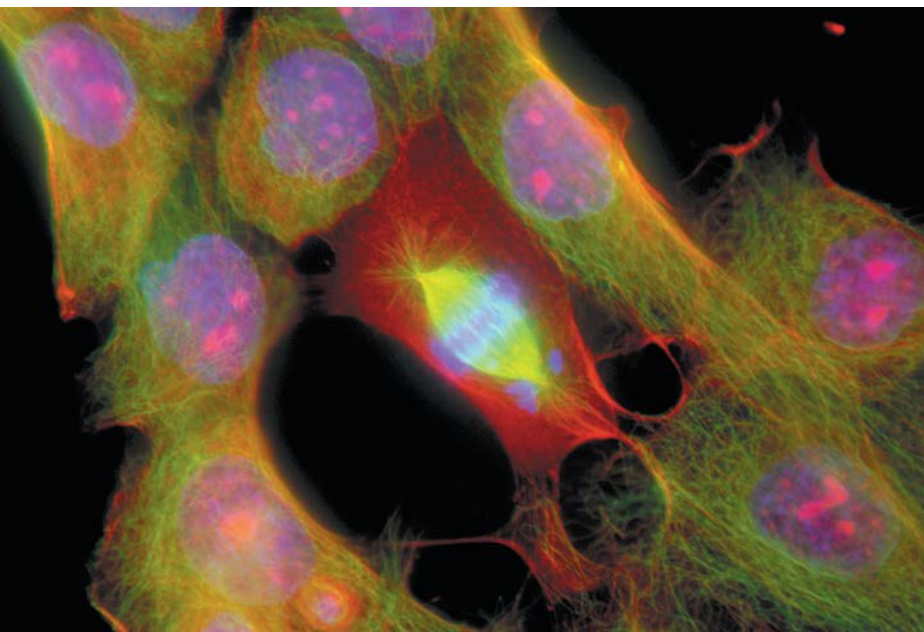




Une métastase (ici des cellules d'une métastase au foie, dont une, au centre, est en cours de division) est une tumeur secondaire issue d'une cellule métastatique qui s'est détachée de la tumeur primaire et a atteint une autre région de l'organisme via la circulation sanguine, où elle s'est mise à proliférer.

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

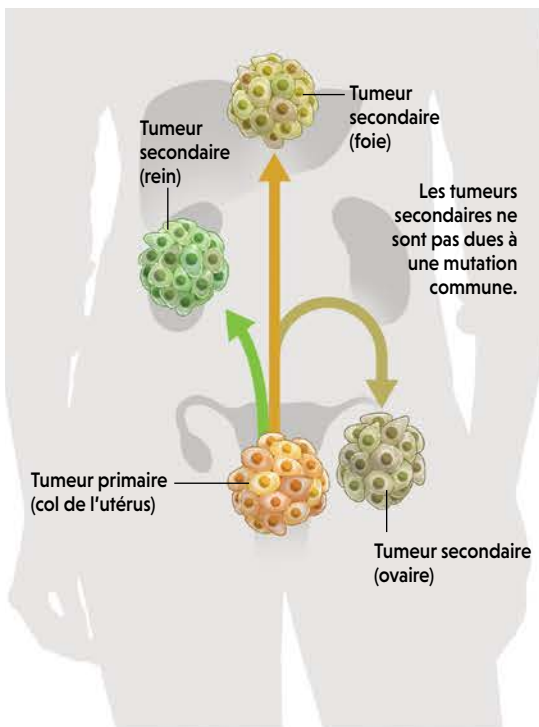
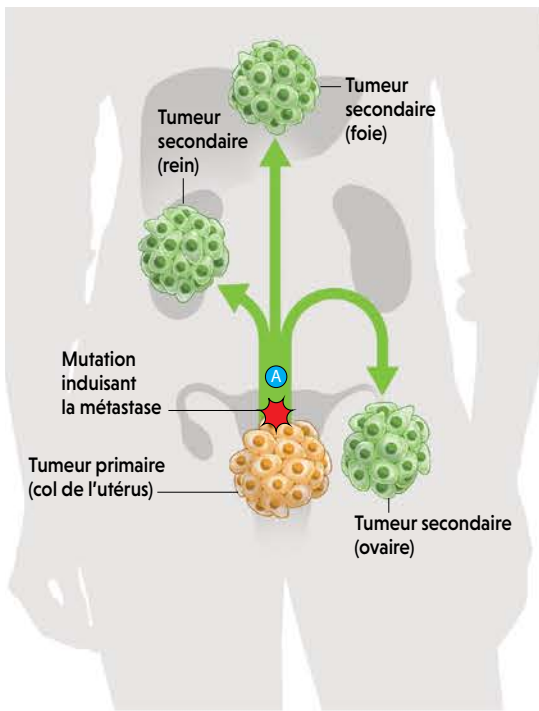
On se sert de ce type d'arbre, par exemple, pour comprendre notre relation avec les chimpanzés, les gorilles et les orangs-outans, et les liens que les primates entretiennent avec le reste du vivant, avec les oiseaux, les plantes et les bactéries. Les scientifiques calculent ces arbres en comparant la 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 ➤

