

cancers très fréquents est primordial car ils sont souvent détectés trop tard et présentent donc généralement un très mauvais pronostic », souligne Paul Hofman.

Des cellules cancéreuses hétérogènes et malléables

À force de caractériser les cellules cancéreuses et leurs altérations génétiques sous toutes leurs coutures, la recherche a confirmé ces dernières années un concept présent depuis longtemps en cancérologie : celui de l'hétérogénéité intratumorale. « *Les cellules d'une tumeur ne présentent pas toutes le même génome* », confirme

Olivier Delattre, directeur de recherche Inserm à l'institut Curie et lauréat du Grand prix Inserm 2022 pour son travail dans le domaine des cancers pédiatriques*. Finalement, rien de très surprenant. L'instabilité génétique étant de fait une des caractéristiques principales des cellules cancéreuses, lorsque ces dernières prolifèrent de manière anarchique, il paraît logique que de nouvelles mutations surgissent spontanément lors des multiples cycles successifs de réplication de l'ADN. Certaines de ces altérations génétiques confèrent un avantage aux cellules cancéreuses, d'autres non. « *Les mutations avantageuses sont sélectionnées et donnent alors naissance à différentes populations de sous-clones qui cohabitent au sein d'une tumeur* », poursuit le cancérologue. Ce phénomène est dénommé « évolution clonale » par analogie au processus darwinien d'évolution des espèces par sélection naturelle. Or, « *ces populations hétéro-*

gènes de cellules cancéreuses présentent in fine une sensibilité différente aux traitements comme les thérapies ciblées. » Ce qui explique en partie l'émergence de résistances. Les thérapies ciblées vont effectivement détruire les populations de cellules porteuses de la mutation ciblée mais celles exemptes de cette altération génétique particulière seront épargnées et pourront proliférer une fois débarrassées de leurs concurrentes.

La confirmation expérimentale de ce concept d'hétérogénéité intratumorale des cancers a notamment été

obtenue grâce à l'analyse sur « cellule unique ». Cette technique, qui associe l'optimisation des technologies de séquençage génétique de nouvelle génération avec les progrès réalisés dans le domaine de la microfluidique**,

permet en effet d'analyser rapidement plusieurs milliers de cellules tumorales individuellement. Il est alors possible de caractériser le patrimoine génétique de chacune d'entre elles mais aussi leur profil épigénétique. Car l'ADN ne fait pas tout. Les cellules s'adaptent notamment aux conditions environnantes en régulant l'expression de leurs gènes à travers un marquage biochimique sur leur ADN ou sur les protéines autour desquelles il s'enroule. Ce sont ces marques dites « épigénétiques » qui dictent quels gènes sont activés ou réprimés dans la cellule. En conséquence, « *deux cellules avec le même patrimoine génétique peuvent s'exprimer différemment, ce qui a un impact sur leurs propriétés et donc sur leur réponse aux traitements* », précise Olivier Delattre.

Au-delà de l'ADN, l'ARN

Cette capacité des cellules à modifier leur comportement via des phénomènes épigénétiques, appelée « plasticité cellulaire », contribue aussi à l'hétérogénéité intratumorale et *in fine* au développement de mécanismes de résistance. Outre l'ADN, les brins d'ARN, ces molécules qui servent notamment de support temporaire à l'information génétique dans la cellule pour la synthèse des protéines peuvent aussi



⬆ Les gliomes de bas grade sont des tumeurs cérébrales qui touchent principalement les jeunes adultes (ici, chez une patiente de 21 ans).

