

Cancer : le rôle clé d'un gène est révélé

RECHERCHE En invalidant Twist1, on réduit radicalement la formation de tumeurs

- ▶ L'activité du gène Twist1 pourrait expliquer certaines récurrences.
- ▶ De nouveaux médicaments en perspective.

Des chercheurs de l'ULB dévoilent dans la revue de référence *Cell Stem Cell* le rôle d'un gène qui pilote un nouveau mécanisme moléculaire expliquant la création de certains cancers de la peau, mais aussi la vitesse de leur progression. Les chercheurs ont étudié le carcinome spinocellulaire, le deuxième cancer de la peau le plus fréquent puisqu'il affecte plus d'un demi-million de patients par an.

L'équipe, menée par le professeur Cédric Blanpain, de l'Institut interdisciplinaire en recherche humaine et moléculaire (IRIBHM) de l'ULB, dévoile le rôle du gène baptisé « Twist1 » au sein de cellules-souches cancéreuses, décrites dans de nombreux cancers comme à la base de la croissance tumorale et dont l'activité pourrait expliquer la résistance au traitement et notamment la récurrence de certains cancers après thérapie.

Les chercheurs ont utilisé des modèles de souris génétiquement modifiées pour comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels Twist1 contrôle l'initiation et la progression des cancers de la peau. Contrairement à ce qui était admis jusqu'alors, ce fameux facteur de transcription, qui n'est pas exprimé dans les



Cédric Blanpain : « Il y a aussi des médicaments déjà existants contre ce gène qui pourraient connaître un développement clinique rapide. » © SYLVAIN PIRAUX.

cellules de la peau, n'est pas présent qu'aux stades ultimes de la tumeur, mais dès les stades précoces des cancers cutanés. Ils ont démontré qu'invalider Twist1 réduit radicalement la formation de tumeurs de la peau, démontrant son importance dans les stades initiaux de la formation de la tumeur.

« Ce fut une surprise de constater que Twist1 jouait un rôle au stade si précoce dans la formation des tumeurs », commente le Dr Benjamin Beck, coauteur de l'étude. Des niveaux faibles de Twist1 sont requis pour l'initiation tumorale tandis que des niveaux plus élevés sont

nécessaires à la progression tumorale. Ces chercheurs ont aussi découvert que Twist1 est essentiel à la maintenance des tumeurs et à la régulation des fonctions des cellules souches cancéreuses. Enfin, ils ont pu démontrer que ces différentes fonctions de Twist1 sont régulées par différents mécanismes moléculaires.

« Vu le grand nombre de cancers exprimant Twist1, ces différents mécanismes régulés par ce gène sont susceptibles d'être utilisés dans d'autres types de cancers », commente le professeur Cédric Blanpain. ■

FRÉDÉRIC SOUMOIS

ENTRETIEN

« Une cible intéressante pour des médicaments »

Le professeur Cédric Blanpain est investigateur Welbio au sein de l'Institut interdisciplinaire en recherche humaine et moléculaire (IRIBHM) de l'ULB.

On pensait le gène Twist1 présent uniquement présent dans des cancers déjà très actifs et installés...

On pensait que ce gène était actif dans les stades tardifs de la cancérisation, stimulant le passage entre le stade épithélial et le stade de mésenchyme, c'est-à-dire un stade où les cellules ne sont plus liées entre elles mais sont capables de migration et d'invasion. Et donc, à terme, à la formation de métastases. La surprise de notre étude est que ce gène est déjà en fait présent dans les stades initiaux de la tumorigénèse, et est essentiel pour la formation des tumeurs. Cela permet de mieux cerner le portrait qu'on peut avoir de ce gène clé dans la cancérisation, régulant à la fois l'initiation des cancers, la progression maligne et la formation de métastases.

Pourquoi est-ce important ?

Parce que vu le caractère essentiel de ce gène dans la formation et la maintenance des tumeurs, Twist1 est une cible intéressante pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Twist1 est un facteur de transcription, c'est dire qu'il fonc-

tionne en régulant l'expression d'autres gènes. Jusqu'à présent, il s'est avéré qu'il était difficile de fabriquer des médicaments contre les facteurs de transcription. Nous avons donc identifié les gènes régulés par Twist1 qui pourraient être responsables des propriétés importantes de Twist1 dans la cancérisation et qui pourraient devenir de nouvelles cibles thérapeutiques plus facilement atteignables.

En comprenant mieux ce mécanisme, quel est l'espoir d'en déduire un traitement ?

Une meilleure compréhension des différents mécanismes régulés par Twist1 permet de définir l'ensemble des gènes régulés par Twist1 pour accomplir ces différentes fonctions. Nous pouvons donc maintenant imaginer bloquer la fonction de Twist1 sur le renouvellement des cellules cancéreuses indépendamment de sa capacité à réguler les métastases. L'espoir serait de pouvoir agir sélectivement selon l'indication. Parmi ces cibles, il y a des nouvelles cibles pour lesquelles il faudrait une dizaine d'années pour les amener au lit du malade, mais il y a aussi des molécules contre lesquelles l'industrie pharmaceutique a déjà développé des médicaments et pour lesquelles on pourrait imaginer que, si elles sont efficaces, un développement clinique sera plus rapide.

FR.SO