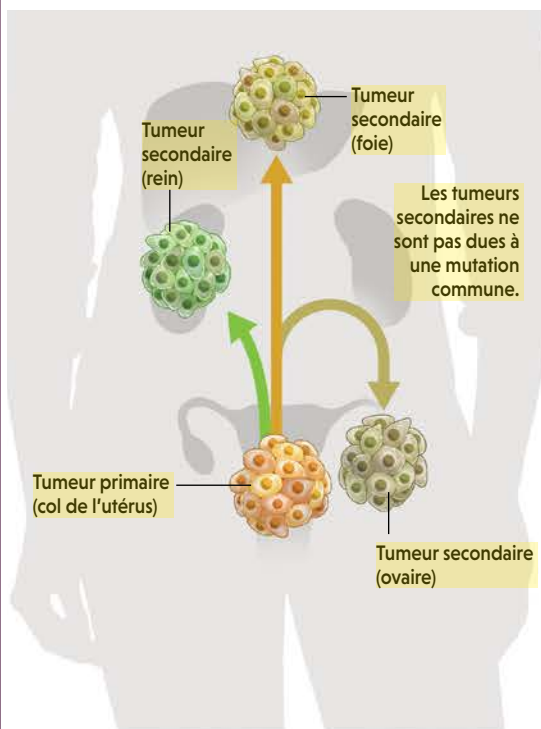
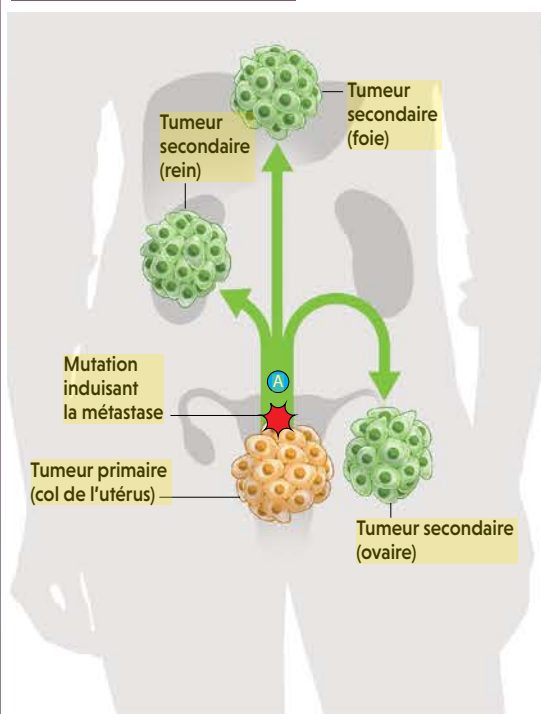


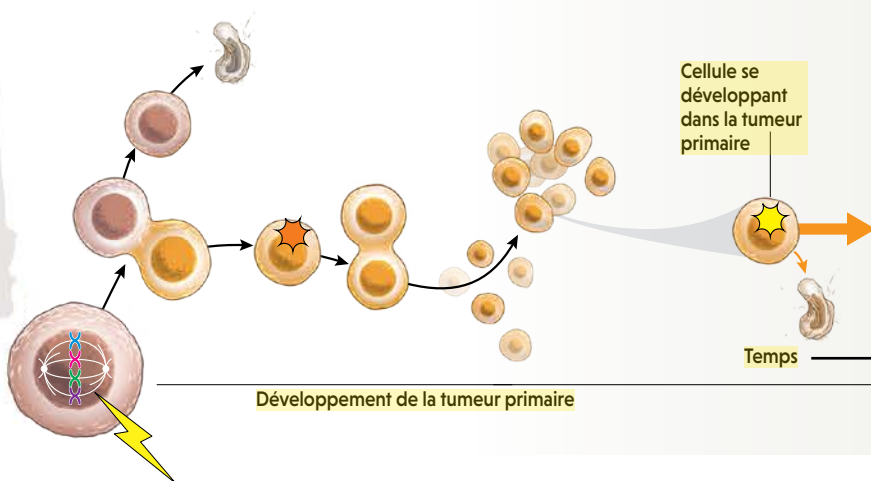
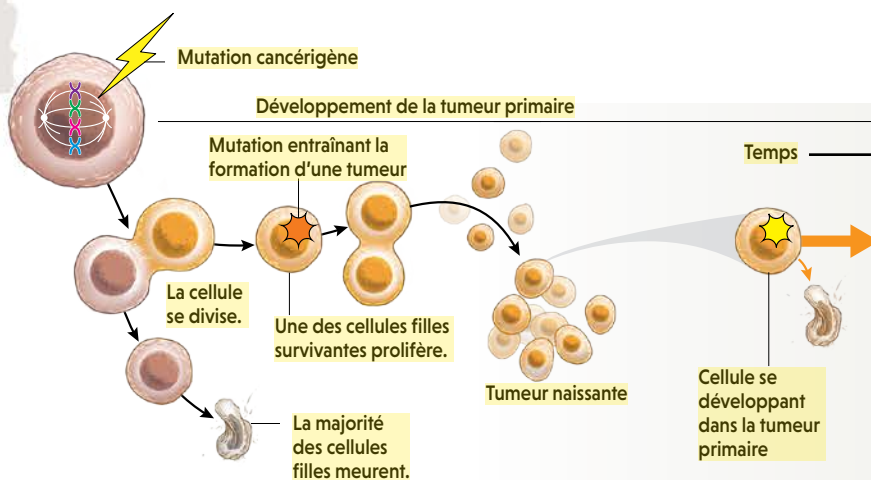
LINÉAIRE OU À BRANCHES?