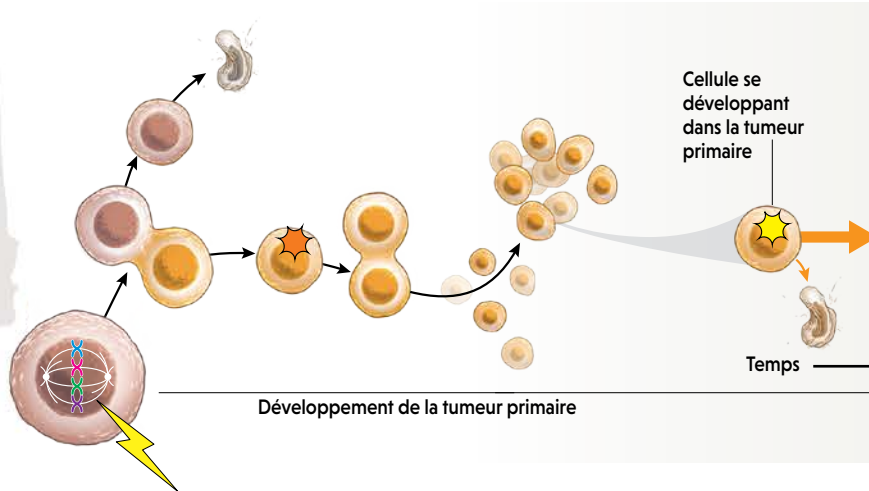
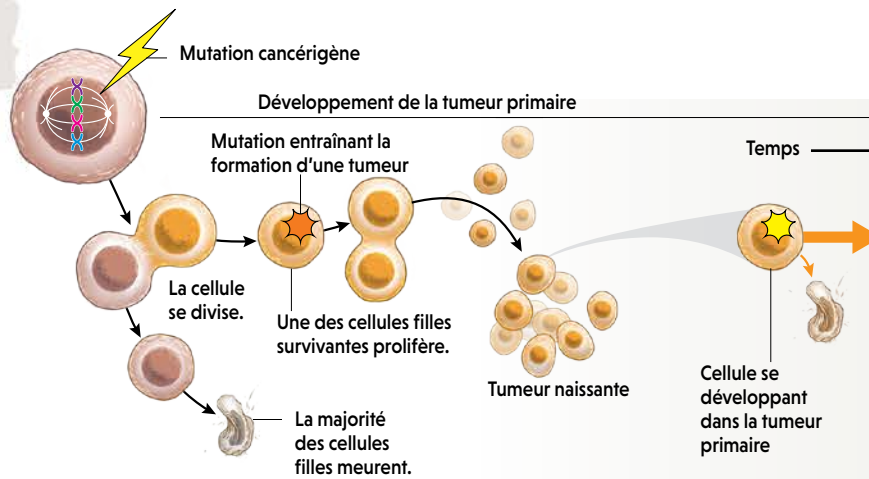
LINÉAIRE OU À BRANCHES?

Si les cancers sont si létaux, c'est à cause des métastases – l'installation de cellules cancéreuses issues de la tumeur primaire dans des tissus sains. Suivant le modèle linéaire de propagation du cancer (en haut), les oncologues ont longtemps recherché les mutations qu'ils pensaient responsables des métastases, afin de les cibler. Toutefois, les arbres phylogénétiques des cellules cancéreuses que l'auteur a construits pour plusieurs patients indiquent que ce modèle ne reflète pas les données. Au lieu qu'une ou plusieurs mutations clés induisent des métastases, les branches de l'arbre du cancer qui conduisent aux tumeurs secondaires émergent aléatoirement de la tumeur primaire (en bas). Aucune mutation particulière n'est requise pour qu'une cellule se mette à métastaser.



LE MODÈLE LINÉAIRE

Pendant des décennies, les chercheurs en cancérologie ont pensé qu'une série spécifique de mutations, en s'accumulant, pilotaient la formation d'une tumeur et que les métastases n'apparaissaient qu'après cette phase d'initiation, à la suite de nouvelles mutations. Dans ce modèle linéaire, si, par exemple, une tumeur se forme dans le col de l'utérus, une seule mutation additionnelle (A) suffirait à



LE MODÈLE À BRANCHES

Les arbres phylogénétiques de l'auteur ont révélé que les tumeurs secondaires sont issues de multiples lignées génétiques (B) présentes dans la tumeur primaire. Par conséquent, les tissus métastasés peuvent être plus proches, du point de vue génétique, de la tumeur originelle que les uns des autres. Ces découvertes suggèrent qu'au lieu de cibler des gènes présumés responsables des métastases, les oncologues pourraient obtenir de meilleurs résultats en visant des gènes « pilotes », dont les mutations semblent intervenir dans la formation à la fois de la tumeur et des métastases.