

L'ESSENTIEL

- Dans la lutte contre le cancer, les thérapies ciblées atteignent leurs limites à cause de l'hétérogénéité des cellules dans une tumeur.
- Ces thérapies sont fondées sur l'idée que l'origine du cancer est génétique.
- Une autre explication permettra peut-être de dépasser leurs limites : une tumeur surviendrait lorsqu'une perturbation fait perdre aux cellules le contact avec leur environnement.
- Rétablir ce contact pourrait normaliser les cellules cancéreuses.

L'AUTEUR



Jean-Pascal CAPP est maître de conférences en biologie moléculaire à l'Insa de

Toulouse/Université fédérale Toulouse Midi-Pyrénées et membre du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, à l'Insa.

À ÉCOUTER

Le jeudi 2 avril 2015, de 14h à 15h, Jean-Pascal Capp reviendra sur cette nouvelle vision des cancers dans la partie *Actualités* de l'émission *La marche des sciences* sur France Culture. www.franceculture.com

symptomatique du poids donné aux mutations dans la survenue du cancer, poids qui motive les recherches génomiques sur cette maladie. Pourtant, 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. Une tumeur – une population de cellules se comportant différemment – se formerait dans un tissu de l'organisme non pas à cause d'une mutation survenue, 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.

Des mutations variées d'une cellule à l'autre

La théorie de l'origine génétique des cancers domine les recherches actuelles sur ces maladies. Selon cette théorie, pour qu'une tumeur se développe, une cellule du tissu d'origine doit acquérir des modifications génétiques lui permettant d'échapper au contrôle que le tissu exerce sur la prolifération cellulaire. Ses cellules-filles commencent alors à envahir le tissu jusqu'à rompre ses barrières et provoquer des métastases grâce à l'acquisition de nouvelles modifications génétiques qui leur confèrent un avantage de croissance et les rendent plus agressives. Le déclenchement du processus se situe bien ici au niveau génétique, et c'est une cellule unique qui en est à l'origine.

Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie de la révolution technologique qui permet 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 certains travaux permettent désormais de 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 qui les portent 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 permettent de reconstituer l'histoire génétique des tumeurs. Pourtant, les choses ne sont pas aussi simples, nous allons le voir.

Dans la lignée de ces travaux, il existe désormais 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. Il est maintenant bien établi que celles-ci sont constituées de sous-populations souvent génétiquement très hétérogènes.

On comprend donc les limites de stratégies thérapeutiques qui ciblent des gènes altérés dans les cellules cancéreuses : il est fort probable que certaines cellules n'y soient pas sensibles, ne contenant pas les altérations ciblées. Mais, me direz-vous, il suffit alors de séquencer le génome de plusieurs parties

de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène. Cependant, même alors, 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 n'a même pas été possible de détecter de mutation motrice commune dans des cellules séquençées individuellement.

C'est bien sûr un coup dur pour les défenseurs des 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 se demander s'il n'est pas nécessaire de revoir notre conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. De fait, un autre facteur est à considérer : l'hétérogénéité intratumorale n'est pas seulement génétique. Les tumeurs présentent aussi une hétérogénéité à d'autres niveaux moléculaires qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie et de résistance thérapeutique.

Depuis quelques années, on sait qu'au sein d'une tumeur, les cellules n'ont pas toutes la même activité. Certaines voies de signalisation sont activées différemment selon les cellules. Ces voies sont constituées de cascades de réactions biochimiques dans la cellule. Elles commencent souvent

Glossaire

Expression des gènes :

Lecture et traduction du matériel génétique d'une cellule. Elle a un caractère aléatoire, car elle dépend des rencontres entre diverses molécules dans la cellule.

Mutation motrice :

Altération d'un gène qui joue un rôle important dans la progression d'un cancer, par opposition aux mutations passagères.

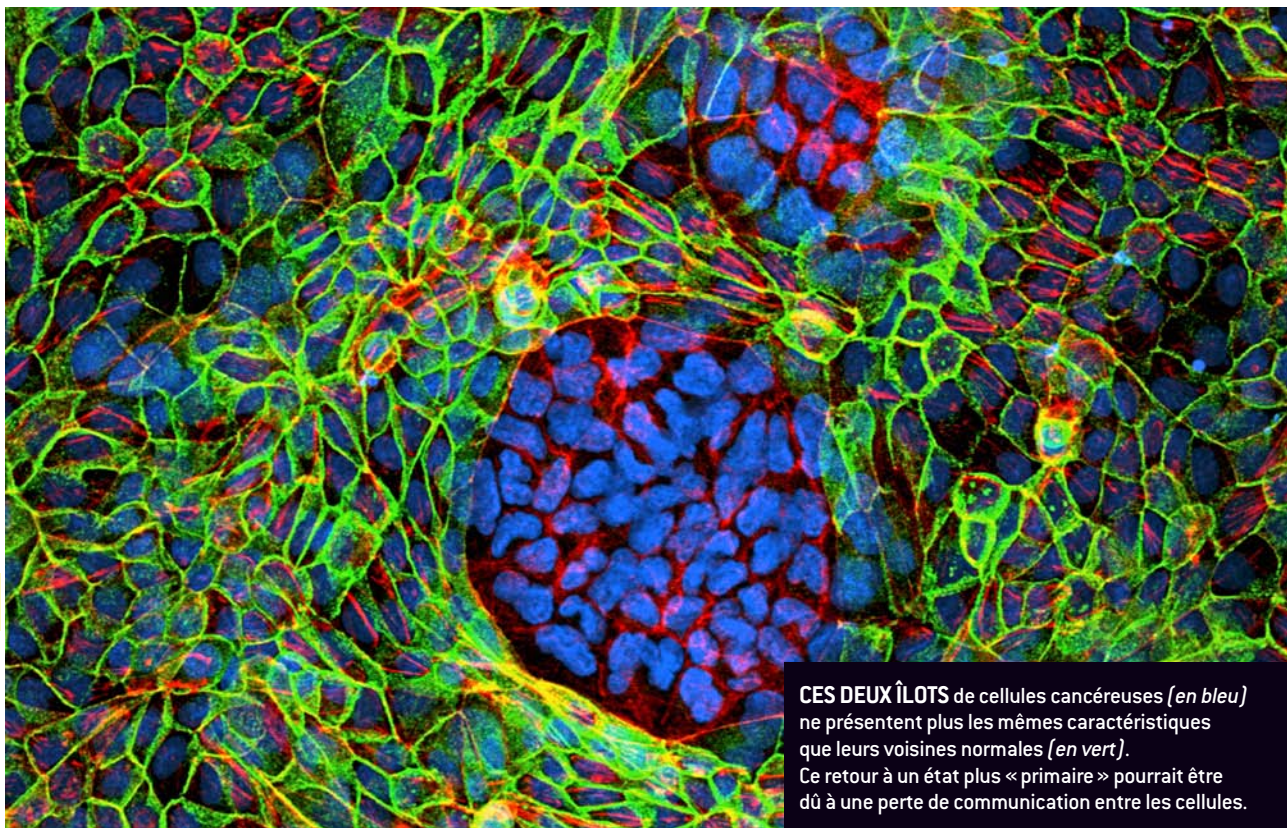
Différenciation :

Processus par lequel des cellules se spécialisent en un type cellulaire.

Cellule souche : cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.

Cellules souches

cancéreuses : cellules cancéreuses aux propriétés de cellules souches.



CES DEUX ÎLOTS de cellules cancéreuses (en bleu) ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales (en vert). Ce retour à un état plus « primaire » pourrait être dû à une perte de communication entre les cellules.