

**P**our 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

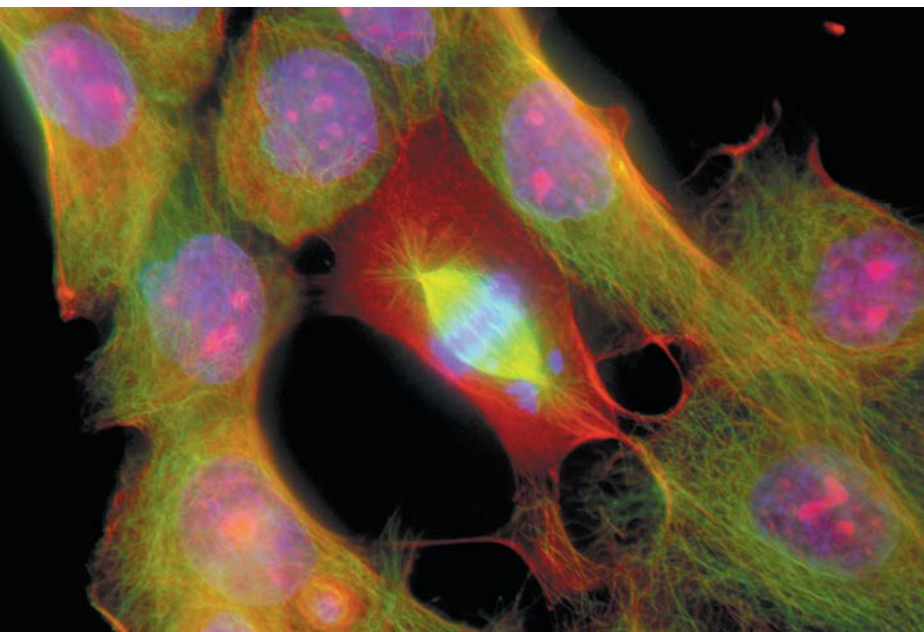
Les biologistes de l'évolution (dont moi) voient cependant la diversité comme une source d'informations précieuses. Avec des collègues de l'université Yale et d'autres institutions, j'ai décidé d'étudier comment les mutations étaient liées les unes aux autres. En appliquant des méthodes issues de la 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 ➤