

Biomarqueurs épigénomiques d'agressivité tumorale : métastases et réponse aux traitements

Akpéli Nordor

Paris

A l'instar des cellules cancéreuses lors du développement d'une tumeur, les cellules de placenta doivent envahir les tissus de leur hôte, échapper à son système immunitaire et accéder à son système sanguin pour établir une grossesse normale.

Ainsi l'étude des circuits moléculaires impliqués dans le développement du placenta pourrait-elle permettre de mieux comprendre celui des tumeurs. Elle peut également permettre la mise au point d'approches thérapeutiques et de tests biologiques innovants aussi bien en oncologie qu'en gynécologie-obstétrique. Par exemple, des programmes de recherche portant sur les facteurs de croissance angiogéniques (les *vascular endothelial growth factors*, le *placental growth factor*, etc.) ont abouti aux développements cliniques de thérapies antiangiogéniques anti-cancers et de tests de dépistage de la prééclampsie.

De nombreux travaux ont mené à l'identification de divers mécanismes impliqués dans la régulation des circuits moléculaires des cellules cancéreuses au cours de leur transformation. Parmi d'autres caractéristiques épigénétiques, la méthylation de l'ADN des cellules cancéreuses présente des altérations caractéristiques : l'ADN de ces cellules est globalement hypométhylé et localement hyperméthylé.

Nous avons fait l'hypothèse que la méthylation de l'ADN du placenta au cours de son développement devait subir des modifications similaires à celles observées dans les tumeurs au cours de leur développement. En procédant à la première comparaison directe et pangénome de la méthylation de l'ADN au cours de la placentogenèse et de la cancérogenèse, nous avons identifié au sein du placenta des motifs de régulation universels au cours du développement des tumeurs solides. Ces motifs de régulation pourraient correspondre à des marques de reprogrammation des tumeurs leur permettant d'exploiter des circuits moléculaires du placenta afin de se développer, propager et résister aux traitements anticancer.

Ces travaux, largement basés sur des méthodes bio-informatiques avancées, pourraient à moyen terme permettre le développement d'approches innovantes pour lutter contre les échappements thérapeutiques en oncologie.

Epigenomic biomarkers of tumor aggressiveness: metastasis and drug response

Akpéli Nordor

Paris

Like cancer cells during tumor development, placental cells need to invade their host's tissues, escape its immune system and access its blood supply system in order to establish pregnancy.

Thus, studying the molecular circuits involved in the development of the placenta might provide insights into cancer. Moreover, such studies can lead to the development of innovative therapeutic approaches and lab tests in oncology as well as in gynecology and obstetrics. For example, research programs on angiogenic growth factors (vascular endothelial growth factors, placental growth factor, etc.) have led to the development of anti-angiogenic anti-cancer therapies and screening tests for preeclampsia.

Numerous epigenetic studies have led to the identification of diverse mechanisms involved in the regulation of the molecular circuits of cancer cells during their transformation. Among other epigenetic characteristics, the DNA methylation of these cells displays characteristic alterations: their DNA is globally hypomethylated and locally hypermethylated.

We hypothesized that DNA methylation of the placenta during its development might undergo modifications similar to those observed in tumors during their development. Conducting the first direct and genome-wide comparison of DNA methylation during placentogenesis and cancerogenesis, we identified in the placenta patterns of regulation previously described in solid tumors. These patterns of regulation may be reprogramming marks allowing tumors to use molecular circuits of the placenta in order to develop, spread and resist anti-cancer drugs.

This work, largely based on advanced bioinformatic methods, may allow the development of innovative approaches to the management of drug resistance in oncology.