

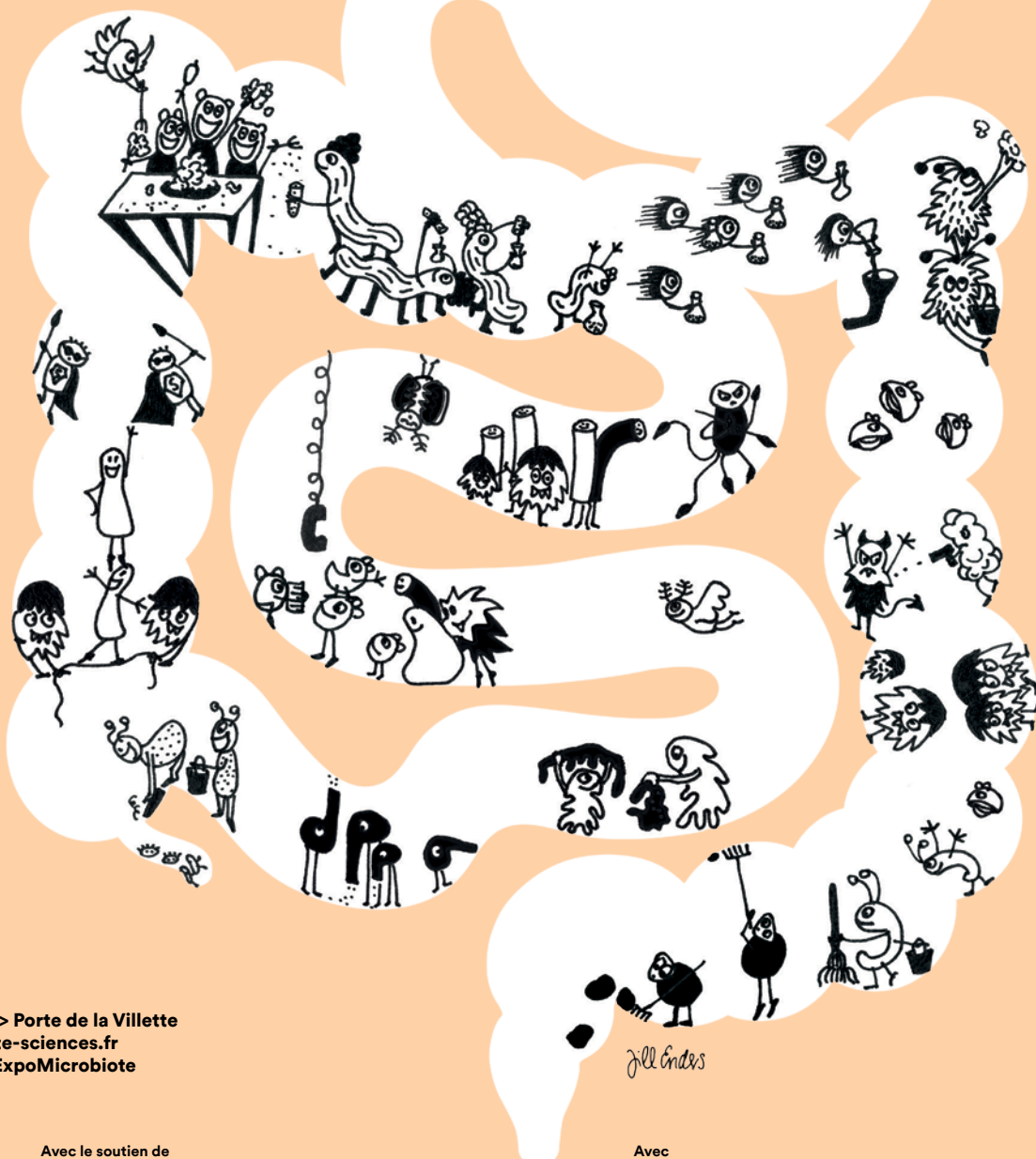
microbiote

d'après *le charme discret de l'intestin*

exposition
4 décembre 2018
— 4 août 2019

cité

sciences
et industrie



M > Porte de la Villette
cite-sciences.fr
#ExpoMicrobiote

En partenariat avec

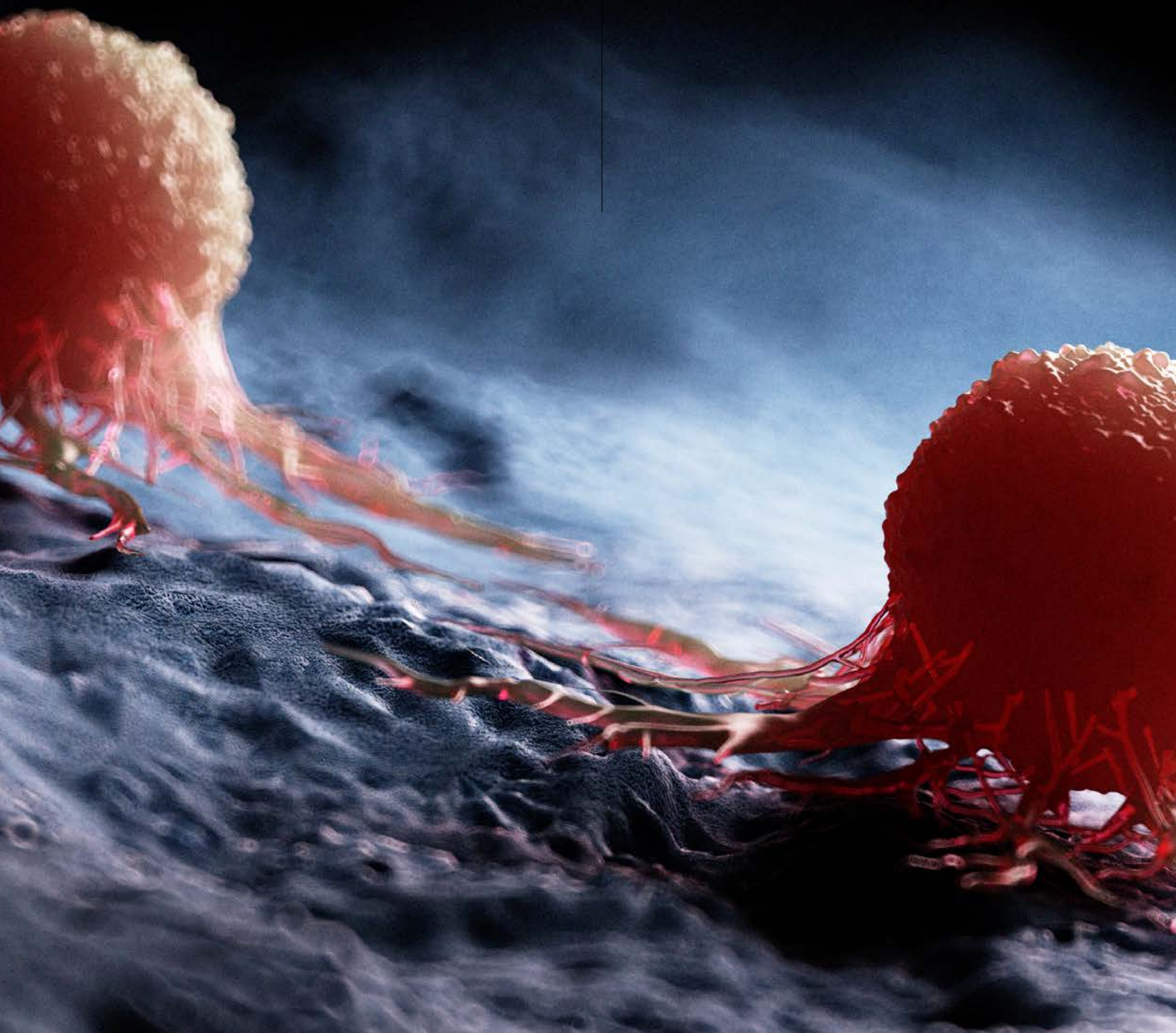


Avec le soutien de



Avec





L'ESSENTIEL

> Des arbres inspirés de la biologie évolutive retracent l'histoire du cancer d'un patient en révélant le degré de parenté qui relie les cellules cancéreuses des différents tissus.

> Des mutations précoces de certains gènes « pilotes » semblent responsables de la formation à la fois de la tumeur principale et de ses métastases.

> Les métastases pourraient être dues à d'autres facteurs que les mutations, comme des modifications épigénétiques ou simplement le microenvironnement biologique de la cellule.

> Dans le futur, tracer l'arbre des mutations chez un patient donné devrait aider les oncologues à traiter les cancers résistants.

L'AUTEUR



JEFFREY TOWNSEND
maître de conférence
à l'École de santé publique
de l'université Yale

La généalogie d'une tumeur

Dans un cancer, le principal danger vient des métastases de la tumeur primaire.

La détermination de l'arbre de parenté des tissus cancéreux chez un même patient a montré que ces tumeurs secondaires ont pour origine plusieurs mutations clés survenues très tôt dans le foyer initial.

Pour retracer l'arbre de la vie, qui rassemble tous les organismes vivants, les biologistes de l'évolution s'appuient depuis longtemps sur l'étude des gènes. Peut-on s'inspirer de leurs méthodes pour mieux comprendre comment un cancer apparaît et étend ses ramifications mortelles dans tout l'organisme? La réponse est oui.

Notre organisme est un assemblage de cellules qui, en coopérant, assurent son fonctionnement. Dans cette vision, les cellules obéissent à un pacte établi à la suite d'essais et d'erreurs et que les premières formes de vie pluricellulaire ont signé il y a plus de 600 millions d'années. Le contrat d'alliance stipule que si pour cohabiter, les cellules doivent suivre des règles de base: réparer leur ADN lorsqu'il est endommagé; rester à l'écoute de leurs voisines au cas où, par exemple, un ordre de division cellulaire est donné; et demeurer dans le tissu où elles sont censées être.

