

L'instabilité génomique, moteur de l'oncogenèse

Jacques Robert, INSERM Unité 1218, Université de Bordeaux

j.robert@bordeaux.unicancer.fr

Les progrès considérables de la génomique permettent aujourd'hui de se faire une excellente idée de ce que sont les cancers : des collections de cellules proliférantes dotées de propriétés originales par rapport à celles des cellules environnantes ; la célèbre recension de Hanahan et Weinberg [1, 2] résume bien l'ensemble de ces propriétés. Nous disposons, grâce à la découverte des oncogènes en 1975 et aux travaux qui ont suivi, d'un paradigme tout à fait opérationnel : les cancers sont des maladies des gènes cellulaires ; leurs propriétés sont héréditaires (transmises d'une cellule-mère à ses cellules-filles) car elles sont portées par des mutations du programme génétique ; elles affectent oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs et assurent ainsi le maintien, au travers des générations, des capacités de prolifération et de dissémination qui caractérisent les cellules cancéreuses. En outre, des anomalies des programmes de contrôle de la transcription sont constantes dans les cellules cancéreuses, portées par diverses altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, acétylation et méthylation des histones, remodelage de la chromatine). Cette solide connaissance de ce que *sont* les cancers ne répond pourtant pas à la question primordiale de savoir comment *naissent* les cancers.

Dès 1999, le groupe de Weinberg avait toutefois pensé « créer » des cellules cancéreuses en provoquant dans une cellule normale la réactivation de la télomérase, l'activation du gène *KRAS* et la perte de la fonction de la protéine RB [3]. Mais il s'agissait là d'une manipulation génétique extérieure, non de l'acquisition « spontanée » ou induite par un agent cancérigène des caractères qui font d'une cellule normale une cellule cancéreuse. Nous savons que des mutations du promoteur du gène *TERT*, du codon 12 du gène *KRAS* et de codons divers du gène *RB1* sont bien détectées dans les cancers, mais comment sont-elles survenues ? Comment une même cellule peut-elle ainsi abriter trois mutations distinctes, chacune n'ayant qu'une probabilité faible de survenir de façon aléatoire ? Si on estime de façon très large le taux de mutations à 10^{-6} , ces trois événements indépendants surviendraient dans la même cellule avec un taux de 10^{-18} : autant dire que la probabilité de voir survenir un cancer au cours d'une vie humaine serait extrêmement faible. Il est nécessaire d'envisager des phénomènes coopératifs entre les diverses mutations pour expliquer la survenue des cancers.

Il faut envisager un mécanisme assurant ainsi la survenue de mutations multiples dans une même cellule. Ce mécanisme, nous le connaissons bien : il s'agit de l'instabilité génomique. La perte de mécanismes de détection et de réparation des lésions de l'ADN constitue certainement le mécanisme originel de l'oncogenèse. Il est certes difficile de prouver que cette propriété est bien à la base de l'oncogenèse, mais de nombreux arguments plaident en faveur du fait qu'il s'agit là du *primum movens* qui permet d'acquérir les altérations ultérieures. L'instabilité génomique n'est pas un simple mécanisme d'oncogenèse parmi d'autres, c'est le moteur de l'oncogenèse ; sans les mutations et les autres altérations génomiques et épigénomiques, la cellule cancéreuse ne pourrait trouver les moyens de survivre, de proliférer, de se disséminer. La plupart des mutations oncogéniques surviennent secondairement à l'acquisition d'un phénotype mutateur, sous l'effet de l'instabilité génomique qui permet à la cellule d'accumuler ces mutations en un temps record, et à son environnement de les sélectionner, tout comme les mutations d'apparition infiniment plus lente ont pu être sélectionnées au cours de l'évolution des êtres vivants. L'oncogenèse résume ainsi en quelques années un processus de variation – sélection qui

s'est étendu pour la vie sur des dizaines de millions d'années. Et ce qui permet cela, c'est l'instabilité génomique.

Mais alors, comment expliquer la survenue de cette instabilité génomique ? Là encore, nous avons des réponses qui entrent parfaitement dans le paradigme explicatif dont nous disposons. La mise en jeu de cette propriété cruciale des cellules cancéreuses se fait certainement selon de multiples mécanismes. Des mécanismes génomiques, d'abord : on connaît bien les mutations des gènes codant les polymérases de la réplication, les ADN-polymérases δ et ϵ (gènes *POLD1* et *POLE*). Outre leur activité d'ADN-polymérase, elles possèdent une activité 3' \rightarrow 5' exonucléasique qui détecte et enlève les nucléotides incorporés de façon erronée lors de la biosynthèse, exerçant ainsi une fonction de relecture (*editing*), suivie de la reprise de l'activité ADN-polymérase permettant de corriger la séquence. Certaines mutations des gènes *POLD1* et *POLE* leur font perdre cette fonction d'édition et sont oncogéniques ; elles se rencontrent dans divers types de cancers [4]. Ces mutations primordiales sont associées à un phénotype hypermutateur (plus de 10 mutations non synonymes par mégabase), et même pour certaines à un phénotype ultramutateur (plus de 100 mutations par mégabase). Certes, la majeure partie de ces mutations secondaires affectent des gènes n'ayant aucun rôle *driver* de l'oncogenèse, (mutations *passenger*), mais certaines peuvent affecter des « gènes maîtres » des cancers.

