

microbiote

d'après le charme discret de l'intestin

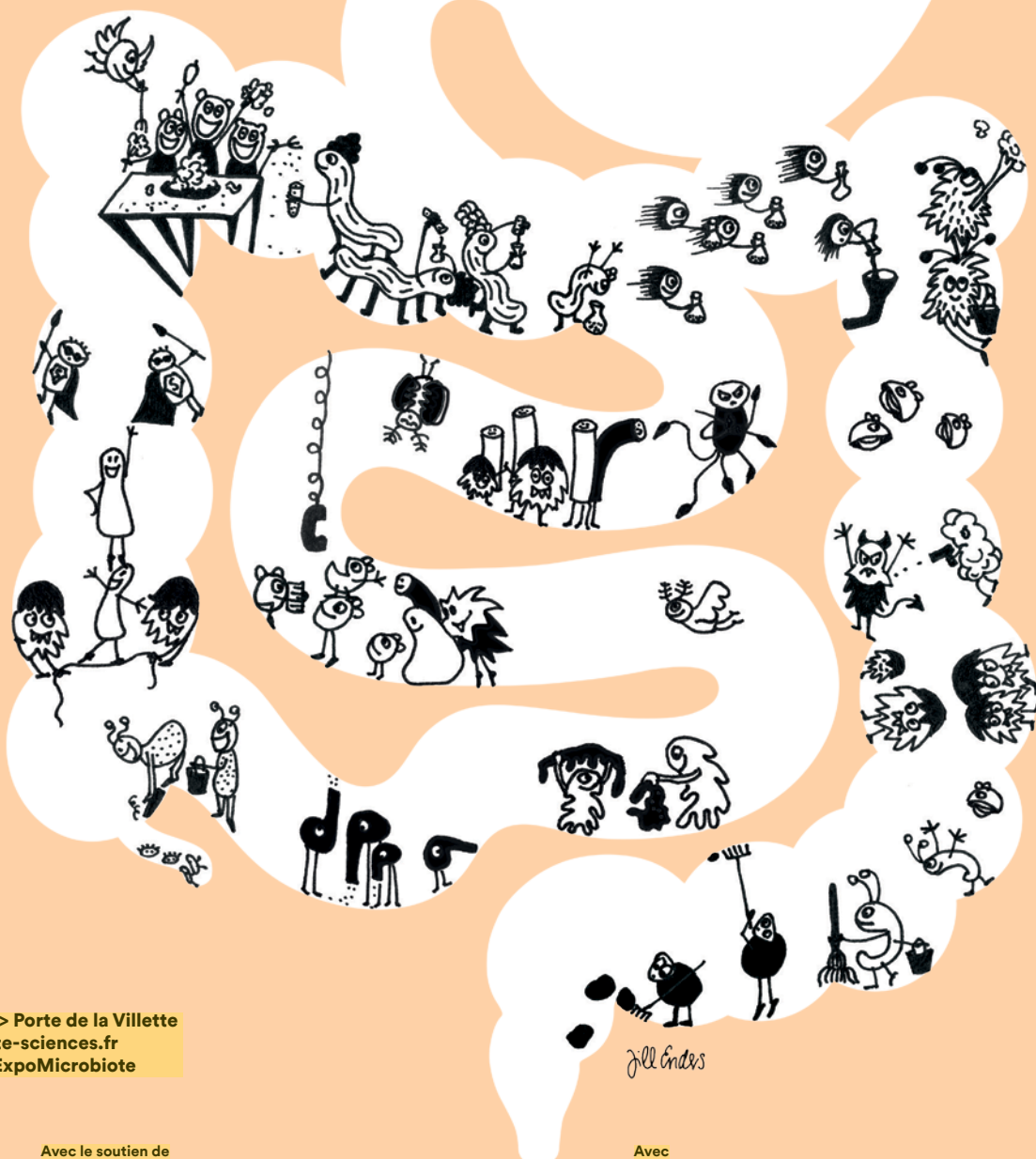
exposition

4 décembre 2018

— 4 août 2019

cité

sciences
et industrie