En règle générale, les mutations qui amènent les cellules à violer ce contrat de colocation et à proliférer de façon chaotique (les marques d'une tumeur maligne) sont éliminées. Les cellules mutées détectent leurs propres dysfonctionnements et se suicident (mort cellulaire programmée ou apoptose) ou sont détruites par le système immunitaire avant d'avoir endommagé l'organisme.

Toutefois, il arrive que s'accumulent des mutations contre lesquelles le système de surveillance cellulaire se révèle impuissant. Alors les tumeurs se développent et se propagent – comme le feraient des espèces invasives en milieu naturel. Les chercheurs connaissent certaines mutations à l'origine de la tumorigénèse, la formation de la tumeur initiale. Mais les véritables ennemis contre lesquels ils luttent sont les métastases. Celles-ci confèrent au cancer son caractère particulièrement létal. Ce sont des populations de cellules cancéreuses ayant migré à partir d'un foyer d'origine. Jusqu'à peu, la majorité des oncologues considéraient que les métastases apparaissaient à cause de nouvelles mutations dans les cellules tumorales et que ces mutations se produisaient relativement tard dans l'histoire de la tumeur primitive. Partant de ce principe, ils cherchaient à identifier ces mutations et à les cibler avec des médicaments.

Vers 2010, cependant, les avancées techniques ont permis aux scientifiques de séquencer à faible coût le génome humain tout entier (c'est-à-dire d'y déterminer l'ordre des constituants de l'ADN, les bases). Des groupes de recherche de plusieurs institutions ont alors commencé à étudier de manière exhaustive l'ADN des cellules tumorales. Mais à leur grande consternation, les chercheurs ont

découvert qu'au sein même d'un unique patient, les tissus atteints présentaient des profils génétiques extrêmement variés. Agir sur toutes ces mutations pour soigner le cancer devenait dès lors difficile.

