Les miARN constituent de très puissants biomarqueurs pour le diagnostic et la classification nosologique des tumeurs : des signatures microARNs spécifiques ont été mises en évidence dans diverses tumeurs humaines.
A titre d'exemple, l'expression de 217 microARNs a permis une classification de tumeurs peu différenciées meilleure que celle fondée sur l'expression de 16 000 ARNm. La puissance diagnostique de ces profils d'expression est probablement liée au fait qu'un seul microARN peut réguler l'expression de plusieurs gènes et être ainsi impliqué dans plusieurs voies de signalisation altérées dans le cancer [8].

3- Comment une cellule devient cancéreuse ?

3.1. Vision génétique ou cellulaire de la cancérogenèse : voie mutationnelle multi-étapes et sélective.

3.1.1. Modèle ou paradigme du rétinoblastome

Knudson, en étudiant les caractères cliniques et épidémiologiques du rétinoblastome, cancer agressif de l'œil de l'enfant, a développé en 1977 son hypothèse à deux coups (two-hit hypothesis), pour expliquer génétiquement le développement de cette tumeur [9]. C'est ainsi qu'est né le modèle ou paradigme du rétinoblastome.
Cliniquement, le rétinoblastome se présente sous deux phénotypes différents :

- Tumeur unilatérale, sporadique, de l'enfant âgé en moyenne de 30 mois ;
- Tumeur bilatérale et/ou multifocale, qui se manifeste très précocement chez le nourrisson âgé en moyenne de 10 mois, dans un contexte d'histoire familiale et de pénétrance incomplète de cette tumeur.

Selon cette hypothèse, l'apparition d'un rétinoblastome bilatéral et/ou multifocal à un âge très jeune serait liée à la présence chez le patient de deux mutations qui inactivent les deux allèles d'un même gène :

- la première mutation, constitutionnelle (retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme), inactive un allèle de ce gène, mais reste cliniquement silencieuse ; cette mutation germinale constitue une prédisposition génétique à développer un cancer ;
- l'apparition au cours des premiers mois de la vie d'une deuxième mutation, somatique, qui se produit au niveau des cellules rétiniennes, inactive le deuxième allèle du gène et s'accompagne de la formation d'une tumeur de l'oeil.

Les mécanismes de ces deux évènements mutationnels sont différents :

- Délétion pour la 1ère mutation constitutionnelle, responsable d'une perte d'hétérozygotie (LOH) ;

- Mutation ponctuelle ou méthylation du promoteur sur le 2ème allèle pour la 2ème mutation.

Le rétinoblastome sporadique est lié, selon l'hypothèse de Knudson, à l'apparition de deux mutations (ponctuelles le plus souvent) somatiques successives qui intéressent les deux allèles d'un même gène dans une même cellule.
Les travaux sur le rétinoblastome, qui ont permis ultérieurement la caractérisation du gène *RB*, gène suppresseur de tumeur, ont montré que les cancers sporadiques et familiaux partagent des mécanismes moléculaires communs.

3.1.2. Généralisation du modèle de Knudson : modèle de Kinzler et Volgenstein [10].

Kinzler et Volgenstein ont généralisé le modèle de Knudson grâce à leurs travaux sur le développement des cancers colo-rectaux : pour qu'une cellule différenciée devienne cancéreuse, elle doit accumuler, sur de longues périodes, des mutations génétiques et épigénétiques aléatoires et séquentielles (une moyenne de 6 à 7 mutations successives sont nécessaires pour transformer une cellule épithéliale en un carcinome invasif). Ces mutations, activatrices pour les unes et inactivatrices pour les autres, procurent à la cellule en cours de transformation un avantage sélectif à chaque étape, suivi de périodes d'expansion clonale, aboutissant à la formation d'une tumeur maligne [10].
L'accumulation de ces altérations génétiques et épigénétiques, d'origine environnementale, héritées ou liées au vieillissement, est favorisée par l'instabilité génomique de la cellule.

3.1.3. L'instabilité génomique

L'instabilité génomique est une caractéristique quasi universelle des cellules cancéreuses.
Cette instabilité est de 2 types :

- Instabilité chromosomique (CIN).

Cette forme d'instabilité est la plus fréquente. Les cellules tumorales présentent des caryotypes anormaux avec des chromosomes délétés, surnuméraires et/ou des réarrangements chromosomiques souvent complexes.
Cette instabilité repose sur des mutations inactivatrices de GST, comme RB et TP53, ou de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

- Instabilité des microsatellites (MIN).

Cette instabilité, retrouvée au niveau de l'ADN de nombreuses tumeurs, se caractérise par un taux élevé d'erreurs de réplication de l'ADN, constituant la troisième grande cause des cancers, à côté des causes environnementales et héréditaires [11].
Les tumeurs présentent soit une instabilité chromosomique, soit une instabilité des microsatellites, mais pas les deux types. Ces évolutions exclusives seraient le résultat d'un processus de sélection et non le fruit du hasard.
Ce phénotype mutateur des cellules tumorales leur assure une extrême plasticité qui leur permet, pour survivre, de s'adapter aux conditions changeantes de leur microenvironnement.

- Le développement des cancers, qui dépend de ces deux mécanismes, se fait par étapes.

Les mutations qui se succèdent de manière scholastique, génèrent diverses populations cellulaires, avec des répertoires mutationnels différents, qui leur confèrent un avantage sélectif de croissance.

3.2- Vision holistique ou tissulaire de la cancérogenèse - Importance du microenvironnement tumoral

La vision dominante de la cancérogenèse, qui s'appuie uniquement sur les composants génétiques intrinsèques de la cellule, est une conception strictement darwinienne du processus tumoral, conception réductrice, qui n'est pas toujours en phase avec les données expérimentales.

En effet, l'évolution du phénotype cancéreux dépend non seulement des gènes présents dans les cellules cancéreuses, mais également des interactions qu'elles établissent avec leur microenvironnement.

3.2.1- Quelle est la composition du microenvironnement tumoral ?

Une tumeur solide est constituée de cellules cancéreuses et d'un microenvironnement tissulaire non tumoral ou stroma, composé de fibroblastes du tissu conjonctif et la matrice extracellulaire, de vaisseaux sanguins et de cellules inflammatoires et immunitaires, susceptibles d'influencer ou d'être influencés par ces cellules tumorales (Fig. 2).

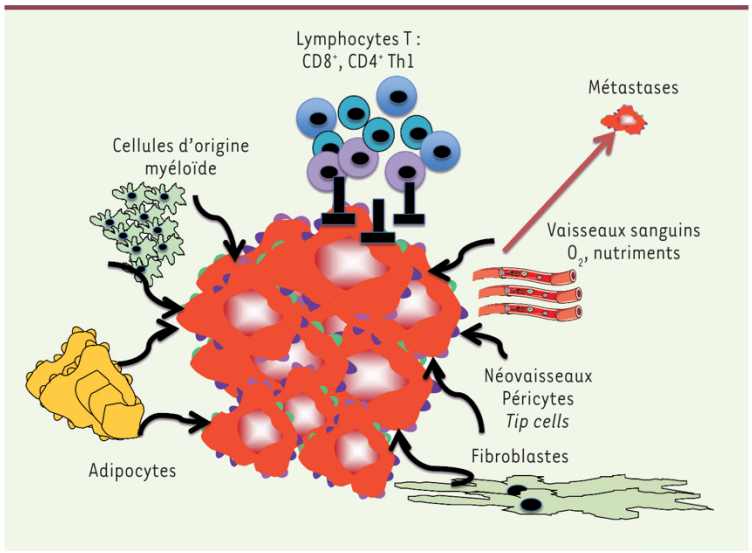

Figure 2. Interactions de la tumeur avec son microenvironnement [12]

La diversité cellulaire de ce microenvironnement tumoral explique sa complexité, accentuée par son extrême variabilité.