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

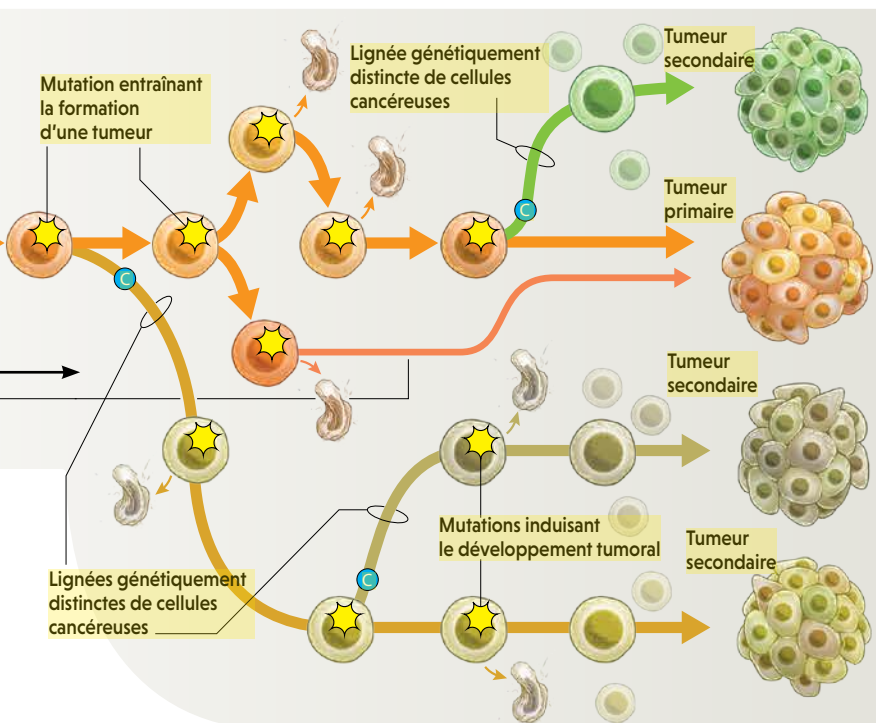
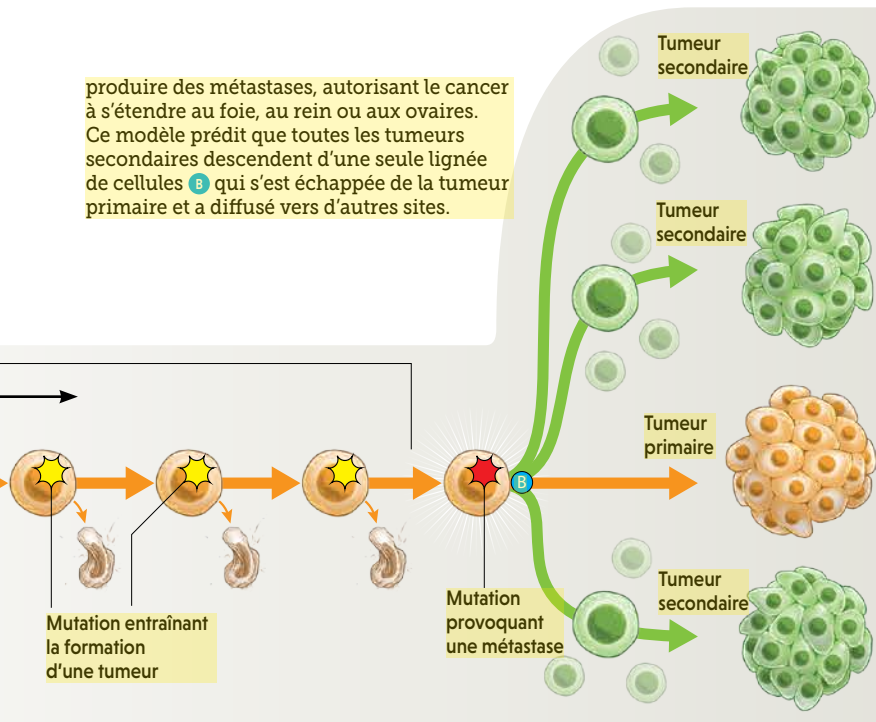
Pendant des décennies, les chercheurs en cancérologie ont pensé qu'une série spécifique de mutations, en s'accumulant, pilotaient la formation d'une tumeur et que les métastases n'apparaissaient qu'après cette phase d'initiation, à la suite de nouvelles mutations. Dans ce modèle linéaire, si, par exemple, 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 **C** 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.

