



SANTÉ

Voyage au cœur d'une tumeur



MARINE CORNIOU

16-05-2019

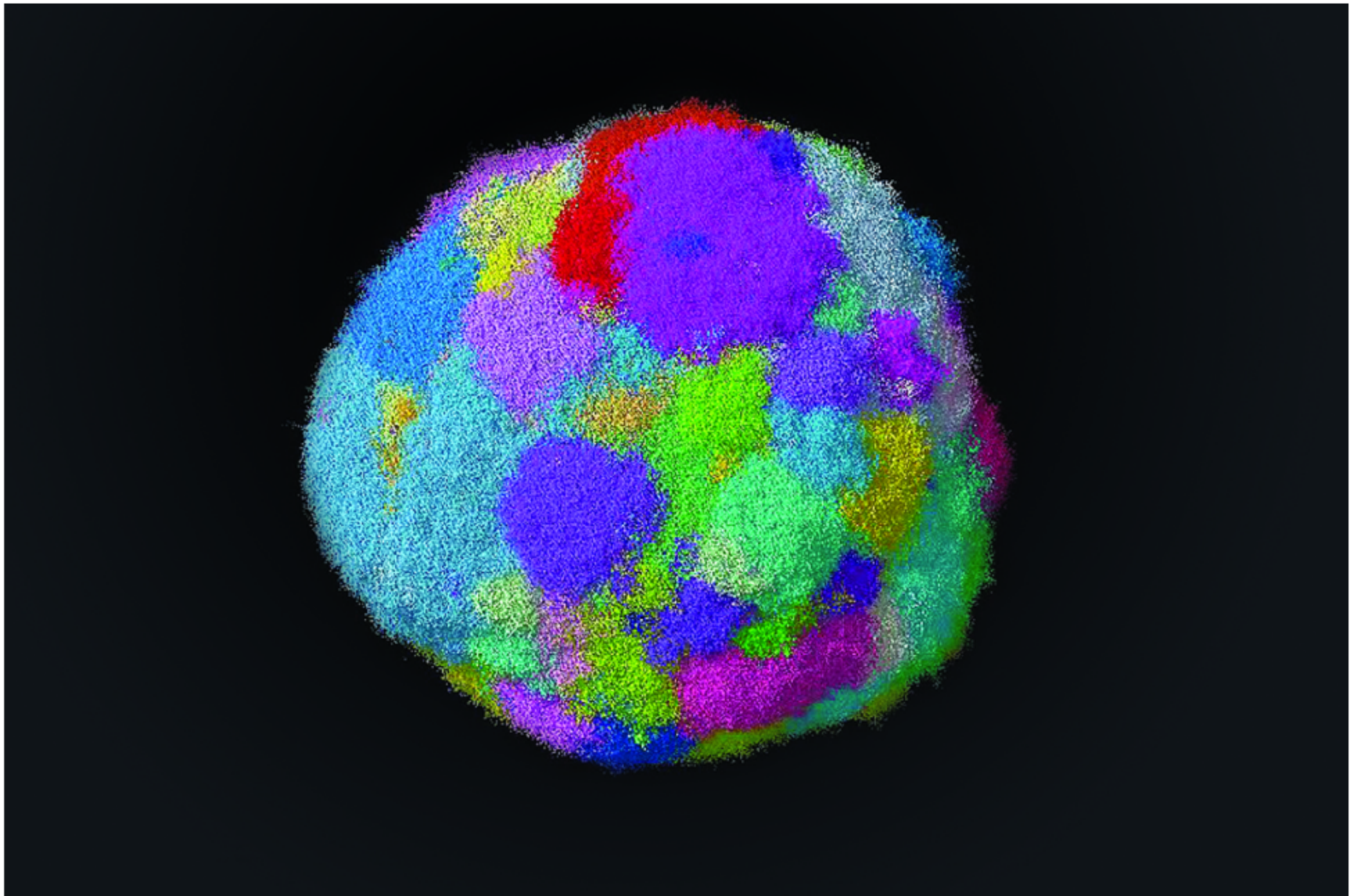


Image: Martin Nowak, Bartek Waclaw et Bert Vogelstein

Les cellules cancéreuses font preuve d'une redoutable hétérogénéité, qui joue un rôle dans la progression de la maladie et la résistance aux traitements.

C'est l'histoire d'une cellule comme une autre, dans laquelle surviennent de façon aléatoire une série de petites erreurs génétiques qui s'accumulent et finissent par la rendre immortelle et incontrôlable. Voilà, en résumé, la théorie qui prévaut pour expliquer la genèse des cancers.

Au début des années 2000, l'avènement du séquençage génétique a fait naître un espoir: celui de trouver le ou les quelques gènes à l'origine de ces dérèglements, de les neutraliser à l'aide des fameuses «thérapies ciblées» et de régler le problème une fois pour toutes. «On pensait découvrir *le* gène, trouver *le* médicament pour traiter *le* cancer», caricature Sébastien Lemieux, chercheur en bio-informatique à l'Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC) de l'Université de Montréal.

