

## **Il était une fois une tumeur**

Vous n'êtes pas apparu sur Terre par enchantement. Chaque cellule qui constitue votre corps est le résultat de centaines de milliers d'années d'évolution à partir d'un lointain ancêtre commun dont l'existence remonte à bien plus longtemps que n'importe quel arbre généalogique de votre famille. L'origine, l'émergence et l'évolution des êtres humains et, par ricochet, de votre personne, se sont donc déroulées sur une période de temps extrêmement longue. Paradoxalement, plusieurs décennies de recherche biomédicales ont montré qu'une évolution en mode accéléré de vos propres cellules est la source d'une terrible maladie : le cancer. Plutôt frustrant n'est-ce pas? Comment l'évolution, pourtant sensée être bénéfique puisqu'elle a en quelque sorte façonné l'être humain, peut-elle causer le cancer? Pour bien répondre à cette question, il faut reconstruire l'histoire d'une tumeur jusqu'à un lointain ancêtre commun, qui est, dans ce cas précis, une cellule<sup>1-3</sup>. Cette évolution en mode accéléré rend l'histoire de chaque tumeur aussi unique qu'imprévisible et cela a d'importantes répercussions en clinique. Quoi de mieux que de vivre l'histoire d'une tumeur pour tout piger? Vous êtes prêts? Allons-y!

### **Tout commence à partir d'une seule cellule**

L'histoire commence à partir d'une seule cellule, aussi insignifiante que les 60 trillions d'autres constituant votre corps<sup>1</sup>. Chaque jour, notre ADN, qui contient les quelques 23 000 gènes nécessaires au bon fonctionnement de nos cellules, est soumis à des assauts constants provenant de stress environnementaux et physiologiques, ce qui crée plusieurs milliers de lésions<sup>4</sup>, appelées mutations. Heureusement, peu de ces mutations sont dommageables et nos cellules possèdent des mécanismes efficaces pour les réparer<sup>1,5</sup>. Toutefois, ces mécanismes ne sont pas parfaits et dans des cas rarissimes, une mutation peut affecter ce qu'on appelle un « gène du cancer »<sup>6</sup> et donner un avantage compétitif à cette cellule pour lui permettre de se diviser plus rapidement<sup>1,3,7</sup>. Comprenons-nous bien, nous sommes tous nés avec ces gènes du cancer et chacune de nos cellules en possède plusieurs. Ces derniers sont essentiels au fonctionnement normal de la cellule, mais des mutations les touchant peuvent les rendre dysfonctionnels et favoriser

le développement d'un cancer, d'où leur appellation. Advenant le cas où elle ne soit pas réparée, cette première mutation peut constituer l'élément déclencheur menant au développement d'une tumeur. Cette cellule, quant à elle, représente l'ancêtre commun donnant naissance à toute une série de descendants.

### **L'instabilité génétique des cellules cancéreuses accélère l'évolution des tumeurs**

La suite peut dépendre de bien des facteurs, mais une chose est claire : une seule mutation ou lésion n'est pas suffisante pour qu'il y ait développement d'un cancer. On estime en général qu'il faut de 3 à 12 mutations pour qu'une tumeur se forme<sup>3,8</sup>. Cependant, cette première mutation agit un peu à la manière d'un catalyseur en augmentant la probabilité que les descendants de cette cellule jouissent d'une deuxième mutation augmentant l'avantage compétitif donné par la première, puis d'une troisième, allant dans le même sens, etc. Parmi ces mutations successives, une ou plusieurs peuvent conférer à un descendant une caractéristique fondamentale du cancer : l'instabilité génétique<sup>9</sup>. C'est-à-dire que non seulement ces cellules ont tendance à se diviser plus rapidement, mais elles accumulent également toutes sortes de mutations dans leur ADN parce qu'elles ont perdu la capacité de les réparer. Plusieurs de ces mutations sont si graves qu'elles mènent à la mort de plusieurs descendants, mais certaines peuvent conférer un avantage compétitif encore plus important à d'autres<sup>1,3,7</sup>. On assiste alors à une évolution en mode accéléré de ces descendants qui se multiplient et évoluent très rapidement : c'est la naissance de la tumeur.

### **L'hétérogénéité génétique des tumeurs : c'est quoi au juste?**

À ce stade, la tumeur évolue à un rythme effréné et cela la rend très hétérogène d'un point de vue génétique, étant donné que chaque descendant de l'ancêtre commun peut évoluer indépendamment des autres. Ce phénomène est analogue à un arbre généalogique d'une famille, à la différence que dans le cas présent, chaque embranchement correspond à un ensemble de plusieurs cellules ayant les mêmes mutations, appelé clone, et non à une seule personne ou cellule. Étant donné que chaque descendant peut posséder une variété impressionnante de

combinaisons de mutations et que chacun d'eux occupe une proportion relative différente de la tumeur, chaque tumeur est à toute fin pratique unique<sup>10</sup>. Cela explique en grande partie pourquoi il n'existe pas, et qu'il n'existera peut-être jamais, un remède unique au cancer<sup>1,7</sup>. En bref, au fur et à mesure que la tumeur progressera et évoluera avec le temps, elle sera de plus en plus hétérogène et ce phénomène est un véritable casse-tête en clinique, notamment pour le diagnostic et le traitement du cancer.