produire des métastases, autorisant le cancer à s'étendre au foie, au rein ou aux ovaires. Ce modèle prédit que toutes les tumeurs secondaires descendent d'une seule lignée de cellules **B** qui s'est échappée de la tumeur primaire et a diffusé vers d'autres sites.



➤ lignée unique de cellules qui se seraient détachées de la tumeur primaire et auraient migré vers d'autres sites. Si tel est le cas, c'est-à-dire si une unique succession de mutations dans la tumeur primaire est la cause de toutes les métastases, on s'attend à ce que la séquence génétique de chaque tumeur secondaire soit plus étroitement liée à celle des autres tumeurs secondaires qu'à n'importe quelle partie de la tumeur primaire.

Ce n'est pas ce que nous avons vu. Dès l'analyse des premiers arbres, nous avons repéré des patients dont le tissu tumoral primaire était étroitement lié à certains tissus métastatiques, mais pas à d'autres. Ce qui ne pouvait signifier qu'une chose: les métastases ne résultaient pas d'une, mais de plusieurs lignées génétiques au sein de la tumeur primaire. Nous avons retrouvé cette configuration dans plus d'un tiers des cas où nous avons réussi à construire un arbre fiable.

PAS DE MUTATION À L'ORIGINE DES MÉTASTASES?

Nous étions stupéfaits de voir que le modèle linéaire classique ne correspondait pas aux données réelles. Ce n'était pas un seul événement rare qui provoquait toutes les métastases, mais les changements génétiques précoces à l'origine même de la prolifération de la tumeur primaire. Ces mutations rendaient manifestement aussi certaines lignées cellulaires capables de métastaser.

De plus, dans les lignées cellulaires ayant évolué en métastases, il nous était impossible d'identifier un gène coupable. En dehors des gènes clés déjà connus pour déclencher la tumorigenèse (comme le gène *KRAS*, qui est muté dans les tumeurs primaires de presque tous les patients atteints d'un cancer du pancréas), aucun gène des tissus métastatiques n'était muté chez plusieurs patients. En fait, les mutations trouvées dans les branches conduisant à des tumeurs secondaires étaient indiscernables de celles de lignées n'ayant jamais quitté la tumeur primaire. Nous en avons déduit que d'autres facteurs que les mutations étaient à blâmer dans l'apparition des métastases, comme des modifications épigénétiques (des altérations de l'expression des gènes) d'une cellule de la tumeur primaire ou les caractéristiques de son microenvironnement.

Des modifications épigénétiques dans un petit groupe de cellules, dues par exemple à l'exposition à une substance cancérigène, pourraient en effet augmenter la propension des cellules à migrer. La position d'une cellule tumorale par rapport aux autres types de cellules de l'organisme pourrait aussi jouer un rôle dans le processus métastatique. Par exemple, certaines cellules tumorales pourraient se ➤