RETRACER L'ÉVOLUTION DU CANCER D'UN PATIENT

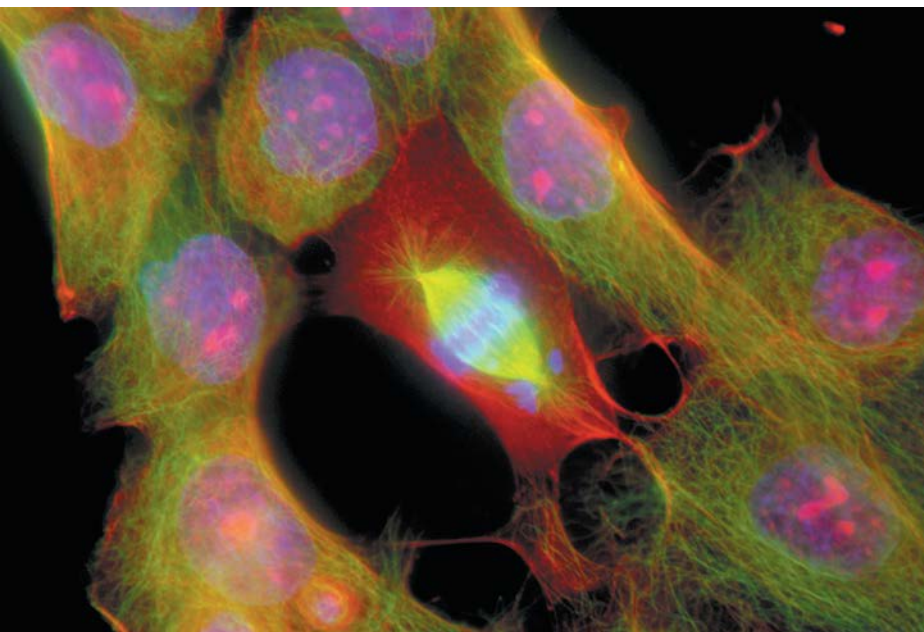
Les biologistes de l'évolution (dont moi) voient cependant la diversité comme une source d'informations précieuses. Avec des collègues de l'université Yale et d'autres institutions, j'ai décidé d'étudier comment les mutations étaient liées les unes aux autres. En appliquant des méthodes issues de la biologie de l'évolution, utilisées d'ordinaire pour reconstituer les arbres phylogénétiques, nous avons évalué les liens de parenté de l'ensemble des cellules formant les tumeurs d'un cancer. Nous avons ainsi montré que les tumeurs secondaires naissent de façon aléatoire, indépendamment les unes des autres. Plus inattendu encore, certaines bourgeonnent plusieurs années avant que la tumeur initiale ne soit diagnostiquée. Ces découvertes sont effrayantes, mais aussi porteuses d'espoir, car elles suggèrent qu'en ciblant, dans la tumeur primaire, les gènes altérés précocement, on augmenterait les chances de guérison des patients.

Quand notre aventure a commencé, en 2010, un modèle linéaire servait de guide à la recherche sur le cancer depuis des décennies.

POURQUOI L'ARBRE DU CANCER A SURPRIS LES ONCOLOGUES

La découverte que les cellules cancéreuses ne suivaient pas un modèle linéaire, mais en branches, a surpris la communauté. De fait, avant les années 2010, les biologistes savaient depuis longtemps que les tumeurs sont génétiquement très hétérogènes. En particulier, il était connu que les cancers à un stade avancé présentent une forte variabilité au niveau des chromosomes (leur nombre et leurs structures sont variables d'une cellule cancéreuse à une autre). En outre, certains

indices expérimentaux laissaient penser que cette hétérogénéité s'étendait à l'ADN même. Pour autant, on aurait pu prétendre que ces anomalies frappant les chromosomes étaient une conséquence des modifications génétiques conduisant au cancer et non une composante clé de celui-ci. Rien n'assurait donc que les tumeurs possédaient une forte variabilité génétique dès l'apparition des premières cellules tumorales. C'est pourquoi la découverte de l'existence de multiples lignées génétiques indépendantes au sein de la tumeur principale et le fait qu'elles pouvaient métastaser indépendamment a étonné la communauté scientifique.



Une métastase (ici des cellules d'une métastase au foie, dont une, au centre, est en cours de division) est une tumeur secondaire issue d'une cellule métastatique qui s'est détachée de la tumeur primaire et a atteint une autre région de l'organisme via la circulation sanguine, où elle s'est mise à proliférer.

Selon ce modèle, une tumeur n'apparaît que lorsqu'une série spécifique de mutations a perturbé une cellule. Alors seulement, des cellules de la tumeur primaire acquièrent une ou plusieurs mutations qui leur confèrent la capacité de produire des métastases.

Or ce schéma ne cadrerait pas avec ce que les biologistes de l'évolution savent de l'histoire des formes de vie. Mutation et sélection naturelle conduisent les organismes à diverger constamment, ce qui engendre une grande variété de lignées génétiques plutôt qu'une seule et même population dont la diversité augmenterait graduellement. De fait, les premières études sur la variété génétique du cancer, de Marco Gerlinger, de l'Institut de recherche sur le cancer, à Londres, et d'autres suggéraient que même au sein d'une tumeur primaire, les cellules présentaient des séquences génétiques différentes d'une zone à l'autre.

Avec le pathologiste David Rimm, le généticien Richard Lifton et le pharmacologue Joseph Schlessinger, tous trois à la faculté de médecine de l'université Yale, des membres de mon laboratoire et moi-même avons cherché à répondre à trois questions que ces observations soulevaient. Premièrement, une ou plusieurs mutations spécifiques sont-elles nécessaires à l'apparition de métastases? Deuxièmement, les lignées métastatiques divergent-elles tôt dans l'histoire de la tumeur primaire, avant que la plupart des mutations ne se soient accumulées? Troisièmement, si nous découvrions une diversité de mutations dans les tumeurs primaires et les métastases, pourrions-nous utiliser les outils de la biologie évolutive pour calculer quand elles ont tendance à se produire? En répondant à ces questions, nous espérons remonter le chemin

génétique menant des métastases jusqu'à la naissance de la tumeur primaire.

Nous n'avions aucune idée de la puissance dont allaient bientôt faire preuve nos outils de biologie évolutive. Pour commencer, David Rimm obtint des tissus de tumeurs primaires et secondaires, ainsi que des parties saines voisines des organes touchés, qui avaient été prélevées lors de l'autopsie de 40 patients décédés de 13 types de cancers différents. Pour chaque échantillon, notre équipe séquençait toutes les parties du génome que l'on sait être exprimées à tout moment dans tous les tissus. Notre étude révéla que plusieurs dizaines à plusieurs milliers de mutations séparaient la séquence génétique normale du patient et celles des tissus cancéreux. Pour comprendre comment ces échantillons étaient reliés les uns aux autres, Zi-Ming Zhao, alors postdoctorant dans mon laboratoire, construisit leur phylogénie moléculaire, c'est-à-dire leur arbre de parenté fondé sur les ressemblances de leurs séquences génétiques.