Toutefois, les erreurs réplcatives liées à des mutations originelles des gènes *POLE* ou *POLD1* n'expliquent l'oncogenèse que dans un nombre restreint de cancers. Des mutations de gènes impliqués dans le *mismatch repair* (MMR) peuvent également être à l'origine de ces phénotypes mutateurs. On sait que les protéines MLH1 et MSH2 sont le plus souvent en cause dans l'instabilité génomique liée au déficit du mécanisme MMR ; les protéines MSH3, MSH6, PMS1 et PMS2 le sont beaucoup moins souvent, sinon exceptionnellement. Les gènes codant ces protéines sont des gènes suppresseurs de tumeurs : mutations faux-sens et non-sens, délétions ou insertions faisant perdre le cadre de lecture, mutations de sites d'épissage, délétions du gène ou du bras chromosomique qui le porte, se rencontrent dans des proportions non négligeables de nombreux types de cancers [5]. Le phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI) qui en résulte affecte en particulier les cancers du côlon et de l'endomètre survenant dans le cadre de prédispositions héréditaires. Environ 5 % de ces cancers présentent de telles altérations génomiques, qui expliquent la survenue secondaire de multiples mutations pouvant affecter les « gènes de cancer », oncogènes ou suppresseurs de tumeurs.

Outre les altérations génomiques, des altérations que nous qualifierons d'« épigénomiques » peuvent être à l'origine de la perte de la fonction de *mismatch repair* et, partant, à l'origine de l'instabilité génomique. Le niveau d'expression des gènes *MLH1* et *MSH2* est en particulier régulé par la méthylation des îlots CpG de leurs promoteurs respectifs. C'est plutôt dans les cancers sporadiques de ces mêmes organes (côlon, endomètre, pour ne citer qu'eux) que l'on rencontre de telles altérations épigénomiques à l'origine du phénotype hypermutateur. L'altération primordiale de la cellule devenant cancéreuse serait ainsi une simple altération de l'expression de certains gènes normaux, liée à la méthylation de leur promoteur au niveau d'îlots CpG. Comme cette méthylation est transmise de la cellule mère aux cellules filles grâce à l'ADN-méthyltransférase « de maintenance », DNMT1, on peut imaginer la formation de clones de cellules non encore cancéreuses, mais pouvant donner libre cours à la survenue d'erreurs lorsqu'elles subissent, comme toutes les cellules, des lésions de type mésappariement qui ne peuvent être réparées que difficilement en raison de la faible expression des gènes de réparation et qui favoriseront l'apparition de mutations *driver* dans leur génome.

Enfin, à côté des altérations primordiales aux niveau génomique (mutations) et épigénomique (transcription), l'instabilité génomique peut succéder à des altérations fonctionnelles,

transitoires au départ, mais pouvant avoir des conséquences définitives à l'origine de l'oncogenèse. Il s'agit de la survenue d'un stress répliatif qui peut se définir comme la survenue d'obstacles, endogènes ou exogènes, au cours de la progression des fourches de réplication : par exemple, la déplétion des nucléotides nécessaires aux ADN-polymérase, l'incorporation accidentelle de ribonucléotides au lieu de désoxyribonucléotides, les collisions liées à la multiplicité des origines de réplication, la formation accidentelle d'hybrides ADN-ARN, la présence de régions génomiques fragiles, etc. [6]. En outre, la machinerie de la transcription constitue un obstacle « normal » de la progression des fourches de réplication, et il a été observé que l'inhibition de la transcription pouvait réduire considérablement le stress répliatif. Certains auteurs affirment que le stress répliatif ne peut survenir dans des cellules normales. Certes, dans la cellule cancéreuse ayant déjà subi des mutations oncogéniques, la stimulation incontrôlée de la multiplication cellulaire peut entraîner le télescopage des fourches de réplication ou le découplage de l'intervention des hélicases et de l'ADN-polymérase ; ce stress répliatif des cellules déjà transformées (*oncogene-induced replication stress*) a été très étudié, mais il apparaît plus comme une conséquence que comme une cause de l'oncogenèse, ou alors comme un mécanisme favorisant la progression des cancers.

En conclusion, il apparaît que l'instabilité génomique est le principal moteur de l'oncogenèse et de la progression des cancers. Loin d'être un mécanisme parmi d'autres (autosuffisance en facteurs de croissance, perte du contrôle du cycle cellulaire, shift métabolique vers la glycolyse aérobie, perte des capacités apoptotiques, etc.), elle constitue un mécanisme primordial permettant aux autres mécanismes de se mettre en place. Alors que tous les cancers ne présentent pas les altérations diverses mentionnées ci-dessus, ils présentent tous une accumulation de mutations (d'autant plus importante que le cancer a progressé) dont la genèse est à rechercher au niveau de la perte de l'homéostasie du génome.

Références :

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
3. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-8.
4. Park VS, Pursell ZF. POLE proofreading defects: Contributions to mutagenesis and cancer. *DNA Repair* 2019; 76: 50-9.
5. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 45-62.
6. Gaillard H, García-Muse T, Aguilera A. Replication stress and cancer. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 276-89.