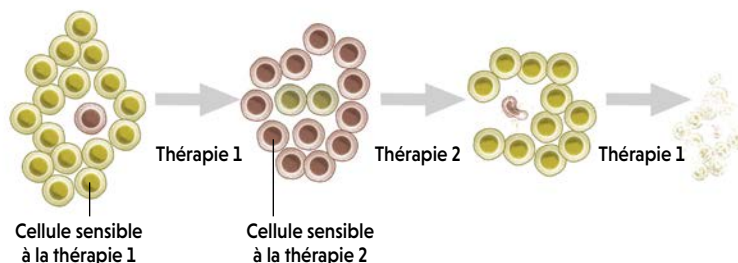
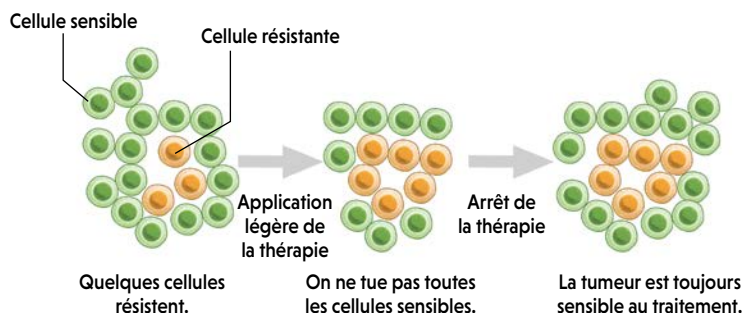


LA PISTE DE LA THÉRAPIE « ADAPTATIVE »

Le fait que la prolifération de ces cellules cancéreuses soit régie par les mécanismes évolutifs n'est pas forcément une bonne nouvelle pour les thérapies. En effet, combattre un ennemi darwinien est souvent vu comme s'engager dans une course aux armements avec un adversaire qui ne sera jamais à court d'imagination. Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, de nouvelles souches résistantes apparaissent tous les jours, de sorte que les laboratoires pharmaceutiques ont de plus en plus de difficultés à développer de nouvelles molécules antibiotiques. Néanmoins, cela soulève également des motifs d'espoir pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Il faut dire que les traitements anti-cancer, en grossissant le trait, relèvent encore aujourd'hui plus du remède de cheval que de la frappe chirurgicale. Ils consistent à essayer de tuer le maximum de cellules cancéreuses, en endommageant le moins possible les cellules dites saines. En conséquence, les traitements ciblent les cellules cancéreuses qui sont le plus présentes dans les tumeurs (et uniquement dans celles-ci). Si la tumeur est prise à un stade précoce (quand relativement peu de mutations sont présentes), ce type de traitement peut effectivement éradiquer la totalité des cellules cancéreuses.

En revanche, lorsque la tumeur est découverte à un stade plus avancé, l'hétérogénéité génétique au sein de la tumeur peut être particulièrement élevée. Ainsi, les cellules cancéreuses sensibles au traitement vont disparaître, mais parmi la grande diversité des cellules présentes dans la tumeur, certaines seront résistantes au traitement. Pire, le traitement ayant supprimé la quasi-totalité des cellules



La thérapie adaptative vise à éviter que des cellules résistantes s'installent dans la tumeur, par exemple en ajustant le temps de traitement en fonction de la réponse de la tumeur (*en haut*) ou en combinant plusieurs traitements au cours du temps (*en bas*).

sensibles, les cellules résistantes sont ainsi libérées de leur compétition avec les cellules sensibles pour l'accès aux ressources fondamentales à leur cycle cellulaire. C'est ainsi que se met en place la résistance aux chimiothérapies.