UN ARBRE DE PARENTÉ DE LA TUMEUR PRIMAIRE ET DE SES MÉTASTASES

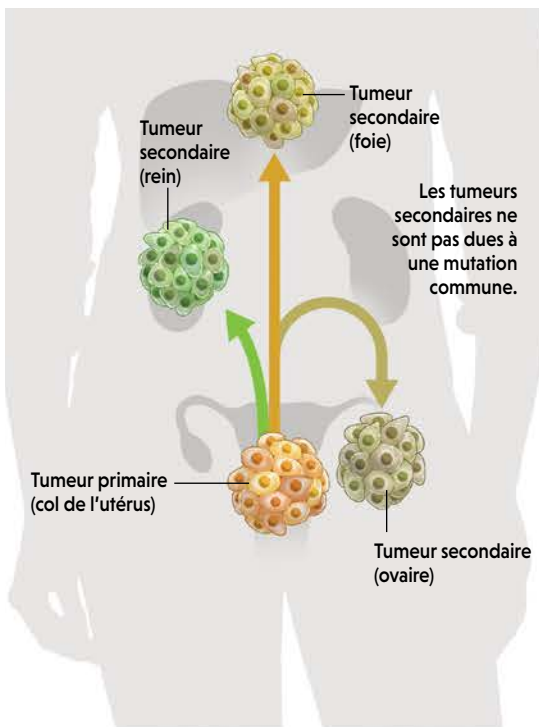
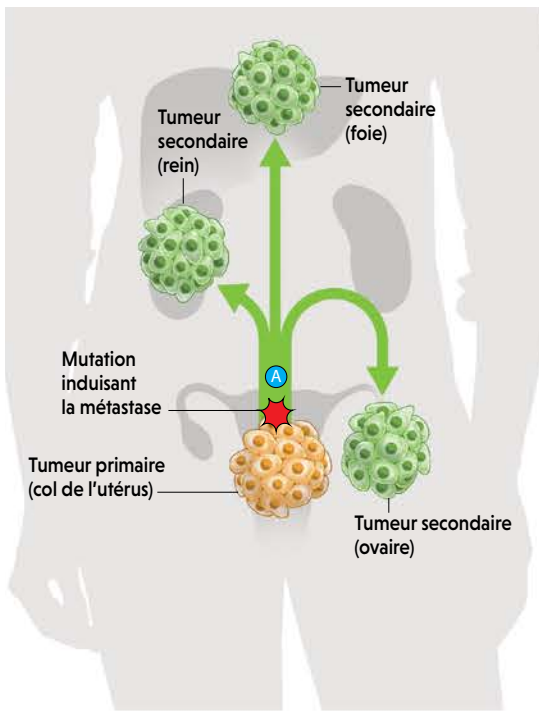
On se sert de ce type d'arbre, par exemple, pour comprendre notre relation avec les chimpanzés, les gorilles et les orangs-outans, et les liens que les primates entretiennent avec le reste du vivant, avec les oiseaux, les plantes et les bactéries. Les scientifiques calculent ces arbres en comparant la façon dont, d'une espèce à l'autre, la séquence des constituants de l'ADN des individus diverge, puis en recherchant l'arbre le plus plausible susceptible d'accueillir chaque espèce sur ses branches.

Toutefois, l'application de ces techniques au cancer est délicate. D'ordinaire, on part de séquences génétiques d'animaux modernes et on en déduit le maximum d'informations sur leurs ancêtres. Or, dans le cas du cancer, on connaît la séquence génétique de l'ancêtre: c'est celle des tissus sains. Mais cette séquence normale est contemporaine de celles des tissus cancéreux. Aussi, par défaut, les approches classiques de phylogénie moléculaire la considéraient comme une lignée supplémentaire «descendante» et non comme une lignée ancestrale, ce qui ne reflète pas l'histoire évolutive du cancer. Nous avons donc modifié les modèles mathématiques pour corriger cela (nous avons exigé que la séquence génétique des tissus sains soit l'ancêtre de celles des lignées tumorales primaire et métastatiques), puis nous avons calculé quels arbres expliqueraient au mieux la succession des changements observés.

Nos arbres révélèrent un élément frappant. Selon le modèle linéaire établi de longue date, toutes les métastases proviendraient d'une ➤

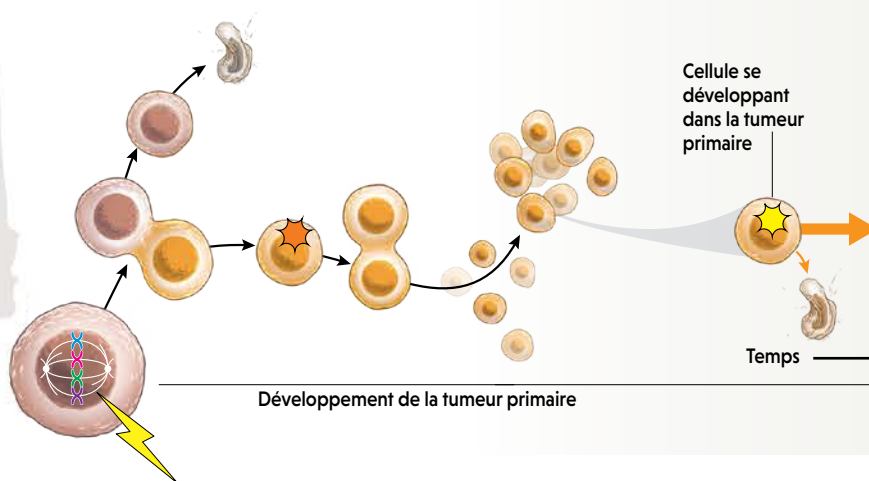
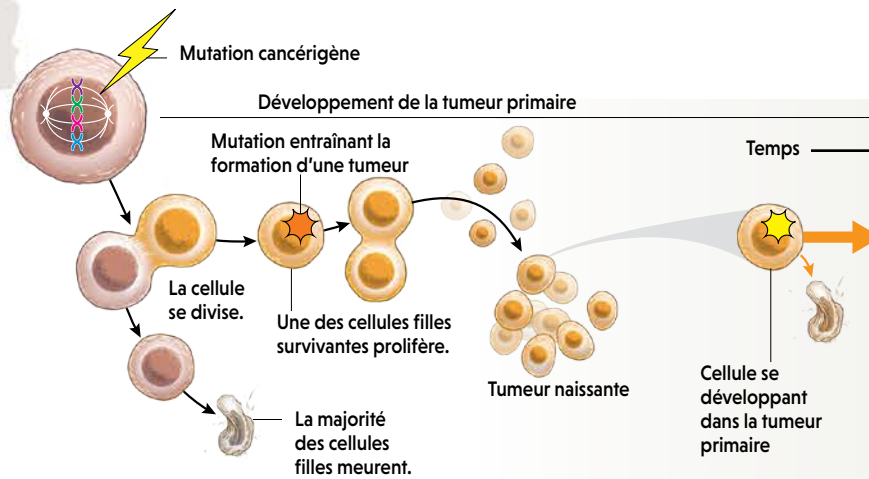
LINÉAIRE OU À BRANCHES?