Mais au fil des ans, les chercheurs ont déchanté. Leurs analyses ont dévoilé une complexité vertigineuse. D'abord, il n'y a pas «quelques gènes» susceptibles de causer un cancer, mais au moins 500. Ensuite, d'un cancer à l'autre, le tableau des anomalies génétiques peut varier du tout au tout. Pire, au sein d'une même tumeur, les mutations diffèrent parfois radicalement d'une cellule à l'autre! En 2015, une équipe sino-américaine a prélevé 300 échantillons sur une tumeur du foie, grosse comme une balle de ping-pong, et les ont séquencés. Bilan? La tumeur comptait plus de 100 millions de mutations distinctes!

La simulation ci-dessous, publiée dans *Nature* en 2015, l'expose parfaitement. Les différentes couleurs représentent des cellules de composition génétique différente. Plus les couleurs sont similaires, plus les cellules ont des mutations en commun.

«Les aberrations qui se produisent dans l'ADN percolent et ont des répercussions dans toute la cellule, relève Sébastien Lemieux. C'est pourquoi, depuis quelques années, les chercheurs décortiquent les cellules cancéreuses sous tous les angles: en regardant quels sont les gènes actifs, en cartographiant les marques épigénétiques, en étudiant les protéines et les métabolites.» Chaque



LES P

SANTÉ

Com
nerf

8 MAX

SCIENC

Micr
ses s

8 MAR

SANTÉ

Et si
joua

8 MAR

INFOLET

Abon

Des hist
chaque m

dérèglement, ou presque, est une cible potentielle pour de nouveaux traitements. En voici un tour d'horizon.

De 100 000 000 à 1 000 000 000

C'est le nombre de cellules tumorales déjà présentes lorsqu'un cancer commence à être détectable.

Erreurs dans les gènes

De 1 à 10 mutations sont nécessaires pour qu'un cancer se développe, [selon un article de 2017 signé par des chercheurs](#) du Wellcome Sanger Institute, au Royaume-Uni. Les mutations dans les gènes régulant la réparation de l'ADN, la multiplication cellulaire et l'apoptose (la mort «programmée» normale de la cellule) sont les plus susceptibles de semer la zizanie. Une fois ces gènes de contrôle détraqués, l'ADN devient instable et les mutations s'amoncellent un peu partout dans le génome.

Ainsi, les mutations n'ont pas toutes le même poids: certaines touchent des gènes majeurs et sont un moteur pour la prolifération du cancer; d'autres ne sont que du «bruit de fond», sans conséquence. Le gène TP53, dont le rôle est de bloquer la prolifération cellulaire en cas d'anomalie de l'ADN, fait partie de la première catégorie. Il est muté dans plus de 50 % des cancers.

Mutations cachées

Depuis peu, les chercheurs s'intéressent aux mutations surgissant dans des parties «non codantes» de l'ADN, c'est-à-dire des portions qui ne sont pas décryptées par la cellule pour produire des protéines. «Les régions non codantes ont été négligées. Alors que 98 % du génome est non codant, 95 % des mutations connues liées au cancer... sont dans les 2 % du génome codant, car c'est là qu'on a cherché!» notait Jüri Reimand, chercheur à l'Ontario Institute for Cancer Research, lors de la cinquième conférence canadienne sur l'épigénétique, qui s'est tenue à L'Estérel, dans les Laurentides, en septembre 2018. Or, il existe, dans ces portions négligées du génome, de nombreux sites utiles pour la régulation de l'expression des gènes, sur lesquels viennent se fixer des protéines. De quoi détraquer indirectement le fonctionnement de la cellule.

Des chromosomes anormaux

Les cellules cancéreuses se multiplient à toute vitesse: cette prolifération s'accompagne d'erreurs génétiques, mais aussi d'anomalies plus vastes, touchant des chromosomes entiers. Alors que les chromosomes existent habituellement en deux copies, certaines cellules tumorales se retrouvent avec six ou sept copies, voire plus... Des segments entiers de chromosomes (contenant des centaines de gènes) peuvent se détacher, se recoller au mauvais endroit ou carrément disparaître.

Les protéines manquées

Les aberrations génétiques mènent, en bout de chaîne, à la fabrication de protéines dysfonctionnelles. L'étude du protéome, c'est-à-dire de l'ensemble des protéines d'une cellule, permet d'en apprendre davantage sur ce qui cloche concrètement. À l'IRIC, le chercheur Philippe Roux tente de mettre au jour les protéines anormales qui sont «affichées» à la surface des cellules malignes. «Elles constituent des cibles thérapeutiques intéressantes, car elles sont accessibles aux anticorps, qui peuvent s'y fixer», explique-t-il.

Changements épigénétiques

Les marques épigénétiques, ces modifications chimiques qui «se greffent» sur le génome et régulent l'expression des gènes, sont la nouvelle coqueluche des chercheurs. Elles peuvent bloquer ou faciliter l'accès à certains gènes. Plusieurs anomalies épigénétiques sont associées au cancer et c'est un champ de recherche qui a explosé ces dernières années.

Métabolites: le carburant

Les cellules cancéreuses ont des besoins énergétiques accrus pour soutenir leur folle prolifération. Elles rivalisent donc de stratagèmes pour obtenir plus de nutriments, produire plus d'énergie et mieux exploiter les ressources alentour, notamment un acide aminé appelé glutamine. Ces changements de métabolisme sont connus depuis presque 100 ans, mais le rôle de la glutamine dans le cancer est de plus en plus étudié.