

La cause d'un cancer de la peau enfin dévoilée

SANTÉ Des chercheurs de l'ULB décryptent le gène Sox2

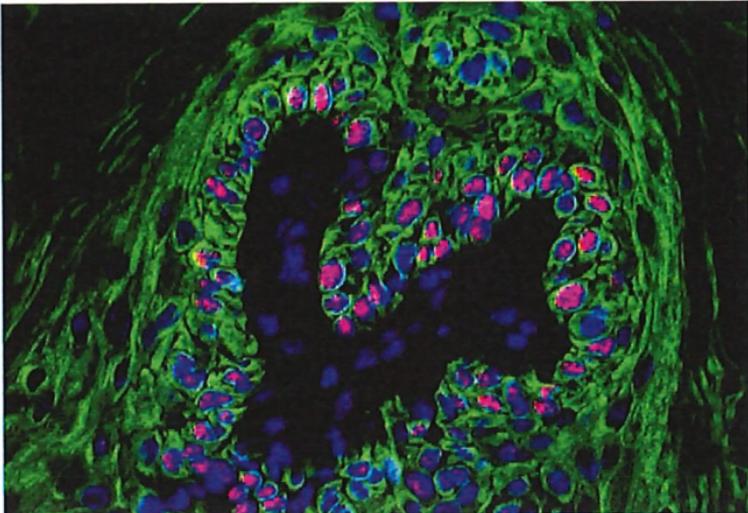
- ▶ Bloquer ce gène réduit fortement la formation de tumeurs de la peau.
- ▶ Des anticorps pourront être fabriqués.

Des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles découvrent les mécanismes moléculaires qui allument le début de tumeurs dans le cancer de la peau et le rôle que jouent les fameuses « cellules souches cancéreuses » dans ce développement, ouvrant la voie à de nouvelles thérapeutiques. Le carcinome spino-cellulaire de la peau est le deuxième cancer de la peau le plus fréquent, avec plus d'un demi-million de nouveaux patients chaque année. Les cellules-souches cancéreuses constituent une population de cellules cancéreuses à la base de la croissance tumorale. C'est leur particularité qui leur permet de résister au traitement et explique la récurrence de certains cancers après une thérapie.

Jusqu'à présent, les mécanismes qui l'expliquent restaient mal compris. Mais aujourd'hui, un pan du voile tombe : les chercheurs, menés par Cédric Blanpain, professeur et investigateur du Welbio, ont identifié le facteur de transcription Sox2 comme responsable majeur de ce mécanisme.

Dans cette étude, publiée dans la prestigieuse revue *Nature*, Soufiane Boumahdi et ses collègues ont utilisé des modèles de souris génétiquement modifiées pour disséquer le rôle et les mécanismes moléculaires par lesquels Sox2 contrôle l'initiation tumorale et les cellules-souches cancéreuses dans les tumeurs de la peau. Ils montrent ainsi que Sox2 est absent de l'épiderme sain, mais commence à être exprimé dès les premiers stades des cancers cutanés, aussi bien chez la souris que chez l'homme. Avec le laboratoire d'épigénétique et du cancer, ils ont montré que Sox2 était régulé d'une manière épigénétique. Ils ont démontré que bloquer Sox2 réduit fortement la formation de tumeurs de la peau.

En utilisant des constructions génétiques permettant d'isoler les cellules tumorales exprimant Sox2, Soufiane Boumahdi et ses collègues ont pu montrer que Sox2 marque une population de cellules-souches cancéreuses ayant une plus grande capacité à reformer des tumeurs après transplantation. L'ablation génétique des cellules cancéreuses Sox2 positives aboutit en une ré-



Le facteur de transcription Sox2, ici identifié en violet, « s'allume » dès les premières phases du développement de la tumeur. Il est identifié comme responsable majeur de ce mécanisme. © NATURE

gression rapide des tumeurs. Cela démontre, pour la première fois, que Sox2 marque une population de cellules qui jouent un rôle primordial dans le maintien tumoral au sein de leur environnement naturel. « C'était vraiment incroyable de constater la rapidité avec laquelle les tumeurs régressaient, voire disparaissaient », commente Boumahdi.

Les chercheurs ont découvert de nouveaux bio-marqueurs de cellules-souches cancéreuses, exprimés par les cellules Sox2+, qui pourraient être utilisés dans le futur pour définir de nouveaux

marqueurs prédictifs dans différents cancers ou pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour éliminer les cellules-souches cancéreuses. Ils ont également découvert un nouveau réseau de gènes régulés par Sox2 qui contrôle de multiples fonctions essentielles. ■

Fr.50

Blanpain « Envisager un vaccin »

ENTRETIEN

Le professeur Cédric Blanpain dirige une équipe de l'Institut interdisciplinaire en recherche humaine et moléculaire de l'ULB.



Le facteur Sox2 serait-il donc une clé majeure du cancer ?

Il semble en effet qu'on ait mis la main sur un acteur majeur de la croissance des cancers, et pas seulement cutanés. Il y a cinq ans, nous avons découvert une sous-population de cellules qui montraient une capacité augmentée à produire des tumeurs. En les analysant au niveau moléculaire, nous avons trouvé une série de gènes, dont le fameux Sox2. Depuis, d'autres recherches ont confirmé que ce gène était exprimé dans une série de cancers. Nous montrons aujourd'hui qu'il s'exprime à des stades très précoces de la maladie. Mais toutes les cellules n'expriment pas Sox2.

Et notre expérience a montré que quand on pouvait ne pas l'exprimer, c'était du noir et blanc : sans Sox2, la cellule ne peut former un cancer.

Vous êtes arrivés à bloquer ce gène sur des souris. Peut-on le faire chez l'homme ?

On ne peut évidemment pas créer des humains qui en soient dépourvus. Mais la protéine que ce gène exprime peut être reconnue par des anticorps. Grâce aux marqueurs moléculaires que nous avons mis au point, on peut parfaitement imaginer que l'on pourra sélectionner des anticorps qui, dans la cellule humaine, bloqueront l'expression épigénétique de Sox2. Sox2 restera dans la cellule humaine, mais sera paralysé.

Peut-on imaginer se servir de sa présence comme dépistage ? Comme on dépiste le cancer du sein ou de la prostate ? C'est peu envisageable puisqu'il reste non muté. Mais nous pen-

sons que le compter pourra permettre de distinguer entre les différentes intensités de carcinome spino-cellulaire. On pourra dire à un stade très précoce qu'on est face à un cancer très puissant qu'il faut traiter avec une combinaison de chirurgie, de chimio ou de radiothérapie ou si, au contraire, la chirurgie et de la surveillance intense peuvent suffire. Sox2 est aussi très impliqué dans des cancers très agressifs de la gorge et de l'œsophage. C'est pourquoi nous pensons que les outils développés maintenant pourront aussi être utilisés pour ces cancers. Une équipe américaine vient de trouver des résultats comparables pour les cancers du cerveau. Nous espérons pouvoir développer des vaccins actifs contre la protéine Sox2 et nous allons essayer de convaincre une firme comme GSK de le faire sur base de nos découvertes. C'est très prometteur et très encourageant pour un proche avenir. ■

Propos recueillis par
FRÉDÉRIC SOUMOIS