3.2.2- Quelle est la nature des interactions cellules cancéreuses – microenvironnement ?

Les cellules stromales interagissent le plus souvent avec les cellules tumorales par contacts physiques directs ou par l'intermédiaire de facteurs sécrétés, dont l'échange d'exosomes, une nouvelle voie de communication paracrine des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement tumoral [12].

- Les exosomes et l'échange de matériel génétique

Les exosomes sont des microvésicules membranaires dérivées des endosomes, contenant différents constituants cellulaires (ARN messagers, protéines, microARN) et sécrétées dans les fluides biologiques (sérum, plasma, salive, urine, etc.) de façon active par de nombreux types cellulaires.

Les exosomes circulants seront captés et internalisés par voie d'endocytose par les cellules receveuses, où leur contenu moléculaire sera libéré.
C'est ainsi que des microARNs sont échangés entre cellules tumorales et cellules stromales (Fig. 3) :

- des exosomes secrétés par des cellules tumorales régulent l'expression des gènes de cellules proches afin d'induire un micro-environnement favorable à leur prolifération et à leur invasion ;
- des exosomes sécrétés par des fibroblastes du stroma tumoral activés, et capturés par les cellules cancéreuses, provoquent l'activation dans ces dernières, d'une voie de signalisation modifiant leur motilité et promouvant leur capacité métastatique.

Ces microARNs, qui peuvent être identifiés et caractérisés à partir d'exosomes circulants purifiés, pourraient ainsi constituer une nouvelle catégorie de biomarqueurs très utiles en clinique.

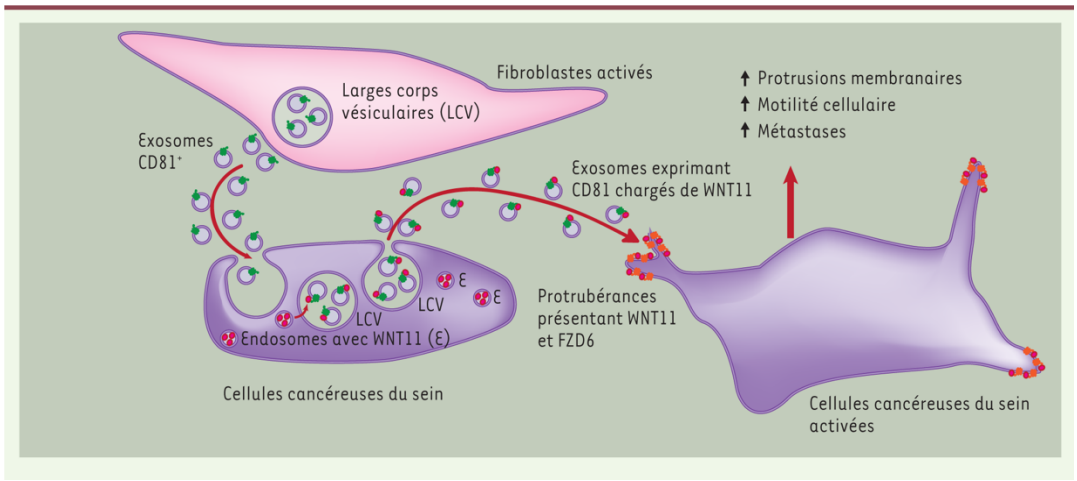

Figure 3. Représentation schématique de l'échange d'exosomes entre des fibroblastes activées et des cellules tumorales mammaires [13].

L'existence des exosomes capables d'interagir avec différents types cellulaires, de circuler de façon systémique et d'induire un dysfonctionnement des voies de signalisation des cellules receveuses, nous incite à intégrer les interactions cellulaires dans les mécanismes de développement d'un cancer et à concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

3.2.3- Quels sont les impacts de ces interactions ?

