

- 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 ?

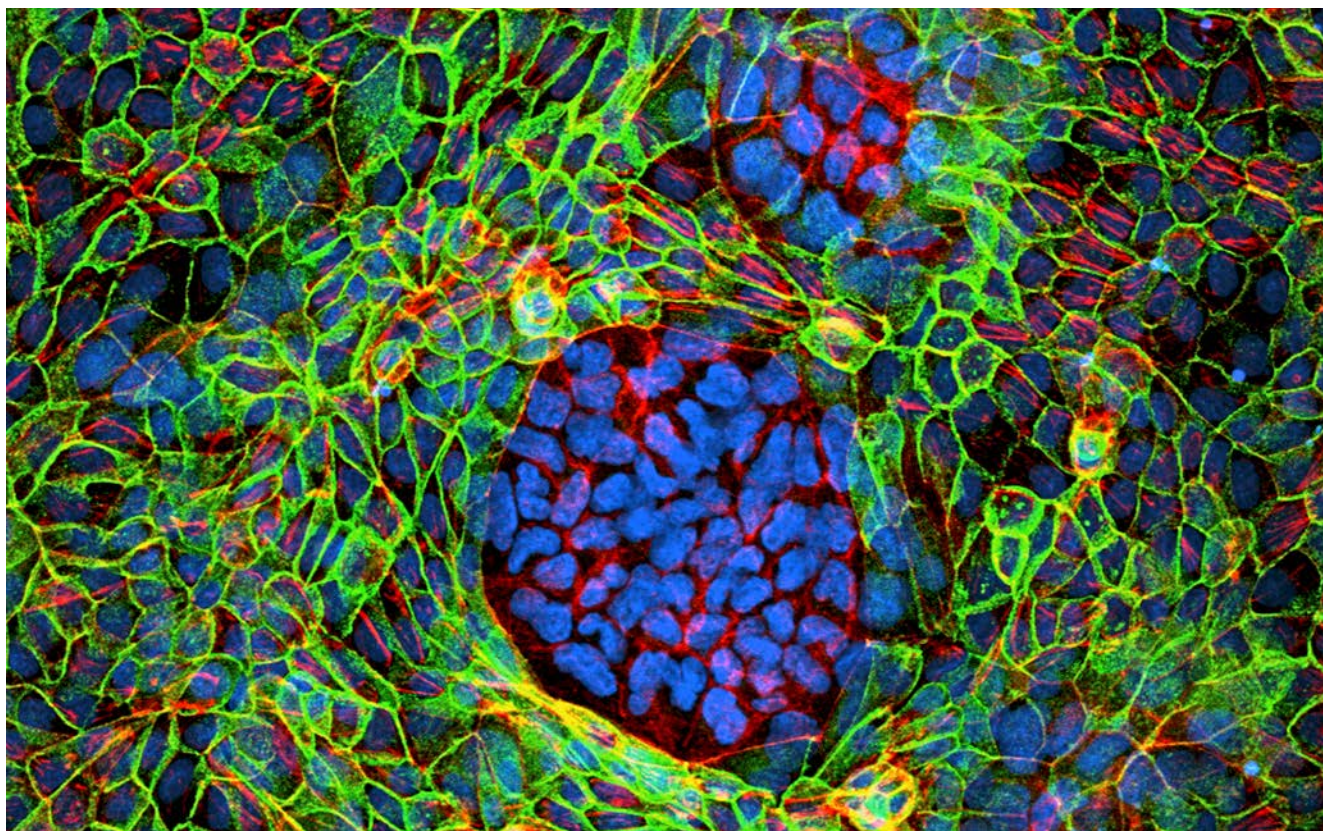
On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi remettre en question la conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender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



Ces deux îlots de cellules cancéreuses (*en bleu*) ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales (*en vert*). Cette transformation pourrait être due à une perte de communication entre les cellules.

tissulaires seraient les événements initiateurs. Les modèles fondés sur la perturbation tissulaire sont particulièrement inspirés par des travaux montrant que la seule rupture tissulaire est capable de produire des tumeurs dans de nombreux modèles expérimentaux, notamment dans la genèse de leucémies lorsque l'os est affecté.

En revanche, ces modèles se distinguent sur le rôle des altérations génétiques : certains reconnaissent leur rôle crucial dans la progression du cancer sans leur préexistence nécessaire ; d'autres n'y voient qu'un effet secondaire du développement du cancer.

UNE MALADIE DU DÉVELOPPEMENT ?

Ainsi, une tumeur se formerait dans un tissu de l'organisme non pas à cause de la survenue d'une mutation, mais lorsqu'un changement dans l'environnement des cellules leur ferait perdre la communication avec leur entourage. Et si rétablir la communication entre cellules permettait d'éliminer la tumeur ? Ces idées ne sont pas encore très répandues, mais pourraient, en changeant notre façon de voir et de combattre le cancer, offrir un moyen de dépasser les limites des stratégies thérapeutiques fondées sur la génétique.

En particulier, une théorie du développement, nommée ontophylogenèse, proposée à partir du début des années 1980 par le

biologiste Jean-Jacques Kupiec, membre du centre Cavailles, à l'École normale supérieure à Paris. Elle constitue une alternative aux schémas centrés sur les gènes, car ici, le génome produit des protéines de façon aléatoire, et l'environnement sélectif constitue le facteur déterminant dans l'acquisition de phénotypes stables.

Si la structure tissulaire est le fruit d'un tel équilibre trouvé lors de la « canalisation » des cellules au cours de la différenciation, toute rupture de cet équilibre pourrait déstabiliser les cellules différenciées. Dans ce cas, la différenciation et la quiescence des cellules ne seraient plus maintenues, car l'expression des gènes, aléatoire, ne serait plus contrôlée par le microenvironnement cellulaire. La variabilité de l'expression des gènes serait donc globalement augmentée, comme si les cellules différenciées se « dédiffénciaient », c'est-à-dire redevenaient indifférenciées.

Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles, qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones (*voir la figure page 45*). Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié

notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la faculté de médecine de l'université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses (voir *Des cellules souches au cœur des tumeurs*, par J.-P. Capp, page 26).

Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer? Elles seraient un effet collatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur.

Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable: dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapides à proliférer que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

RÉTABLIR LE CONTACT

Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective: la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un

RENDRE NORMALES DES CELLULES CANCÉREUSES

Selon plusieurs études récentes, des cellules cancéreuses placées dans un environnement adéquat retrouvent un comportement normal. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome (une tumeur des cellules germinales) dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux. Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses «normalisées» et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris. De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées: les ovocytes obtenus produisent des cellules souches embryonnaires

capables de donner une souris adulte. Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs). En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales

pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (voir la figure).

Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.