Une nouvelle approche, fondée sur la théorie de l'évolution, est en train de voir le jour pour combattre ce phénomène. Baptisée « thérapie adaptative », cette nouvelle forme de thérapie a un objectif radicalement différent de l'approche classique. En effet, au lieu de chercher à éradiquer la tumeur, l'objectif est de contrôler sa croissance pour qu'elle n'atteigne pas une taille dangereuse pour la santé de l'individu tout en s'assurant que les cellules cancéreuses résistantes soient toujours en compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, et donc que les cellules résistantes ne deviennent pas majoritaires.

D'abord développée au sein de modèles mathématiques, puis testée avec succès sur des modèles expérimentaux, cette approche reposant sur des administrations plus légères de chimiothérapies à intervalles réguliers fait aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques chez l'humain aux États-Unis,

notamment au centre anti-cancer Moffit, à Tampa (Floride). Ainsi, sur le cancer métastatique de la prostate, seulement 1 patient sur 11 avait connu une réémergence de son cancer après 30 mois de traitement avec cette approche évolutionniste contre 14 patients sur 16 avec une approche classique. L'efficacité à long terme avait été multipliée par presque dix ! En outre, les patients avaient reçu en moyenne 47 % de chimiothérapie en moins avec la thérapie adaptative, ce qui a aussi eu pour conséquence de diminuer les effets secondaires du traitement. Si l'application des concepts de la biologie évolutive à la recherche sur le cancer n'en est qu'à ses débuts, la dynamique scientifique est bel et bien lancée et les promesses de l'approche défendue dans cet article et celle de la thérapie adaptative s'avèrent nombreuses.

BENJAMIN ROCHE

IRD, Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer, Montpellier

> propager dans l'organisme parce qu'elles se trouvent à proximité d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, tandis que d'autres cellules présentant les mêmes mutations, mais plus éloignées, resteraient inoffensives. Ces autres facteurs potentiellement capables d'agir sur la formation des métastases auraient alors peu ou rien à voir avec les mutations ultérieures apparaissant dans nos arbres phylogénétiques.

Une fois convaincus que des lignées divergentes de la tumeur primaire produisaient

parfois des métastases distinctes, nous nous sommes demandé à quel moment dans la vie du patient ces lignées métastatiques divergeaient. Or nos arbres de phylogénie moléculaire ne répondaient pas à cette question : la longueur des branches ne correspond pas au temps réel, mais au nombre de mutations qui distinguent différentes parties du cancer, par exemple la tumeur primaire et les métastases. Ils ne nous renseignent pas sur le temps nécessaire à une tumeur pour donner naissance à

une autre. Nous nous sommes alors interrogés : et si nous utilisions une autre technique de la biologie évolutive – la construction d'arbres temporels – pour comprendre l'histoire de la progression du cancer dans le corps humain ? Dans un arbre temporel, la longueur d'une branche mesure le temps qui s'est écoulé entre l'apparition d'une espèce et sa différenciation en une autre. De telles représentations, obtenues en comparant les caractéristiques d'intérêt (les séquences génétiques, par exemple) et en les combinant avec des informations temporelles (comme les taux de mutation), permettent aux scientifiques de situer chronologiquement les changements clés. On les a utilisées, par exemple, sur des données fossiles pour révéler comment s'est déroulée l'explosion de la vie pluricellulaire au Cambrien, il y a près de 550 millions d'années.

UN ARBRE TEMPOREL DU CANCER

Bien sûr, nous n'avions pas de données fossiles pour calibrer l'évolution du cancer chez un individu. Mais nous avions peut-être mieux. Dans de nombreux cas, nous possédions des tissus primaires extraits avant l'autopsie. En outre, nous disposions des dossiers médicaux de chaque patient, indiquant sa date de naissance, celle où le diagnostic avait été posé et encore d'autres données temporelles sur la biopsie, l'ablation chirurgicale d'une tumeur et l'autopsie. Les dates de ces événements ont servi de points d'étalonnage. Par exemple, le cancer n'avait pas pu apparaître avant l'année de naissance et devait exister lors du diagnostic

La première mutation était survenue des décennies avant le diagnostic du cancer

de la tumeur primaire. Les dates des biopsies et des ablations tumorales nous ont donné un aperçu de l'évolution du cancer. Finalement, tout cela nous a permis de calculer un taux de mutation. Nous avons également consulté des données que des radiologues avaient publiées sur le rythme de division des cellules de la tumeur primaire. (Les radiologues avaient

recueilli ces données afin d'évaluer la quantité de rayonnement nécessaire pour détruire une tumeur par radiothérapie.)