Selon la vision holistique ou intégrée du développement tumoral, ces interactions cellulaires réciproques :

- influencent le microenvironnement pour le rendre plus permissif au développement tumoral par la promotion de l'angiogenèse et la neutralisation du système immunitaire de surveillance tumorale ;
- favorisent la dissémination métastatique des cellules cancéreuses ;
- contribuent au développement de résistances aux thérapeutiques anti-tumorales.

Ces interactions cellulaires multiples sont l'expression d'une véritable sociologie cellulaire dont les codes de communication sont difficiles à décripter, d'autant qu'ils se modifient dans le temps et dans l'espace. (Fig. 2).

Ces deux visions, cellulaire et tissulaire, non exclusives, du développement tumoral doivent être unifiées afin de développer des stratégies thérapeutiques efficaces qui intègrent et ciblent l'ensemble des problématiques du cancer.

4- Hétérogénéité génétique tumorale

- Les pathologistes nous ont enseigné depuis longtemps que les tumeurs expriment une hétérogénéité morphologique intra-tumorale, caractérisée par une diversité histologique et une variabilité d'expression de leurs marqueurs moléculaires.
- L'avènement de l'oncogénomique, grâce en particulier au développement des nouvelles techniques de séquençage parallèle en masse ou NGS (Next generation Sequencing), qui a permis la description à l'échelle globale du génome des caractéristiques génétiques et épigénétiques de plusieurs types de cancers, a montré l'existence d'une hétérogénéité génétique intra-tumorale, liée à des altérations génétiques qui s'accumulent diversement dans les cellules tumorales générant ainsi des sous-clones distincts.

Cette hétérogénéité est spatiale, avec des combinatoires mutationnelles différentes des cellules tumorales de différentes régions de la tumeur, et temporelle, avec des profils mutationnels du site primitif et des sites secondaires très souvent différents (Fig. 4).

L'utilisation d'algorithmes pour établir les relations phylogéniques entre ces différentes populations cellulaires montre que cette accumulation de mutations n'est pas linéaire au cours de la progression tumorale, avec apparition de nombreux branchements qui correspondent à autant de sous-clones, qui occupent des régions distinctes dans la tumeur et dont l'importance relative évolue au cours du temps, naturellement ou sous l'effet de la thérapeutique. Certains d'entre eux peuvent avoir un avantage compétitif sur les autres, d'autres pas. Ceux qui ont un avantage compétitif peuvent le perdre à l'occasion d'un nouvel évènement.

Certains sous-clones capables de migrer vers un autre tissu pourraient représenter l'essentiel d'une métastase alors qu'ils ne représentent qu'une petite fraction de la tumeur primitive et la capacité d'un sous-clone à s'installer dans un tissu donné pourrait dépendre de l'environnement tissulaire.

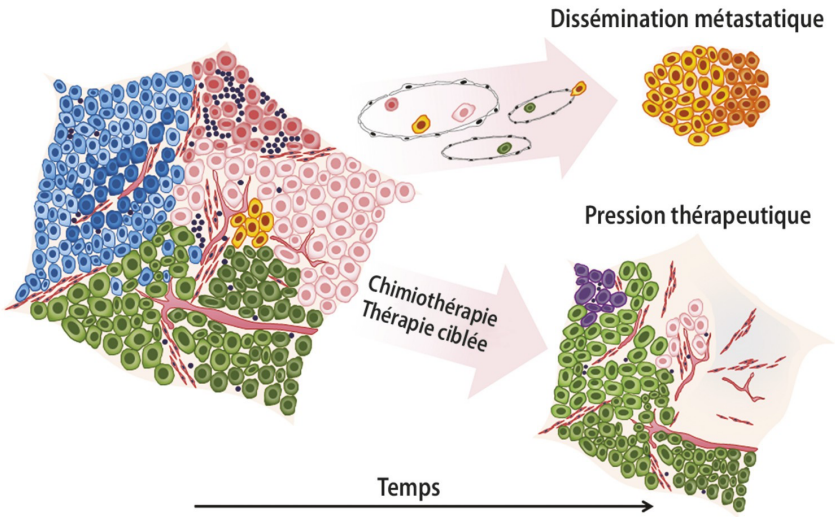

Figure 4. Représentation schématique de l'hétérogénéité spatiale et temporelle dans les cancers.