En effet, le diagnostic d'une tumeur est confirmé dans la majorité des cas à la suite d'une biopsie d'une masse suspecte suivi d'un examen en laboratoire<sup>10</sup>. Or, les cliniciens cherchent idéalement à adapter le traitement au(x) clone(s) majoritaire(s) d'une tumeur, une méthode relevant de la médecine personnalisée. Cela signifie qu'on peut parfois, sur la base d'une biopsie peu représentative de l'entièreté de la tumeur, donner un traitement inadéquat<sup>1,3,10</sup>, ce qui peut évidemment avoir des conséquences graves, voire fatales, sur la santé des patients. Plusieurs alternatives moins invasives comme la détection directe d'ADN tumoral rejeté dans le sang ou bien le séquençage de cellules tumorales entières<sup>10</sup> sont prometteuses pour remédier à ce problème, mais demeurent absentes en clinique.

Du point de vue thérapeutique, cette hétérogénéité signifie qu'une certaine population de la masse tumorale peut être résistante à un traitement donné. En effet, un traitement cible idéalement un clone majoritaire dans la tumeur, mais des clones plus rares peuvent être insensibles au traitement, et plus la tumeur est hétérogène, plus la probabilité qu'un clone résistant soit présent augmente<sup>1,3,10</sup>. Cela explique souvent la nécessité d'inclure une deuxième thérapie pour s'assurer d'éliminer tous les clones pouvant être résistants à la première<sup>3,10</sup>. Ce phénomène de résistance explique en partie pourquoi il est si crucial de traiter une tumeur à un stade précoce, soit avant qu'elle ne devienne trop hétérogène et résistante à plusieurs traitements<sup>3,11</sup>. Un véritable « success story » illustrant l'importance de ce point est la réduction dramatique de 70% de la mortalité associée au cancer du col de l'utérus suivant l'implantation de programmes de détection dans les pays développés<sup>11</sup>.

À travers l'histoire d'une tumeur fictive, nous avons bien illustré en quoi le cancer est une maladie de l'évolution où des mutations successives favorisent le succès reproducteur de certains descendants d'un même ancêtre, donnant naissance à une masse très hétérogène de cellules tumorales<sup>1,3,7,10</sup>. De par son évolution imprévisible et l'unicité de chaque tumeur, le cancer représente un défi de taille pour les cliniciens. Par ailleurs, ces derniers sont souvent témoins d'un fait accompli : la présence d'une tumeur. Or, comme nous l'avons vu, il existe toute une histoire derrière chaque tumeur et la connaître laisse croire qu'il est possible de mieux utiliser des thérapies déjà accessibles en nous renseignant sur lesquelles ont le plus de chance de succès pour éradiquer complètement ladite tumeur<sup>7,12</sup>. Les nouvelles technologies de séquençage d'ADN permettant d'identifier les mutations dans les tumeurs sont un élément clé pour y arriver<sup>2</sup> et deviennent heureusement de plus en plus abordables<sup>12,13</sup>, suggérant que leur application en clinique est à portée de main d'ici quelques années. Ces progrès remarquables, combinés à des techniques de diagnostic plus représentatives de l'hétérogénéité d'une tumeur, amènent à penser que de raconter le récit d'une tumeur est loin de relever de la science-fiction. Bref, ne reste plus qu'à espérer qu'il soit un jour aussi simple de reconstituer l'histoire d'une tumeur que de faire produire votre arbre généalogique!

### Références

- 1 Aktipis, C. A. & Nesse, R. M. Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary applications* **6**, 144-159, doi:10.1111/eva.12034 (2013).
- 2 Nik-Zainal, S. *et al.* The life history of 21 breast cancers. *Cell* **149**, 994-1007, doi:10.1016/j.cell.2012.04.023 (2012).
- 3 Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J. & Maley, C. C. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature reviews. Cancer* **6**, 924-935, doi:10.1038/nrc2013 (2006).
- 4 De Bont, R. & van Larebeke, N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis* **19**, 169-185 (2004).
- 5 Jeggo, P. A., Pearl, L. H. & Carr, A. M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nature reviews. Cancer* **16**, 35-42, doi:10.1038/nrc.2015.4 (2016).
- 6 Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* **386**, 761, 763, doi:10.1038/386761a0 (1997).
- 7 Greaves, M. & Maley, C. C. Clonal evolution in cancer. *Nature* **481**, 306-313, doi:10.1038/nature10762 (2012).
- 8 Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759-767 (1990).
- 9 Negrini, S., Gorgoulis, V. G. & Halazonetis, T. D. Genomic instability--an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews. Molecular cell biology* **11**, 220-228, doi:10.1038/nrm2858 (2010).
- 10 Bedard, P. L., Hansen, A. R., Ratain, M. J. & Siu, L. L. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* **501**, 355-364, doi:10.1038/nature12627 (2013).

- 11 Etzioni, R. *et al.* The case for early detection. *Nature reviews. Cancer* **3**, 243-252, doi:10.1038/nrc1041 (2003).
- 12 Collisson, E. A., Cho, R. J. & Gray, J. W. What are we learning from the cancer genome? *Nature reviews. Clinical oncology* **9**, 621-630, doi:10.1038/nrclinonc.2012.159 (2012).
- 13 Hayden, E. C. Technology: The \$1,000 genome. *Nature* **507**, 294-295, doi:10.1038/507294a (2014).