

# MÉLANOME

## Mieux comprendre pour mieux traiter

L'été arrive, avec le soleil... mais gare à ses rayons UV, qui peuvent entraîner des cancers de la peau. Très difficile à soigner, le mélanome résiste encore à l'arsenal thérapeutique habituel. Qu'avons-nous découvert récemment sur ce cancer ? Quels sont les derniers traitements à l'étude ?

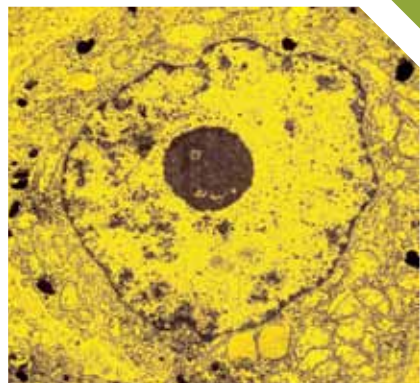
### Téломérase reverse transcriptase

est une enzyme qui permet de conserver la longueur des télomères à chaque extrémité des chromosomes lors de la réplication de l'ADN et la division cellulaire.

Tumeur maligne des mélanocytes, le mélanome est un des cancers dont la fréquence augmente le plus dans le monde : le nombre de cas double tous les 10 ans. En France, chaque année, 4 000 à 5 000 cas sont découverts et 1 000 personnes en meurent. Contrairement aux idées reçues, la majorité des cas survient sur une peau saine, et moins d'un quart sur un *naevus* préexistant, c'est-à-dire un grain de beauté. La meilleure prévention tient en quelques principes simples : ne pas s'exposer entre 12 et 16 heures, surtout pour les enfants, s'enduire de crème solaire à fort indice protecteur, fuir les cabines UV et consulter un spécialiste à la moindre lésion suspecte.

### Mélanocyte, la cellule du paradoxe

Cellule qui pigmente la peau, le mélanocyte protège l'organisme des rayons UV, pour permettre à la couche supérieure de l'épiderme de bronzer. Mais quand la machine s'enraye, il est capable de donner un des cancers les plus redoutables. Selon Sophie Tartare-Deckert, « comme son rôle est de répondre au rayonnement UV, cette cellule a établi toute une machinerie pour lutter contre ces agressions et donc pour réparer l'ADN. Ce qui explique en partie son étonnante résistance au traitement lorsqu'elle devient maligne. »



● Mélanocyte

© SPL/PHANIE



Actuellement, le traitement standard du mélanome repose sur la chirurgie par ablation. Mais dans certains cas, la tumeur devient métastatique et nécessite une chimiothérapie. Malheureusement, ce traitement n'est pas toujours efficace et de nombreux chercheurs tentent de comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie et les raisons de ces résistances.

### Une protéine essentielle

« Nous nous intéressons d'abord aux facteurs de transcription qui régulent les gènes responsables de la prolifération et de l'invasion des cellules tumorales, explique Irwin Davidson, chercheur à l'IGBMC (☛) de Strasbourg, en particulier le facteur de transcription MTF (microphthalmia-associated transcription factor). On observe en effet deux types de cellules dans les tumeurs de mélanome : d'un côté celles qui ont la capacité de proliférer mais qui ne sont ni motiles, ni invasives, et de l'autre, leur parfait contraire, celles qui sont agressives, motiles mais qui ne prolifèrent que très lentement. En les étudiant, on a constaté que les premières expriment fortement MTF, tandis que les autres ne le font quasiment pas. Le facteur de transcription a ainsi été soupçonné d'être impliqué dans le passage des cellules cancéreuses d'un état à l'autre. » Pourtant, MTF est essentiel dans la vie des mélanocytes. Responsable de leur différenciation, il joue aussi un rôle clé dans la régulation de la synthèse de mélanine. Ainsi, une cellule normale exprimant fortement MTF sera particulièrement pigmentée. En revanche, on ne connaît pas encore les



© PHOTOLIA/AGENCY/AFP

facteurs environnementaux qui pourraient contrôler son expression. « En collaboration avec Corine Bertolotto (☛), nous avons récemment montré que MITE occupait de nombreux sites régulateurs au niveau du génome des cellules tumorales, dont certains régulent l'expression des gènes codant des enzymes impliquées dans la réplication et la réparation de l'ADN, ce qui explique que le mélanome résiste aux traitements classiques qui endommagent l'ADN », précise le chercheur. MITE peut notamment activer l'expression du gène codant pour la télomérase *reverse transcriptase* (☛), permettant ainsi une prolifération illimitée des cellules tumorales. « En parallèle, renchérit-il, il a été démontré que, dans les cellules n'exprimant pas MITE, il y avait une forte expression d'un autre facteur de transcription BRN2, connu pour inhiber la production du premier. Et réciproquement. »