Au sein de la tumeur primitive *(à gauche)* peuvent coexister différentes populations clonales et sous-clonales qui peuvent être intriquées (hétérogénéité mosaïforme) ou distinctes (hétérogénéité zonale).

- Le microenvironnement tumoral est le deuxième élément qui contribue à l'hétérogénéité intra-tumorale, par le biais des fibroblastes associés à la tumeur, de la vascularisation, de la réponse immunitaire et de facteurs comme l'hypoxie.

Ces observations peuvent avoir un impact considérable en termes de diagnostic, de pronostic et de traitement. L'hétérogénéité intra-tumorale est, en elle-même, un facteur pronostique péjoratif.

Une tumeur cancéreuse peut être vue comme un écosystème constitué de plusieurs sous-clones de cellules malignes ayant des profils mutationnels génétiques distincts, avec cependant un tronc commun, et évoluant dans des niches géographiques distinctes.

- Les cellules souches cancéreuses (CSC) constitue le troisième élément qui peut contribuer à cette hétérogénéité intra-tumorale. Les CSC, qui constituent une partie des cellules cancéreuses, partagent des propriétés avec les cellules souches :
    - leur capacité de différenciation, qui leur permet de donner naissance à différents types cellulaires, contribuant ainsi à l'hétérogénéité de la tumeur ;
    - leur capacité d'auto-renouvellement, qui assure la tumorigénèse.

5- Hétérogénéité tumorale et stratégie thérapeutique

5.1- Cibler une altération génétique indépendamment de l'organe concerné

- La thérapie ciblée consiste à administrer au patient qui présente une tumeur une thérapeutique qui cible spécifiquement le défaut moléculaire de la tumeur, identifié sur une biopsie tumorale, avec pour objectif de corriger le dysfonctionnement de la voie de signalisation concernée par ce défaut, sans agir sur les cellules saines.
- Un même défaut moléculaire peut être observé dans des tumeurs de différents tissus ou organes. Une même thérapie ciblée peut alors être appliquée à des tumeurs différentes (sein, poumon …) qui ne repose pas sur le type histologique de la tumeur : c'est la thérapie agnostique. Des preuves de concept, établis par des études précliniques, sont actuellement en cours de validation par la mise en œuvre d'essais cliniques.
- La thérapie ciblée choisie pour un patient se base habituellement sur l'analyse moléculaire d'une seule biopsie tumorale.

Cette thérapie ne sera efficace que sur les sous-populations tumorales sensibles, ce qui se traduira, dans un premier temps, par une réduction de la masse tumorale et de son hétérogénéité par l'éradication des sous-clones sensibles, et un bénéfice clinique certain, de durée variable.

Une résistance thérapeutique secondaire va malheureusement et inéluctablement succéder à cette première phase d'efficacité thérapeutique, en raison de la sélection thérapeutique des sous-clones les plus résistants et les plus agressifs.

5.2- Cibler plusieurs voies de signalisation - Combinaison de thérapies ciblées et classiques

La stratégie de prise en charge thérapeutique des patients présentant un cancer doit donc évoluer vers une combinaison de thérapies qui doivent cibler tous les sous-clones tumoraux, pour éviter la survenue de résistance et donc de récidive.
Cette attitude passe nécessairement par la caractérisation complète des anomalies génétiques de la tumeur (grâce aux progrès technologiques/NGS), l'identification des voies de signalisation ainsi perturbées et la détermination de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, afin de proposer aux patients une combinaison de thérapies ciblées les mieux adaptées à leur cancer.
Cette démarche de médecine personnalisée ou de précision multidirectionnelle semble difficile à mettre en oeuvre, au vu du grand nombre de voies de signalisation pouvant être altérées dans une tumeur (Tab 1) et du nombre élevé de thérapies ciblées qu'il faudrait combiner pour éradiquer la tumeur.