Si les cancers sont si létaux, c'est à cause des métastases – l'installation de cellules cancéreuses issues de la tumeur primaire dans des tissus sains. Suivant le modèle linéaire de propagation du cancer (*en haut*), les oncologues ont longtemps recherché les mutations qu'ils pensaient responsables des métastases, afin de les cibler. Toutefois, les arbres phylogénétiques des cellules cancéreuses que l'auteur a construits pour plusieurs patients indiquent que ce modèle ne reflète pas les données. Au lieu qu'une ou plusieurs mutations clés induisent des métastases, les branches de l'arbre du cancer qui conduisent aux tumeurs secondaires émergent aléatoirement de la tumeur primaire (*en bas*). Aucune mutation particulière n'est requise pour qu'une cellule se mette à métastaser.



LE MODÈLE LINÉAIRE

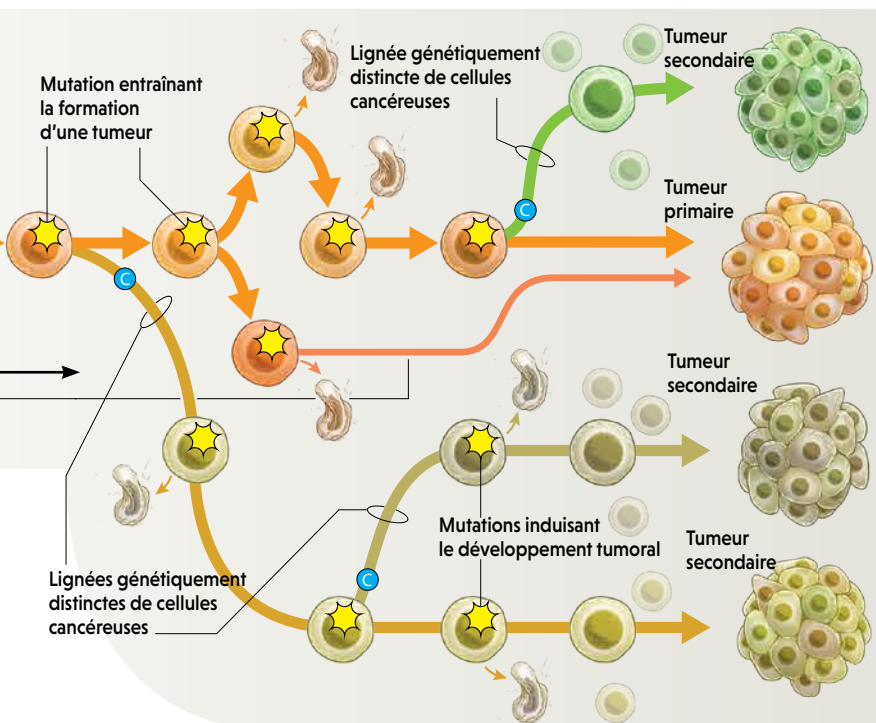
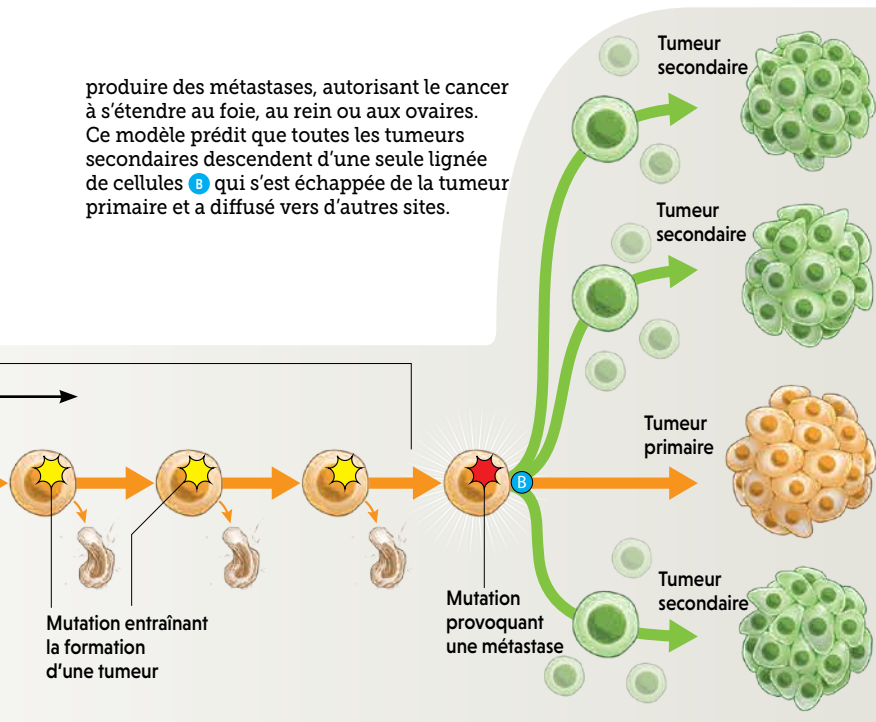
Pendant des décennies, les chercheurs en cancérologie ont pensé qu'une série spécifique de mutations, en s'accumulant, pilotaient la formation d'une tumeur et que les métastases n'apparaissaient qu'après cette phase d'initiation, à la suite de nouvelles mutations. Dans ce modèle linéaire, si, par exemple, une tumeur se forme dans le col de l'utérus, une seule mutation additionnelle **A** suffirait à



LE MODÈLE À BRANCHES

Les arbres phylogénétiques de l'auteur ont révélé que les tumeurs secondaires sont issues de multiples lignées génétiques **B** présentes dans la tumeur primaire. Par conséquent, les tissus métastasés peuvent être plus proches, du point de vue génétique, de la tumeur originelle que les uns des autres. Ces découvertes suggèrent qu'au lieu de cibler des gènes présumés responsables des métastases, les oncologues pourraient obtenir de meilleurs résultats en visant des gènes « pilotes », dont les mutations semblent intervenir dans la formation à la fois de la tumeur et des métastases.

produire des métastases, autorisant le cancer à s'étendre au foie, au rein ou aux ovaires. Ce modèle prédit que toutes les tumeurs secondaires descendent d'une seule lignée de cellules **B** qui s'est échappée de la tumeur primaire et a diffusé vers d'autres sites.



> lignée unique de cellules qui se seraient détachées de la tumeur primaire et auraient migré vers d'autres sites. Si tel est le cas, c'est-à-dire si une unique succession de mutations dans la tumeur primaire est la cause de toutes les métastases, on s'attend à ce que la séquence génétique de chaque tumeur secondaire soit plus étroitement liée à celle des autres tumeurs secondaires qu'à n'importe quelle partie de la tumeur primaire.

Ce n'est pas ce que nous avons vu. Dès l'analyse des premiers arbres, nous avons repéré des patients dont le tissu tumoral primaire était étroitement lié à certains tissus métastatiques, mais pas à d'autres. Ce qui ne pouvait signifier qu'une chose: les métastases ne résultaient pas d'une, mais de plusieurs lignées génétiques au sein de la tumeur primaire. Nous avons retrouvé cette configuration dans plus d'un tiers des cas où nous avons réussi à construire un arbre fiable.

PAS DE MUTATION À L'ORIGINE DES MÉTASTASES?

Nous étions stupéfaits de voir que le modèle linéaire classique ne correspondait pas aux données réelles. Ce n'était pas un seul événement rare qui provoquait toutes les métastases, mais les changements génétiques précoces à l'origine même de la prolifération de la tumeur primaire. Ces mutations rendaient manifestement aussi certaines lignées cellulaires capables de métastaser.

De plus, dans les lignées cellulaires ayant évolué en métastases, il nous était impossible d'identifier un gène coupable. En dehors des gènes clés déjà connus pour déclencher la tumorigenèse (comme le gène *KRAS*, qui est muté dans les tumeurs primaires de presque tous les patients atteints d'un cancer du pancréas), aucun gène des tissus métastatiques n'était muté chez plusieurs patients. En fait, les mutations trouvées dans les branches conduisant à des tumeurs secondaires étaient indiscernables de celles de lignées n'ayant jamais quitté la tumeur primaire. Nous en avons déduit que d'autres facteurs que les mutations étaient à blâmer dans l'apparition des métastases, comme des modifications épigénétiques (des altérations de l'expression des gènes) d'une cellule de la tumeur primaire ou les caractéristiques de son microenvironnement.

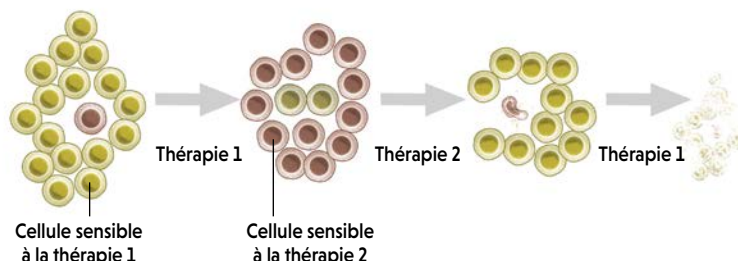
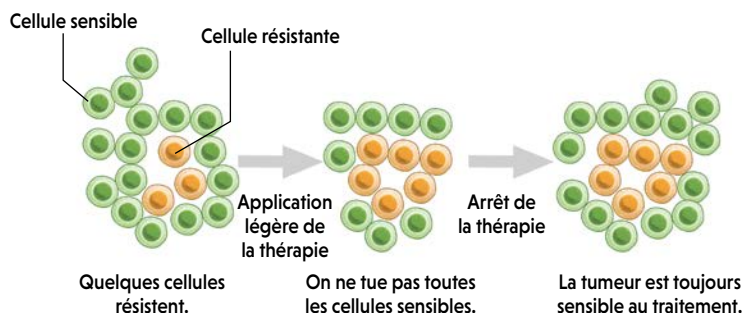
Des modifications épigénétiques dans un petit groupe de cellules, dues par exemple à l'exposition à une substance cancérigène, pourraient en effet augmenter la propension des cellules à migrer. La position d'une cellule tumorale par rapport aux autres types de cellules de l'organisme pourrait aussi jouer un rôle dans le processus métastatique. Par exemple, certaines cellules tumorales pourraient se >

LA PISTE DE LA THÉRAPIE « ADAPTATIVE »

Le fait que la prolifération de ces cellules cancéreuses soit régie par les mécanismes évolutifs n'est pas forcément une bonne nouvelle pour les thérapies. En effet, combattre un ennemi darwinien est souvent vu comme s'engager dans une course aux armements avec un adversaire qui ne sera jamais à court d'imagination. Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, de nouvelles souches résistantes apparaissent tous les jours, de sorte que les laboratoires pharmaceutiques ont de plus en plus de difficultés à développer de nouvelles molécules antibiotiques. Néanmoins, cela soulève également des motifs d'espoir pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Il faut dire que les traitements anti-cancer, en grossissant le trait, relèvent encore aujourd'hui plus du remède de cheval que de la frappe chirurgicale. Ils consistent à essayer de tuer le maximum de cellules cancéreuses, en endommageant le moins possible les cellules dites saines. En conséquence, les traitements ciblent les cellules cancéreuses qui sont le plus présentes dans les tumeurs (et uniquement dans celles-ci). Si la tumeur est prise à un stade précoce (quand relativement peu de mutations sont présentes), ce type de traitement peut effectivement éradiquer la totalité des cellules cancéreuses.

En revanche, lorsque la tumeur est découverte à un stade plus avancé, l'hétérogénéité génétique au sein de la tumeur peut être particulièrement élevée. Ainsi, les cellules cancéreuses sensibles au traitement vont disparaître, mais parmi la grande diversité des cellules présentes dans la tumeur, certaines seront résistantes au traitement. Pire, le traitement ayant supprimé la quasi-totalité des cellules



La thérapie adaptative vise à éviter que des cellules résistantes s'installent dans la tumeur, par exemple en ajustant le temps de traitement en fonction de la réponse de la tumeur (*en haut*) ou en combinant plusieurs traitements au cours du temps (*en bas*).

sensibles, les cellules résistantes sont ainsi libérées de leur compétition avec les cellules sensibles pour l'accès aux ressources fondamentales à leur cycle cellulaire. C'est ainsi que se met en place la résistance aux chimiothérapies.

Une nouvelle approche, fondée sur la théorie de l'évolution, est en train de voir le jour pour combattre ce phénomène. Baptisée « thérapie adaptative », cette nouvelle forme de thérapie a un objectif radicalement différent de l'approche classique. En effet, au lieu de chercher à éradiquer la tumeur, l'objectif est de contrôler sa croissance pour qu'elle n'atteigne pas une taille dangereuse pour la santé de l'individu tout en s'assurant que les cellules cancéreuses résistantes soient toujours en compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, et donc que les cellules résistantes ne deviennent pas majoritaires.

D'abord développée au sein de modèles mathématiques, puis testée avec succès sur des modèles expérimentaux, cette approche reposant sur des administrations plus légères de chimiothérapies à intervalles réguliers fait aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques chez l'humain aux États-Unis,

notamment au centre anti-cancer Moffit, à Tampa (Floride). Ainsi, sur le cancer métastatique de la prostate, seulement 1 patient sur 11 avait connu une réémergence de son cancer après 30 mois de traitement avec cette approche évolutionniste contre 14 patients sur 16 avec une approche classique. L'efficacité à long terme avait été multipliée par presque dix ! En outre, les patients avaient reçu en moyenne 47 % de chimiothérapie en moins avec la thérapie adaptative, ce qui a aussi eu pour conséquence de diminuer les effets secondaires du traitement. Si l'application des concepts de la biologie évolutive à la recherche sur le cancer n'en est qu'à ses débuts, la dynamique scientifique est bel et bien lancée et les promesses de l'approche défendue dans cet article et celle de la thérapie adaptative s'avèrent nombreuses.

BENJAMIN ROCHE

IRD, Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer, Montpellier

> propager dans l'organisme parce qu'elles se trouvent à proximité d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, tandis que d'autres cellules présentant les mêmes mutations, mais plus éloignées, resteraient inoffensives. Ces autres facteurs potentiellement capables d'agir sur la formation des métastases auraient alors peu ou rien à voir avec les mutations ultérieures apparaissant dans nos arbres phylogénétiques.

Une fois convaincus que des lignées divergentes de la tumeur primaire produisaient

parfois des métastases distinctes, nous nous sommes demandé à quel moment dans la vie du patient ces lignées métastatiques divergeaient. Or nos arbres de phylogénie moléculaire ne répondaient pas à cette question : la longueur des branches ne correspond pas au temps réel, mais au nombre de mutations qui distinguent différentes parties du cancer, par exemple la tumeur primaire et les métastases. Ils ne nous renseignent pas sur le temps nécessaire à une tumeur pour donner naissance à

une autre. Nous nous sommes alors interrogés : et si nous utilisions une autre technique de la biologie évolutive – la construction d'arbres temporels – pour comprendre l'histoire de la progression du cancer dans le corps humain ? Dans un arbre temporel, la longueur d'une branche mesure le temps qui s'est écoulé entre l'apparition d'une espèce et sa différenciation en une autre. De telles représentations, obtenues en comparant les caractéristiques d'intérêt (les séquences génétiques, par exemple) et en les combinant avec des informations temporelles (comme les taux de mutation), permettent aux scientifiques de situer chronologiquement les changements clés. On les a utilisées, par exemple, sur des données fossiles pour révéler comment s'est déroulée l'explosion de la vie pluricellulaire au Cambrien, il y a près de 550 millions d'années.

UN ARBRE TEMPOREL DU CANCER

Bien sûr, nous n'avions pas de données fossiles pour calibrer l'évolution du cancer chez un individu. Mais nous avions peut-être mieux. Dans de nombreux cas, nous possédions des tissus primaires extraits avant l'autopsie. En outre, nous disposions des dossiers médicaux de chaque patient, indiquant sa date de naissance, celle où le diagnostic avait été posé et encore d'autres données temporelles sur la biopsie, l'ablation chirurgicale d'une tumeur et l'autopsie. Les dates de ces événements ont servi de points d'étalonnage. Par exemple, le cancer n'avait pas pu apparaître avant l'année de naissance et devait exister lors du diagnostic

La première mutation était survenue des décennies avant le diagnostic du cancer

de la tumeur primaire. Les dates des biopsies et des ablations tumorales nous ont donné un aperçu de l'évolution du cancer. Finalement, tout cela nous a permis de calculer un taux de mutation. Nous avons également consulté des données que des radiologues avaient publiées sur le rythme de division des cellules de la tumeur primaire. (Les radiologues avaient

recueilli ces données afin d'évaluer la quantité de rayonnement nécessaire pour détruire une tumeur par radiothérapie.)

Atila Iamarino, à l'époque postdoctorant de mon laboratoire, a utilisé toutes ces informations pour transformer les arbres de phylogénie moléculaire en arbres temporels. Cela nous a donné un premier aperçu de l'évolution génétique du cancer au cours de la vie de patients ayant bénéficié de soins à un stade plus ou moins avancé de leur cancer. Nous avons pu estimer, par exemple, quand était apparue la première mutation ayant différencié les cellules cancéreuses des tissus sains. Chez les jeunes patients, cette divergence s'était produite en général quelques années avant le diagnostic ; chez les patients plus âgés, elle était parfois survenue des décennies plus tôt.

DES RACINES PROFONDES ET UNE PART DE HASARD

Il paraît assez incroyable que la première mutation ayant conduit au cancer survienne des années, voire des décennies avant son diagnostic. Fait tout aussi troublant, chez neuf sujets sur dix, au moins une lignée métastatique avait déjà divergé lors du diagnostic. En fait, dans sept cas, cette branche maligne s'était séparée du tronc de l'arbre plus près de l'origine de la tumeur primaire que de la mort du patient.

Ces observations nous ont frappés. Elles révélaient une information inattendue : il arrive que les cellules bourgeonnant en métastases se différencient génétiquement des autres cellules de la tumeur primaire dès les premiers instants de l'histoire évolutive et temporelle du cancer. Si tôt, en fait, qu'elles divergent avant même que la tumeur primaire ait été diagnostiquée.

En nous lançant dans ces recherches, nous avions espéré identifier des mutations cruciales dans l'apparition des métastases, qui auraient fourni de parfaites cibles pharmacologiques. Mais comme la génétique des lignées métastatiques ne présentait aucune particularité, nous avons dû changer de stratégie. Délaissant les branches de l'arbre, nous nous sommes intéressés au tronc. Et lui, ne jouait-il pas un rôle particulier dans l'apparition du cancer ? Pour répondre à cette question, nous avons examiné si des mutations dans ce tronc concernaient des gènes déjà connus pour jouer un rôle dans le cancer. En d'autres termes, des mutations associées à de tels gènes survenaient-elles tôt dans l'histoire de la tumeur ?

La réponse a été affirmative. Par exemple, chez de nombreux patients, le gène suppresseur de tumeur *p53*, qui inhibe la prolifération des cellules, avait muté très tôt dans l'évolution de leur tumeur, et ce dans divers types de cancer. Il en était de même du proto-oncogène *KRAS* (un proto-oncogène est un gène qui, une fois ➤

> muté, devient un oncogène, c'est-à-dire un gène qui amène la cellule à se diviser sans cesse). Notamment, presque tous les patients atteints d'un cancer du pancréas avaient subi une mutation précoce du douzième site du gène *KRAS*.

La présence fréquente de tels gènes clés mutés dans les racines des lignées cancéreuses implique qu'ils participent activement à la formation des tumeurs, ainsi qu'à celle des métastases. Selon nous, à mesure que s'accumulent ces moteurs génétiques de la tumorigénèse, la probabilité de métastase ne devient guère plus qu'un jeu de hasard: plus les cellules cancéreuses sont nombreuses, plus il y a de risques que certaines se retrouvent en un endroit ou adoptent un état épigénétique qui facilitent leur diffusion.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer comment les mutations de ces gènes clés influencent les probabilités de tumorigénèse et de métastase. Malgré tout, ces gènes «pilotes» du cancer méritent une attention renouvelée. Les médicaments qui les ciblent pourraient se révéler essentiels tant au début du développement des tumeurs primaires qu'à un stade avancé du cancer.

LES MUTATIONS DES BRANCHES, UNE PISTE POUR COMPRENDRE LA RÉSISTANCE

Des essais cliniques récents ont montré qu'il est possible de débrider le système immunitaire de l'organisme pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Hélas, face à l'immunothérapie comme aux médicaments ciblés, les tumeurs développent avec le temps des formes de résistance. La résistance provient-elle de mutations spécifiques, au même titre que la tumeur initiale? Ou est-ce un symptôme du microenvironnement biologique et d'autres facteurs, comme semblent l'être les métastases? Nous l'ignorons encore, mais les arbres de parenté devraient apporter des réponses.

Nos études sur les arbres temporels ont révélé que certains gènes moins connus, également suspectés de conduire la cancérogenèse, avaient aussi muté, mais que ces altérations avaient tendance à se produire plus tard dans l'histoire de la maladie. Autrement dit, les mutations de ces gènes n'intervenaient pas au niveau du tronc, mais des branches de l'arbre, de sorte qu'elles n'étaient généralement présentes que dans certaines tumeurs du patient. En conséquence, une thérapie dirigée contre de telles mutations tuerait seulement la branche mutée, tandis que le reste de l'arbre cancéreux continuerait à proliférer et à menacer la vie du patient. Il est ainsi important que les oncologues utilisant de tels médicaments



La résistance proviendrait de mutations peut-être liées au traitement suivi



ciblés les complètent par des traitements conçus pour tuer d'autres types de cellules cancéreuses.

D'un autre côté, si un médicament cible une tumeur précoce présente dans tous les tissus cancéreux, une résistance pourrait survenir là aussi en raison de la croissance de cellules dotées de nouvelles mutations. En effet, la pathologiste Katerina Politi, qui travaille à la faculté de médecine de l'université Yale, et ses collègues ont identifié des modifications du gène *EGFR* – un autre facteur majeur de cancer (en particulier dans le poumon) lorsqu'il est muté – qui jouent un rôle important dans le phénomène de résistance. Pour comprendre pourquoi et comment la résistance évolue à mesure que le patient est traité, notre équipe a commencé à utiliser des techniques de la biologie évolutive. Nous calculons actuellement les arbres cancéreux des patients et recherchons des mutations sur les branches qui conduisent à des tissus résistants au traitement, tels qu'une tumeur récurrente. Nos résultats préliminaires sont excitants: ils suggèrent que la résistance proviendrait de changements génétiques qui seraient peut-être liés au type de traitement suivi par le patient.

Chaque année, la palette de médicaments anticancéreux ciblant des mutations spécifiques s'élargit. De plus en plus, les oncologues prescrivent des combinaisons complexes de chimiothérapie traditionnelle, de radiothérapie et d'immunothérapie. Ces spécialistes ne considèrent plus un type de cancer comme une maladie homogène. Chaque cancer qui frappe un individu est une entité propre. À l'avenir, l'étude génomique de patients individuels aura un impact énorme sur les traitements du cancer. Pour utiliser ces nouveaux outils à bon escient, les oncologues devront revêtir l'habit de biologistes de l'évolution. Ils devront apprendre à évaluer la variation génétique présente dans les tissus cancéreux de chaque patient et à concevoir en conséquence une stratégie pour détruire l'arbre du cancer, de la racine aux branches. ■

BIBLIOGRAPHIE

Z.-M. Zhao et al., **Early and multiple origins of metastatic lineages within primary tumors**, *PNAS*, vol. 113(8), pp. 2140-2145, 2016.

W. S. Hong et al., **Inferring the origin of metastases from cancer phylogenies**, *Cancer Research*, vol. 75(19), pp. 4021-4025, 2015.

Cancer : l'arsenal des nouvelles thérapies, *Hors-série Pour la Science*, n° 99, 2018.

U N



N E M E U R T

J A M A I S .

EN TRIANT VOS JOURNAUX,
MAGAZINES, CARNETS, ENVELOPPES,
PROSPECTUS ET TOUS VOS AUTRES
PAPIERS, VOUS AGISSEZ POUR UN MONDE
PLUS DURABLE. DONNONS ENSEMBLE
UNE NOUVELLE VIE À NOS PRODUITS.

CONSIGNESDETRI.FR

CITEO

Le nouveau nom d'Eco-Emballages et Ecofolio