© H. Duffau/CHU de Montpellier

subir des modifications épigénétiques. « *L'ensemble de ces marques chimiques sur l'ARN, dénommé "épitranscriptome", représente un niveau supplémentaire de contrôle de l'expression génique mais ces marques sont, pour la plupart, "invisibles" aux technologies de séquençage habituelles* », déplore **Alexandre David**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier. Plus pour longtemps. Avec ses collaborateurs, le bioinformaticien Éric Rivals, directeur de recherche CNRS au Laboratoire d'informatique, de robotique et de microélectronique de Montpellier, et le biochimiste Christophe Hirtz, responsable de la plateforme de protéomique clinique du CHU de Montpellier, le biologiste a créé le consortium montpelliérain pluridisciplinaire SMART pour exploiter la chimie des ARN à des fins cliniques. Une première en Europe. En combinant intelligence artificielle et spectrométrie de masse, une technique de chimie analytique qui permet de détecter et d'identifier des molécules en fonction de leur masse, le trio de chercheurs montre qu'il est possible de quantifier des dizaines de marques épigénétiques sur les brins d'ARN des cellules cancéreuses et d'exploiter ces données en clinique.

Avec cette méthode innovante, ils ont ainsi été capables de déterminer avec une précision inégalée le stade clinique de 58 patients atteints de gliome, une tumeur du cerveau particulièrement dif-

❖ **Microfluidique.** Technologie qui permet de fabriquer des dispositifs sur puce manipulant de très petites quantités de liquide pour les analyser

Olivier Delattre : unité 830 Inserm/Institut Curie, Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité

Alexandre David : unité 1239 Inserm/Université de Rouen Normandie, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrinienne

*Lire le portrait d'Olivier Delattre : *Supplément ponctuel au n° 55 du magazine de l'Inserm*, décembre 2022, p.4-7

❖ S. Relier *et al.* *Anal. Chem.*, 23 août 2022 ; doi : 10.1021/acs.analchem.2c01526

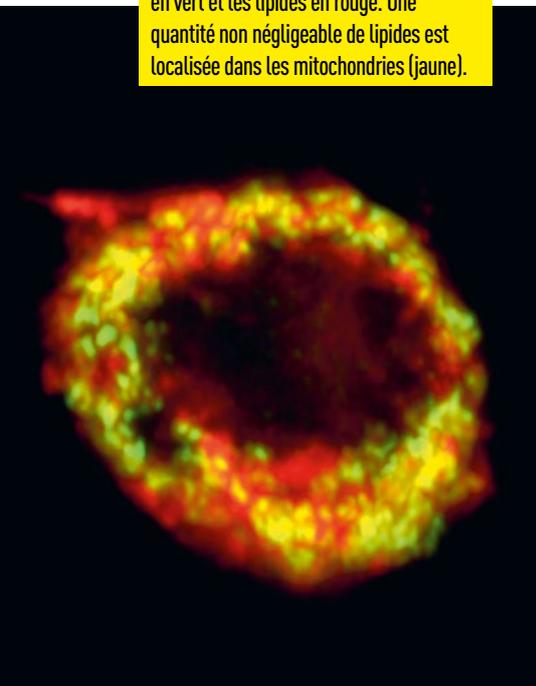
ficile à diagnostiquer. « *Ce travail répond à un besoin clinique concret et pourrait aboutir à un outil d'aide au diagnostic* », se réjouit Alexandre David. Un brevet a d'ailleurs été déposé dans ce sens. Cette preuve de concept fondée sur la signature épitranscriptomique de chaque tumeur analysée reste toutefois à valider sur de plus grandes cohortes et pour d'autres types de cancer. Des résultats préliminaires prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus dans le cancer du côlon et du sein. Mais au-delà de l'aide au diagnostic, l'étude de l'épitranscriptome peut aussi lever le voile sur de nouveaux processus moléculaires impliqués dans le développement tumoral. Ces chercheurs ont ainsi montré que la faible activité d'une enzyme impliquée dans le marquage épigénétique des ARN est associée à une plus grande agressivité des cellules tumorales dans le cancer du côlon.

