

Des mutations dans FAT1 contribuent à la formation des métastases

CANCÉROLOGIE Une équipe de l'ULB a découvert que les mutations de FAT1, un des gènes les plus fréquemment mutés dans le cancer, favorisent les caractéristiques invasives, les métastases et la résistance des tumeurs à certains traitements couramment employés. Cette avancée est considérée comme très importante dans la lutte contre le cancer.

Pour le Pr Cédric Blanpain (Université Libre de Bruxelles - ULB), l'année 2020 s'est terminée en fanfare. Tout juste auréolé du célèbre Prix Francqui, il a vu les derniers résultats des travaux menés par son équipe être publiés dans la prestigieuse revue *Nature*.

Fruits d'une collaboration entre différents groupes de recherche et départements cliniques belges, français et espagnols, ces résultats sont robustes et ils ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques chez les patients atteints de cancers présentant des mutations dans le gène FAT1.

Comprendre le rôle des mutations de FAT1

« Le gène *FAT1*, dont le nom 'gras 1' s'explique par son gigantisme, apparaît comme l'un des gènes les plus fréquemment mutés dans un large éventail de cancers humains, en particulier dans le carcinome spino-cellulaire, mais aussi les cancers du poumon, de la tête et cou et de la cavité buccale », explique Ievgenia Pastushenko, dermatologue aux Cliniques de l'Europe, qui a rejoint le laboratoire du Pr Blanpain il y a environ quatre ans d'ici et qui est la première auteure de cette étude. Malgré la haute fréquence des mutations de FAT1, son rôle dans le cancer restait mal compris.

Un mécanisme démonté pas à pas

L'objectif de cette nouvelle étude était donc de comprendre le rôle précis des mutations de FAT1 dans le cancer. Il a été largement atteint comme le précise Ievgenia Pastushenko. « Nous avons d'abord constaté que les mutations de FAT1 favorisent la transition épithéliale mésenchymateuse ou EMT, un processus par lequel les cellules de l'épiderme se détachent de leurs cellules voisines et acquièrent des

propriétés migratoires des cellules mésenchymateuses. L'EMT est importante pour initier la cascade métastatique permettant aux cellules cancéreuses de quitter la tumeur primaire. Située sur la membrane des cellules, la protéine FAT1 aide à maintenir les cellules épithéliales attachées les unes



Le Pr Cédric Blanpain lors de la remise du Prix Francqui, le 16 décembre 2020.

aux autres et à préserver la structure organisée du tissu épithélial. Lorsqu'une mutation de FAT1 se produit, cette fonction est perdue et les cellules tumorales subissent une EMT. »

« Fait intéressant, nous avons aussi remarqué que les mutations de FAT1 non seulement favorisent l'EMT, mais induisent et stabilisent un état cellulaire très spécifique, l'EMT hybride ou partiel, caractérisé par la co-expression des gènes épithéliaux et mésenchymateux dans les cellules tumorales. Nous avons démontré que cet état EMT hybride survient après la perte de fonction de FAT1

favorise les métastases et est associé à de mauvais résultats cliniques chez les patients cancéreux. »

EGFR, SRC et CAMK2

Ce n'est pas tout. En utilisant différentes approches moléculaires - divers modèles de souris transgéniques, échantillons de tumeurs humaines et plusieurs technologies de pointe telles que CRISPR-Cas9 -, les scientifiques ont réussi à déchiffrer les mécanismes moléculaires précis par lesquels les mutations FAT1 favorisent l'état EMT hybride. « L'identification des mécanismes qui favorisent cet état tumoral hautement métastatique nous a permis de mettre en évidence le fait que les

Ces inhibiteurs leur font perdre leur capacité d'invasivité. » « Enfin, nous avons identifié un nouvel acteur moléculaire, mal étudié dans le cancer, la Calcium Calmodulin-Dependant Protein Kinase II (CAMK2), et pour lequel il n'existe pas d'inhibiteurs efficaces et spécifiques disponibles. CAMK2 joue un rôle central dans la promotion du phénotype hybride EMT et des métastases dans les cellules mutées FAT1. »

De nouvelles voies thérapeutiques

S'ils sont confirmés par des études cliniques, ces résultats auront des implications immédiates et majeures pour le traitement personnalisé des patients atteints de cancers présentant des mutations dans FAT1. Ievgenia Pastushenko en est persuadée. « Nos résultats sont tellement importants que nous n'avons pas

Les mutations de FAT1 favorisent la transition épithéliale mésenchymateuse ou EMT, un processus par lequel les cellules de l'épiderme se détachent de leurs cellules voisines et acquièrent des propriétés migratoires des cellules mésenchymateuses.

hésité à déposer un brevet qui spécifie la méthode de prédiction de la sensibilité et de la résistance à la thérapie basée sur la présence de mutations dans FAT1, en particulier la résistance des tumeurs mutées FAT1 aux inhibiteurs de l'EGFR et la sensibilité aux inhibiteurs de la kinase SRC. Ces derniers pourraient avantageusement être utilisés pour lutter contre d'autres cancers que celui du sang. A cet égard, nous allons essayer de nouer des partenariats avec des fabricants d'inhibiteurs de SRC afin d'élargir nos études précliniques et de tester la réponse des tumeurs mutées FAT1 à de tels inhibiteurs dans un large répertoire de types de cancers. Si la réponse s'avère positive, nous nous embarquerons alors directement dans un essai clinique avec de vrais patients. » « A plus long terme, nous envisageons le développement d'inhibiteurs de CAMK2 que nous pourrions aussi utiliser pour traiter des patients cancéreux », conclut la jeune chercheuse qui se dit ravie d'être impliquée dans ces diverses pistes de recherches.

Luc Rudant

>> *Nature*, 16 décembre 2020, doi: 10.1038/s41586-020-03046-1