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

En partenariat avec

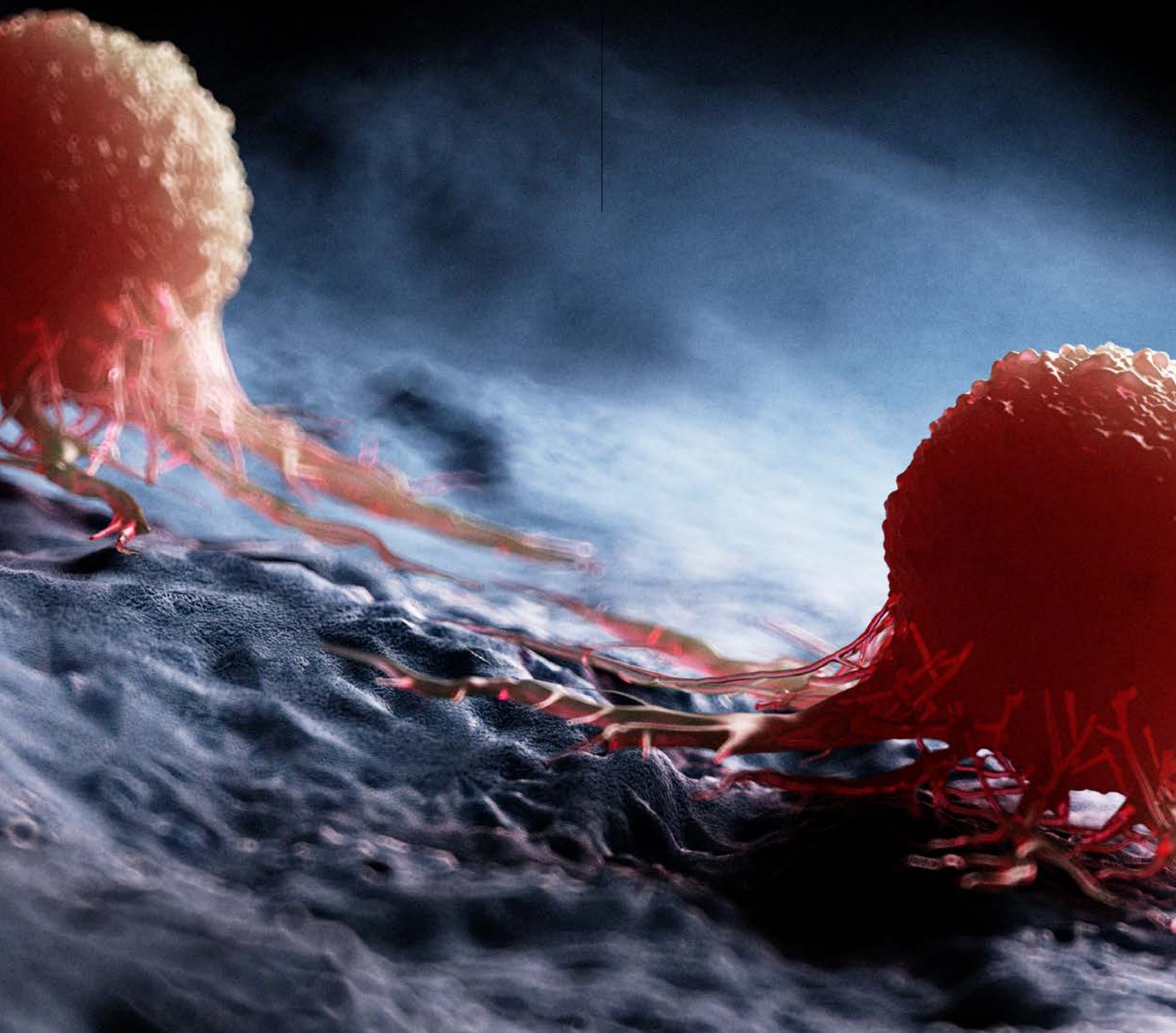


Avec le soutien de



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.