**Le soleil, en user avec précaution et modération**

« Nous pensons qu'il y a comme un système d'interrupteur qui soit libère MITE en entraînant la prolifération des cellules, soit libère BRN2, rendant les cellules motiles, poursuit Irwin Davidson. Cette capacité de passer de l'un à l'autre est probablement déclenchée par des signaux émis dans le microenvironnement tumoral. » Les travaux récents menés par Robert Ballotti (☛) et son équipe montrent qu'environ 2 et 4 % des cellules de mélanome perdent spontanément la capacité à exprimer MITE. Si on réinjecte ces cellules dans un organisme de souris, elles

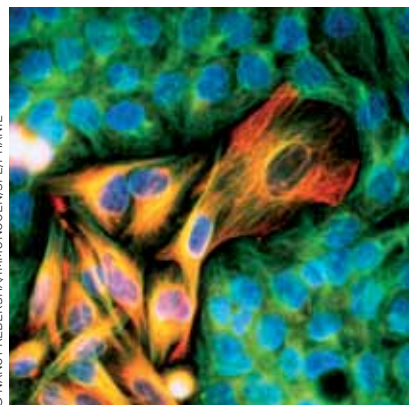
### Un interrupteur génique

ré-expriment très vite MITE, prolifèrent et ont une forte capacité à former des tumeurs. Il semble ainsi que ce sont les cellules qui expriment peu ou pas du tout MITE qui ont la capacité à initier des tumeurs. Pour l'instant, la principale inconnue reste les signaux qui régulent l'expression de MITE ou de BRN2. L'élimination de ces cellules initiateuses est une alternative thérapeutique intéressante, en cours d'étude par l'équipe niçoise. ■ Olivier Frégaville-Arcas

re-expriment très vite MITE, prolifèrent et ont une forte capacité à former des tumeurs. Il semble ainsi que ce sont les cellules qui expriment peu ou pas du tout MITE qui ont la capacité à initier des tumeurs. Pour l'instant, la principale inconnue reste les signaux qui régulent l'expression de MITE ou de BRN2. L'élimination de ces cellules initiateuses est une alternative thérapeutique intéressante, en cours d'étude par l'équipe niçoise. ■ Olivier Frégaville-Arcas

### Quels espoirs de traitement ?

Pour contrer la résistance du mélanome aux traitements classiques, de nouvelles pistes thérapeutiques à l'étude sont porteuses d'espoir. « Notamment avec la première approche de thérapie ciblée, explique Sophie Tartare-Deckert (☛), chercheuse au Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice. De nouveaux médicaments ciblent spécifiquement une forme mutée de l'enzyme B-Raf kinase, impliquée dans 60 % des mélanomes cutanés. Ce type de traitement, plus intelligent et moins agressif, permet de préserver les autres cellules. » Aux États-Unis, des essais de phase I et II ont déjà montré son efficacité : après 10 à 12 jours de traitement, 80 % des patients y répondent favorablement, avec une réduction visible du volume des métastases. « Mais les rémissions restent de courte durée, souligne la biologiste, notre but est maintenant de développer un traitement plus efficace sur le long terme. »



© NANCY KEDERSHA/IMMUNOGENESIS/PHANIE

**Cellules cancéreuses de mélanome (en vert : cellules saines)**

Par ailleurs, les chercheurs niçois étudient également les mécanismes mis en place par les cellules tumorales pour dialoguer avec les cellules normales environnantes et les influencer afin de se développer. « Nous avons découvert récemment une molécule qui participe à ce dialogue et qui est aussi impliquée dans la chimiorésistance

des mélanocytes cancéreux, explique Sophie Tartare-Deckert. Une piste pour bloquer son activité est actuellement à l'étude. L'objectif final est d'attaquer les tumeurs sur plusieurs fronts. » D'autres études américaines fondées sur l'immunothérapie ont aussi obtenu des résultats encourageants. Il s'agit d'utiliser un anticorps monoclonal qui augmente la réponse antitumorale du système immunitaire. En temps normal, l'organisme devrait reconnaître les cellules cancéreuses comme des corps étrangers, mais celles-ci ont la capacité de lui échapper. Le traitement permet de les rendre détectables et favorise ainsi leur destruction. Le gain en termes de survie n'est que de 6 mois, mais c'est une première ! L'essai est en dernière phase avant la commercialisation.

☛ IGBMC : unité 964 Inserm/CNRS/ Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire  
☛ Sophie Tartare-Deckert, Robert Ballotti et Corine Bertolotto : unité 895 Inserm/Nice Sophia-Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire