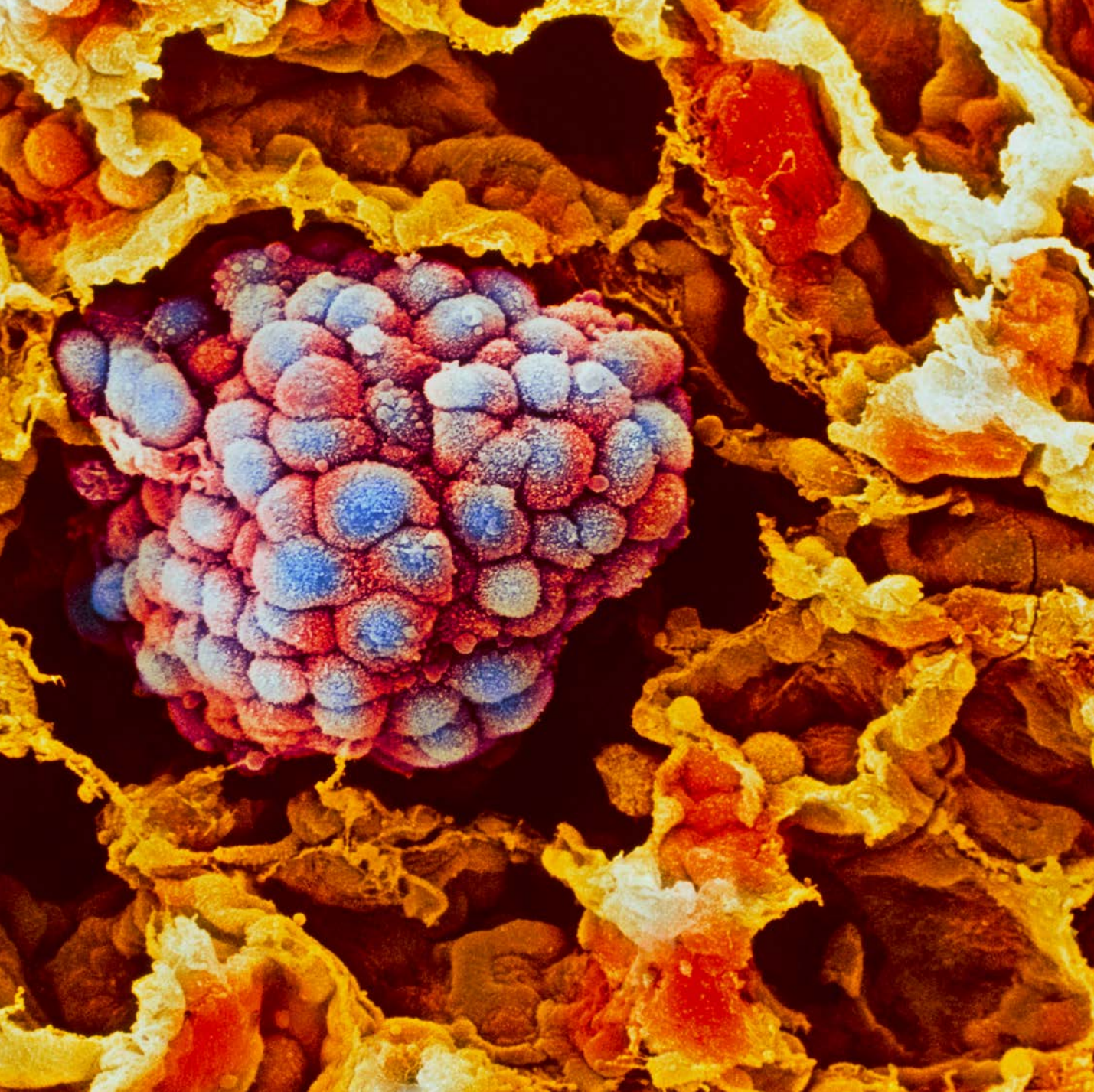




Quelle est l'origine des tumeurs, telle celle-ci (*en bleu*), observée par microscopie électronique dans une alvéole d'un poumon humain ? Peut-être une perturbation de l'environnement local des cellules.

s'intéressant à l'ensemble du tissu où se développent les cancers, on découvre l'importance des interactions des cellules avec leur voisinage dans les processus de cancérogenèse. C'est une nouvelle façon d'envisager la maladie, et peut-être une porte qui s'ouvre sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

LA GÉNÉTIQUE FAIT FLORES

Avant d'y venir, dressons le bilan du modèle «tout génétique», qui fait encore recette. Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie des progrès technologiques qui permettent de séquencer des génomes de plus en plus facilement et à bas coût. Les publications qui recensent les altérations génétiques contenues dans les cellules cancéreuses se multiplient. On dispose désormais d'une description

précise du contenu génétique de cellules issues de nombreux types de cancer, et de multiples tumeurs de chaque type.

Ces données sont les premières à confirmer l'ampleur de la complexité génétique des cancers, suspectée depuis longtemps. Dans de nombreux cancers des tissus solides, les altérations se comptent en dizaines de milliers de mutations et en dizaines de modifications plus vastes des chromosomes (pertes ou gains de morceaux de chromosomes ou de chromosomes entiers). La situation est en général moins complexe pour les cancers des tissus liquides, tel le sang, sans toutefois être simple.

Dans tous les cas, il s'agit d'un instantané de la situation au moment du prélèvement. Même si l'on peut dans certains cas reconstruire l'histoire génétique de la tumeur, il reste difficile de

cerner la dynamique et l'enchaînement des événements qui ont conduit à l'accumulation de ces modifications génétiques. Pour effectuer un premier tri, on considère que toutes les mutations n'ont pas le même poids : certaines, dites motrices, ont un rôle important dans la progression de la maladie, tandis que les autres, dites passagères, ne constituent qu'un bruit de fond de peu d'importance.

Par définition, les mutations motrices confèrent aux cellules un avantage dans le processus évolutif qu'est la cancérogenèse. On devrait donc les retrouver dans de nombreuses cellules. C'est d'ailleurs grâce à la recherche de populations de cellules portant les mêmes mutations que les méthodes informatiques aident à reconstituer l'histoire génétique des tumeurs. Pourtant, les choses ne sont pas aussi simples...

Dans la lignée de ces travaux, on assiste désormais à une véritable course au séquençage. Elle vise, d'une part, à mieux comprendre la genèse des pathologies et à trouver les mutations motrices dans chaque cas, et, d'autre part, à faire émerger de potentielles cibles thérapeutiques. Oncologues et biologistes du cancer affirment que la révolution génomique est en marche et que l'on pourra bientôt établir la « carte d'identité » génétique de chaque tumeur. Cela permettra de définir le cocktail de traitements qui entraînera la guérison. Toutefois, ces stratégies se heurtent à un obstacle majeur : l'hétérogénéité génétique interne des tumeurs. En effet, il est maintenant bien établi que celles-ci sont constituées de sous-populations souvent génétiquement très hétérogènes.

LA FIN DU MODÈLE GÉNÉTIQUE

On comprend donc les limites de stratégies thérapeutiques qui ciblent des gènes altérés dans les cellules cancéreuses : il est fort probable que des cellules n'y soient pas sensibles, car dépourvues des altérations ciblées. Mais alors, ne suffirait-il pas de séquencer le génome de plusieurs parties de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène ? Non, car chaque séquençage concernera toujours une population cellulaire limitée et les séquences obtenues ne représenteront qu'une moyenne du génome des cellules de la zone considérée. Les altérations peu fréquentes, par exemple, ne seront pas détectées.

Or depuis 2012 et les premiers séquençages de génomes de cellules uniques issues de tumeur, on sait que l'hétérogénéité génétique va jusqu'à l'échelle de la cellule individuelle. Et puisque les génomes sont parfois très hétérogènes d'une cellule cancéreuse à l'autre, il est donc aussi probable que les cellules d'une même zone de la tumeur soient génétiquement divergentes. Dans des cas de cancer du rein, il a même été impossible de détecter une

mutation motrice commune dans des cellules séquencées individuellement.

C'est un coup dur pour les thérapies ciblées contre des altérations génétiques spécifiques, car, au moins dans certains cas, des cellules d'un même cancer ne semblent pas avoir beaucoup d'altérations génétiques en commun, voire aucune. Mais c'est aussi une remise en question du modèle génétique de l'origine des cancers : si aucune mutation motrice commune n'est observée, comment imaginer que des mutations sont à l'origine du processus ?

On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi remettre en question la conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. C'est ce que nous allons faire !

De fait, le cancer est de plus en plus considéré comme une maladie tissulaire, et non plus cellulaire. Cette vue résulte de nombreuses études où la perturbation tissulaire peut être l'inducteur ou le répresseur de l'état cancéreux, nous y reviendrons. Néanmoins l'origine génétique de la maladie reste largement acceptée (la préexistence nécessaire de cellules mutées et le rôle d'initiateur des mutations ne sont le plus souvent pas remis en cause).

Pourtant, de nouvelles données bousculent ces idées. Par exemple, on a repéré des mutations oncogéniques dans les tissus normaux et mis en évidence la capacité de ces tissus à éliminer les cellules mutantes pour empêcher l'initiation de la tumeur. En outre, des lésions précancéreuses peuvent se développer sans mutation oncogénique. Enfin, on a découvert que des modifications épigénétiques, de l'expression génique ou de l'environnement cellulaire, peuvent précéder l'émergence de cellules génétiquement anormales et cancéreuses.

Ces données pour la plupart récentes remettent en question le modèle génétique du commencement du cancer. Les altérations épigénétiques en particulier sont de plus en plus reconnues comme étant capables de déclencher le cancer (*voir Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle, par S. Medjkane, page 34*), au même titre que les altérations génétiques, en fournissant la plasticité de l'expression génique nécessaire à la cancérogenèse. Des travaux récents sur le cancer du poumon ont montré que les changements épigénétiques induits par l'exposition chronique à la fumée de cigarette précédaient nécessairement la cancérisation produite par un oncogène. En fin de compte, un nombre croissant d'études suggèrent que les mutations ne sont pas les causes premières des cancers, mais seulement des facteurs qui en favorisent l'apparition.

Selon plusieurs modèles alternatifs, les altérations épigénétiques ou les perturbations