Atila Iamarino, à l'époque postdoctorant de mon laboratoire, a utilisé toutes ces informations pour transformer les arbres de phylogénie moléculaire en arbres temporels. Cela nous a donné un premier aperçu de l'évolution génétique du cancer au cours de la vie de patients ayant bénéficié de soins à un stade plus ou moins avancé de leur cancer. Nous avons pu estimer, par exemple, quand était apparue la première mutation ayant différencié les cellules cancéreuses des tissus sains. Chez les jeunes patients, cette divergence s'était produite en général quelques années avant le diagnostic ; chez les patients plus âgés, elle était parfois survenue des décennies plus tôt.

DES RACINES PROFONDES ET UNE PART DE HASARD

Il paraît assez incroyable que la première mutation ayant conduit au cancer survienne des années, voire des décennies avant son diagnostic. Fait tout aussi troublant, chez neuf sujets sur dix, au moins une lignée métastatique avait déjà divergé lors du diagnostic. En fait, dans sept cas, cette branche maligne s'était séparée du tronc de l'arbre plus près de l'origine de la tumeur primaire que de la mort du patient.

Ces observations nous ont frappés. Elles révélaient une information inattendue : il arrive que les cellules bourgeonnant en métastases se différencient génétiquement des autres cellules de la tumeur primaire dès les premiers instants de l'histoire évolutive et temporelle du cancer. Si tôt, en fait, qu'elles divergent avant même que la tumeur primaire ait été diagnostiquée.

En nous lançant dans ces recherches, nous avions espéré identifier des mutations cruciales dans l'apparition des métastases, qui auraient fourni de parfaites cibles pharmacologiques. Mais comme la génétique des lignées métastatiques ne présentait aucune particularité, nous avons dû changer de stratégie. Délaissant les branches de l'arbre, nous nous sommes intéressés au tronc. Et lui, ne jouait-il pas un rôle particulier dans l'apparition du cancer ? Pour répondre à cette question, nous avons examiné si des mutations dans ce tronc concernaient des gènes déjà connus pour jouer un rôle dans le cancer. En d'autres termes, des mutations associées à de tels gènes survenaient-elles tôt dans l'histoire de la tumeur ?

La réponse a été affirmative. Par exemple, chez de nombreux patients, le gène suppresseur de tumeur *p53*, qui inhibe la prolifération des cellules, avait muté très tôt dans l'évolution de leur tumeur, et ce dans divers types de cancer. Il en était de même du proto-oncogène *KRAS* (un proto-oncogène est un gène qui, une fois

muté, devient un oncogène, c'est-à-dire un gène qui amène la cellule à se diviser sans cesse). Notamment, presque tous les patients atteints d'un cancer du pancréas avaient subi une mutation précoce du douzième site du gène *KRAS*.

La présence fréquente de tels gènes clés mutés dans les racines des lignées cancéreuses implique qu'ils participent activement à la formation des tumeurs, ainsi qu'à celle des métastases. Selon nous, à mesure que s'accumulent ces moteurs génétiques de la tumorigenèse, la probabilité de métastase ne devient guère plus qu'un jeu de hasard: plus les cellules cancéreuses sont nombreuses, plus il y a de risques que certaines se retrouvent en un endroit ou adoptent un état épigénétique qui facilitent leur diffusion.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer comment les mutations de ces gènes clés influencent les probabilités de tumorigenèse et de métastase. Malgré tout, ces gènes «pilotes» du cancer méritent une attention renouvelée. Les médicaments qui les ciblent pourraient se révéler essentiels tant au début du développement des tumeurs primaires qu'à un stade avancé du cancer.