Tableau 1. Voies de signalisation pouvant être perturbées dans le cancer

Voies de signalisation pouvant être perturbées dans le cancer
1. Voies récepteurs tyrosine kinase (RTK)
2. Voies p53 et Rb
3. Voie HIF-1
4. Voie PI3K/AKT/ mTOR
5. Voie TGF-bêta (SMAD)
6. Voie Wnt/APC
7. Voies d'instabilité chromosomique (CIN+)
8. Voies d'apoptose
9. Voie SHH/PTCH/GLI
10. Voie NOTCH

- Une nouvelle réconfortante nous est avantageusement fournie par les travaux de l'équipe de Charles Swanton [14], qui montrent que les différentes sous-populations tumorales des cancers rénaux métastatiques partagent un petit nombre de voies de signalisation altérées (un tronc commun), qu'il convient de cibler de manière prioritaire et qu'il n'est donc pas nécessaire de cibler toutes les voies de signalisation dérégulées pour traiter tous les sous-clones de ces tumeurs rénales.

5.3- Cibler les cellules souches cancéreuses

Cette nouvelle stratégie a l'avantage de contourner les difficultés liées à l'hétérogénéité tumorale.
Les thérapies à utiliser pour éradiquer les cellules souches cancéreuses doivent cibler trois voies de signalisation :

- Voie Wnt ;
- Voie Hedgehog ;
- Voie Notch.

5.4- Hétérogénéité intra-tumorale et biopsies liquides.

- L'analyse dynamique et fonctionnelle de l'hétérogénéité tumorale est indispensable à

la mise en oeuvre d'une stratégie thérapeutique performante. Les outils nécessaires à cette analyse sont les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc) qui dérivent de la tumeur primitive ou des métastases.
Ces éléments circulants, obtenus par biopsies liquides, d'accès facile, permettent de fournir des informations en temps réel des caractéristiques génétiques globales de la tumeur, représentatives de l'ensemble des sous-clones tumoraux, d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, afin d'orienter plus efficacement la prescription médicale et de réduire la toxicité, dans un contexte de très forte inflation des coûts associés aux nouvelles thérapies [15]. Les résultats de l'analyse des CTC et de l'ADNtc permettent également d'anticiper la sélection de clones résistants et d'élaborer des stratégies permettant l'élimination des sous-clones réfractaires, pour stabiliser l'évolution d'une tumeur sans l'éliminer nécessairement.

6- Interactions cellules tumorales – microenvironnement et stratégies thérapeutiques

Traiter un cancer en ciblant son microenvironnement

Depuis quelques années, en raison de son impact sur le développement tumoral, le microenvironnement tumoral est pris en considération dans le traitement des cancers.

6.1- Cibler la néo-angiogenèse

L'angiogenèse est un facteur important de développement tumoral. Sa neutralisation est un des objectifs thérapeutiques des cancers.

- Un des facteurs proangiogéniques important lors de la progression tumorale est le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sa sécrétion par les cellules tumorales conduit à la formation de néo-vaisseaux sanguins véhiculant l'oxygène et les nutriments qui favorisent la croissance tumorale.

Les thérapies anti-angiogéniques dirigées contre le VEGF ou son récepteur, le VEGF-R, sont utilisées depuis plusieurs années avec des résultats probants dans le traitement de très nombreux cancers.

6.2- Cibler les checkpoints immunitaires [16].