L'énergie, nerf de la guerre

En plus des aspects génétiques et épigénétiques, les cellules cancéreuses ont d'autres tours dans leur sac pour s'adapter à leur environnement. Particulièrement gourmandes en énergie, elles sont notamment capables de modifier leur métabolisme

énergétique pour assouvir leurs besoins, en particulier leur croissance frénétique. Cette reprogrammation métabolique peut aussi leur permettre de développer des mécanismes de résistance. C'est notamment le cas dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), des cancers qui affectent les cellules souches de la moelle osseuse donnant naissance aux globules blancs et rouges ainsi qu'aux plaquettes sanguines. « *Les patients atteints par cette maladie répondent bien dans un premier temps aux traitements anticancéreux : des chimiothérapies intensives et certaines thérapies ciblées. Mais la plupart d'entre eux rechutent au bout de quelques mois de rémission*, indique **Jean-Emmanuel Sarry**, directeur de recherche Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse. Avec son équipe, il tente de percer les mécanismes adaptatifs de ce type de cancer agressif. « *Nos travaux ont mis en évidence, dans des modèles expérimentaux et lors d'études cliniques, un niveau d'activité exagéré des mitochondries dans les cellules cancéreuses qui résistent aux traitements et initient la rechute.* » Les mitochondries, ce sont ces structures intracellulaires qui couvrent les besoins en énergie des cellules. « *Cette forte activité mitochondriale est due à une adaptation métabolique mise en place par les cellules cancéreuses en réponse aux stress induits par les traitements. Cela leur permet notamment d'augmenter leur capacité énergétique afin de survivre aux interventions thérapeutiques* », avance le chercheur qui a récemment reçu le prix Guy-Lazorthes de l'Académie des sciences pour ces travaux collectifs et collaboratifs sur les LAM. Au-delà d'une meilleure compréhension des mécanismes d'adaptation des cellules cancéreuses dans les LAM, ces études laissent supposer que la sensibilité aux traitements des cellules résistantes pourrait être restaurée en limitant l'activité mitochondriale. « *Nous avons déposé plusieurs brevets sur des cibles moléculaires associées au métabolisme énergétique des cellules* », ajoute Jean-Emmanuel Sarry. D'autres cancers pourraient d'ailleurs

⬇️ Cellule leucémique humaine dans laquelle les mitochondries apparaissent en vert et les lipides en rouge. Une quantité non négligeable de lipides est localisée dans les mitochondries (jaune).



© Laetitia Ligat & Carine Joffre/CRC

Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm/CNRS/ Université Toulouse III - Paul-Sabatier

🔗 S. Relier *et al.* *Nat Commun.*, 19 mars 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-21758-4

🔗 T. Farge *et al.* *Cancer Discov.*, 5 juillet 2017 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-16-0441

🔗 C. Bosc *et al.* *Nat Cancer*, 11 novembre 2021 ; doi : 10.1038/s43018-021-00264-y

Du sucre pour espionner les cancers

Les cellules cancéreuses raffolent du sucre. Elles le consomment sans compter, notamment pour pouvoir se multiplier. Mais ce péché mignon les trahit. « *Il est possible de détecter par imagerie les cellules cancéreuses à travers leur consommation excessive de glucose*, confirme **Irène Buvat**, directrice du laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie à l'institut Curie et de l'équipe Inserm associée. Pour cela, il suffit d'injecter au patient du fluorodéoxyglucose ou FDG, une molécule de glucose qui contient un atome de fluor radioactif mais sans danger pour l'organisme. Cette molécule radioactive, appelée "radiotracer", va être capturée par les tissus qui consomment une grande quantité de glucose, et donc par les cellules cancéreuses. La détection du signal émis par les molécules de FDG permet alors de révéler tumeurs et métastases. » C'est le principe de la tomographie par émission de positons, ou TEP scan, une technique d'imagerie essentielle de nos jours en cancérologie.

Irène Buvat : unité 1148 Inserm/ Université Paris-Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle



© Irène Buvat/UTD

⬆️ TEP scan mettant en évidence l'accumulation de fluorodéoxyglucose (FDG) dans les cellules cancéreuses situées dans les régions de la cage thoracique et des poumons.