LES MUTATIONS DES BRANCHES, UNE PISTE POUR COMPRENDRE LA RÉSISTANCE

Des essais cliniques récents ont montré qu'il est possible de débrider le système immunitaire de l'organisme pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Hélas, face à l'immunothérapie comme aux médicaments ciblés, les tumeurs développent avec le temps des formes de résistance. La résistance provient-elle de mutations spécifiques, au même titre que la tumeur initiale? Ou est-ce un symptôme du microenvironnement biologique et d'autres facteurs, comme semblent l'être les métastases? Nous l'ignorons encore, mais les arbres de parenté devraient apporter des réponses.

Nos études sur les arbres temporels ont révélé que certains gènes moins connus, également suspectés de conduire la cancérogenèse, avaient aussi muté, mais que ces altérations avaient tendance à se produire plus tard dans l'histoire de la maladie. Autrement dit, les mutations de ces gènes n'intervenaient pas au niveau du tronc, mais des branches de l'arbre, de sorte qu'elles n'étaient généralement présentes que dans certaines tumeurs du patient. En conséquence, une thérapie dirigée contre de telles mutations tuerait seulement la branche mutée, tandis que le reste de l'arbre cancéreux continuerait à proliférer et à menacer la vie du patient. Il est ainsi important que les oncologues utilisant de tels médicaments

La résistance proviendrait de mutations peut-être liées au traitement suivi

ciblés les complètent par des traitements conçus pour tuer d'autres types de cellules cancéreuses.

D'un autre côté, si un médicament cible une tumeur précoce présente dans tous les tissus cancéreux, une résistance pourrait survenir là aussi en raison de la croissance de cellules dotées de nouvelles mutations. En effet, la pathologiste Katerina Politi, qui travaille à la faculté de médecine de l'université Yale, et ses collègues ont identifié des modifications du gène *EGFR* – un autre facteur majeur de cancer (en particulier dans le poumon) lorsqu'il est muté – qui jouent un rôle important dans le phénomène de résistance. Pour comprendre pourquoi et comment la résistance évolue à mesure que le patient est traité, notre équipe a commencé à utiliser des techniques de la biologie évolutive. Nous calculons actuellement les arbres cancéreux des patients et recherchons des mutations sur les branches qui conduisent à des tissus résistants au traitement, tels qu'une tumeur récurrente. Nos résultats préliminaires sont excitants: ils suggèrent que la résistance proviendrait de changements génétiques qui seraient peut-être liés au type de traitement suivi par le patient.

Chaque année, la palette de médicaments anticancéreux ciblant des mutations spécifiques s'élargit. De plus en plus, les oncologues prescrivent des combinaisons complexes de chimiothérapie traditionnelle, de radiothérapie et d'immunothérapie. Ces spécialistes ne considèrent plus un type de cancer comme une maladie homogène. Chaque cancer qui frappe un individu est une entité propre. À l'avenir, l'étude génomique de patients individuels aura un impact énorme sur les traitements du cancer. Pour utiliser ces nouveaux outils à bon escient, les oncologues devront revêtir l'habit de biologistes de l'évolution. Ils devront apprendre à évaluer la variation génétique présente dans les tissus cancéreux de chaque patient et à concevoir en conséquence une stratégie pour détruire l'arbre du cancer, de la racine aux branches. ■

BIBLIOGRAPHIE

Z.-M. Zhao et al., **Early and multiple origins of metastatic lineages within primary tumors**, *PNAS*, vol. 113(8), pp. 2140-2145, 2016.

W. S. Hong et al., **Inferring the origin of metastases from cancer phylogenies**, *Cancer Research*, vol. 75(19), pp. 4021-4025, 2015.

Cancer : l'arsenal des nouvelles thérapies, *Hors-série Pour la Science*, n° 99, 2018.