- L'évasion tumorale et la résistance à l'immunosurveillance sont, depuis peu, intégrées parmi les caractéristiques principales des cellules cancéreuses. Ces événements sont sous le contrôle des cellules immunitaires du microenvironnement tumoral.
- L'activation des lymphocytes T par l'interaction TCR-peptide-MCH (1er signal) est régulée positivement par des co-stimulateurs (2ème signal) et inhibées par des co-inhibiteurs, parmi lesquels CTLA-4 et PD-1, qui constituent des points de contrôle de la réponse immunitaire et des cibles thérapeutiques.
- Les cellules cancéreuses, sous l'action en particulier de l'interféron γ produit par les lymphocytes T infiltrés dans la tumeur (TIL), synthétisent une protéine membranaire, PD-L1, ligand de PD-1, protéine membranaire exprimée par les lymphocytes T activés. L'interaction PD-1/PD-L1 provoque l'inactivation du système immunitaire et l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire.
- Les anticorps anti-points de contrôle immunitaires, qui ciblent CTLA4, PD1, ou PD-L1, provoquent la réactivation du système immunitaire adaptatif et augmentent l'infiltrat T,

TCD8+ en particulier, ce qui augmente l'immunité anti-tumorale. Ces thérapies ciblées, qui se sont avérées des armes thérapeutiques extrêmement performantes dans le traitement de très nombreux cancers, vont devenir incontournables.

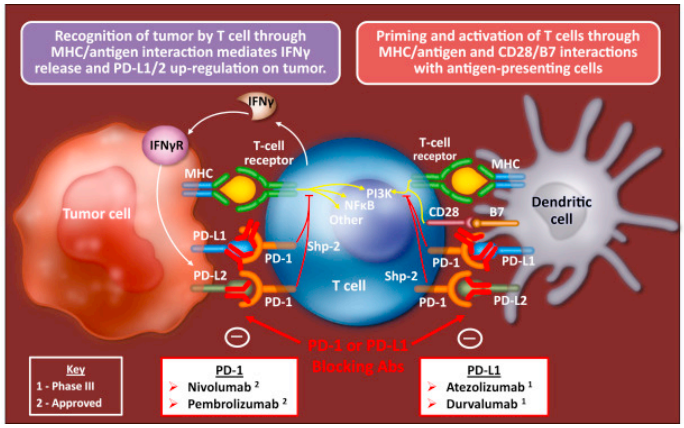

Figure 5. Réactivation du système immunitaire par des anticorps anti-checkpoints [16]

6.3- Cibler les anomalies épigénétiques - Thérapies épigénétiques

Contrairement aux causes génétiques du cancer qui affectent la séquence de l'ADN (de manière irréversible), les anomalies d'expression génique provoquées par les facteurs épigénétiques sont réversibles, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses de thérapies épigénétiques, comme les :

- Inhibiteurs des ADN méthyltransférases (DNMT)

Des molécules inhibitrices des méthyltransférases de l'ADN (DNMT), comme la 5-azacytidine, la 5-aza-2'-désoxycytidine et leurs analogues, sont utilisées dans le traitement de différents types de leucémies [17] ;

- Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)

Des inhibiteurs d'HDAC, qui appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques (acides gras à courte chaîne, comme le butyrate, acides hydroxamiques, comme la trichostatine A (TSA) et tétrapeptides cycliques, comme la trapoxine), sont utilisés dans le traitement des leucémies promyélocytaires aiguës résistantes au traitement par l'acide rétinoïque [18] ;

- ARN anti-sens et ARN interférence (siRNA)

La lutte contre la surexpression de protéines oncogéniques, par le biais d'ARNs anti-sens, ou d'ARNs interférents, qui inhibent la transcription ou la traduction des ARNm tumoraux ou qui provoquent leur dégradation, constitue un domaine de recherche extrêmement prometteur [19]

Les armes thérapeutiques de lutte contre le cancer sont nombreuses et variées. La pertinence est d'inventer des associations pour améliorer leur efficacité. Des approches combinées, ciblant de concert les cellules tumorales et leur microenvironnement, devraient se développer à l'avenir pour entraîner un bénéfice clinique important.

Trois freins s'opposent ou retardent la généralisation de cette démarche thérapeutique :

- La preuve de concept, qui nécessite pour sa validation des tests précliniques, suivis s'ils sont positifs, d'essais cliniques ;
- La toxicité globale, qui doit être acceptable ;
- Les coûts, qui doivent être supportables.

Conclusion

Longtemps considéré comme une maladie exclusivement génétique et cellulaire, le cancer est aujourd'hui appréhendé comme une maladie de système, dont l'issue dépend en grande partie de l'hétérogénéité tumorale et des interactions de la tumeur avec l'hôte, en particulier au sein du microenvironnement tumoral.

Ces interactions dynamiques et réciproques conduisent souvent au développement de l'angiogenèse tumorale et à la neutralisation du système immunitaire de surveillance, ce qui se traduit par une amplification de la croissance tumorale.

La maîtrise de cette évolution dynamique, en s'appuyant sur des biomarqueurs pronostiques et prédictifs pertinents, nécessite l'identification des cibles thérapeutiques aux différents stades de la maladie cancéreuse.

La pathologie cancéreuse peut alors être considérée comme une affection chronique évolutive, qui nécessite l'adaptation dynamique de la stratégie thérapeutique à la plasticité des cellules tumorales, marquée par des changements moléculaires, et de leur microenvironnement.

Références

1- Hanahan D. & Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–674

2- Bishop JM (1983). Cellular oncogenes and retroviruses. *Ann Rev Biochem* 52, 301-354

3- Cancer Gene Census. http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Centus

4- Cavenee WK, Dryla TP, Philips RA et al. (1983). Expression of recessive alleles by chromosomal mechanism in retinoblastoma. *Nature* 305, 779-784

5- Deltour S, Chopin V, Leprince D (2005). Modifications épigénétiques et cancer. *Médecine/Science* 21, 4

6- Jenuwein T, Allis CD. (2001). Translating the histone code. *Science* 293, 1074-80.

7- Mattick JS, Makunin IV (2006). Non-coding RNA. *Hum Mol Genet* 15, R17–R29

8- Baulande S, Criqui A, Duthieuw M (2014). Les microARN circulants, une nouvelle classe de biomarqueurs pour la médecine. *Médecine/sciences* 30, 289-96

9- Knudson AG (2001). two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1, 157-162

10- Kinzler KW & Volgenstein B (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87, 159-170

11- Tomasetti C, Li L, Vogelstein B (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 355 ; 6331 ; 1330-1334.

12- Fridman WH, Sautès-Fridman C (2014). Le microenvironnement tumoral : Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *Médecine/sciences* 30, 359-65

13- Fellouse FA (2014). Les exosomes des cellules stromales, bras armé de l'activation autocrine des cellules cancéreuses. *Médecine/Sciences* 30, 405-407

14- Gerlinger M *et al.* (2012). Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N. Engl. J. Med.* **366,** 883–892

15- Pantel K. & Alix-Panabières C. (2013). Real-time liquid biopsy in cancer patients: Fact or fiction ? *Cancer Res.* **73,** 6384–6388

16- Tsao AS *et al.* (2016). Scientific Advances in Lung Cancer 2015, *Journal of Thoracic Oncology* 11, 5, 613–638

17- Santini V, Kantarjian HM & Issa JP. (2001). Changes in DNA Methylation in Neoplasia: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Ann. Intern. Med.* 134, 573–586

18- Lemal R, Ravinet, A, Moluçon-Chabrot C, Bay JO & Guièze R (2011). Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. *Bull. Cancer* 867–878

19-. Schiffelers RM, Ansari A, Xu J, Zhou Q, Tang Q, Storm G, Molema G, Lu PY, Scaria PV, Woodle MC. (2004). Cancer siRNA therapy by tumor selective delivery with ligand-targeted sterically stabilized nanoparticle. *Nucleic Acids research*. 32(19):e149.