

## COMPRENDRE LE CANCER : hétérogénéité tumorale

La diversité ou « l'hétérogénéité » génétique du cancer en fait une maladie complexe et difficile à traiter. Le présent Bulletin du PPP explique ce que le concept d'hétérogénéité tumorale signifie pour le traitement du cancer.

### Principaux concepts

- Hétérogénéité intratumorale
- Évolution clonale
- Cellules souches cancéreuses

### Bulletins du PPP connexes

- Comprendre le cancer : épigénétique 101
- Comprendre le cancer : notions de base sur les biomarqueurs
- Essais cliniques : médecine de précision et essais cliniques

« Chaque spécimen individuel de cancer constitue son propre spécimen individuel de cancer. On n'a jamais vu, dans l'histoire, une maladie pour laquelle chaque occurrence unique de la maladie constitue sa propre occurrence de la maladie. Il s'agit d'une particularité du cancer. »

– Siddhartha Mukherjee (2017)

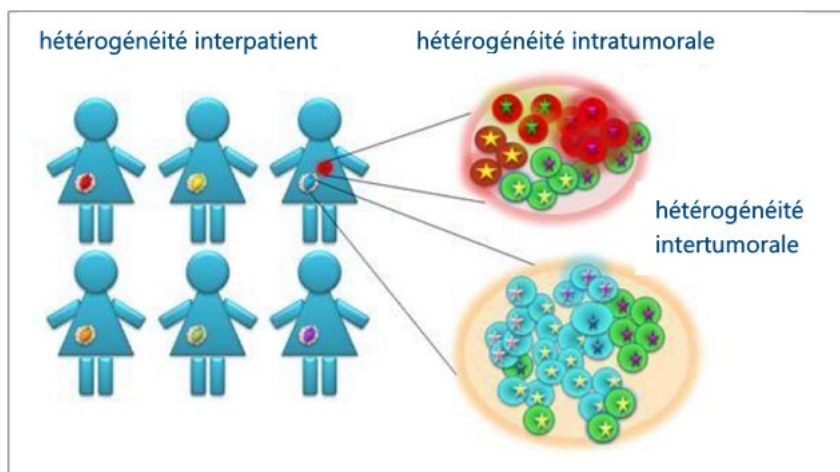
Pendant très longtemps, le cancer a été considéré comme une masse de cellules à croissance rapide porteuses de mutations semblables que les chercheurs pourraient cibler si seulement ils pouvaient trouver un traitement efficace. Cependant, au fil du temps, les chercheurs ont découvert que non seulement le cancer varie d'un patient à l'autre (**hétérogénéité interpatient**), mais qu'il y a des variations entre les tumeurs d'une même personne (**hétérogénéité intertumorale**) et même à l'intérieur d'une même tumeur (**hétérogénéité intratumorale**). L'hétérogénéité tumorale désigne les différences de forme et de structure relatives aux cellules cancéreuses (morphologie), à l'expression de leurs gènes, à leur métabolisme, ainsi qu'à leur capacité à se déplacer, à proliférer et à produire des métastases.

Par exemple, le cancer de la prostate a été décrit comme étant « multifocal », c'est-à-dire que les hommes atteints de cette maladie ont souvent plusieurs tumeurs, dont chacune évolue de façon indépendante et porte différentes mutations. Ces variations influencent grandement les soins cliniques. Une seule biopsie ou un seul prélèvement de tissu ne peut pas révéler la variabilité existant entre les tumeurs et à l'intérieur de celles-ci. Un plan de traitement élaboré sur la base de renseignements partiels ne réussira probablement pas à éradiquer le cancer.

L'hétérogénéité des tumeurs est la principale raison pour laquelle il est si difficile de trouver un traitement efficace contre le cancer. C'est également le facteur incitatif à l'adoption d'une approche de médecine de précision.

## Modèles d'hétérogénéité

Les cellules tumorales ont une grande capacité d'adaptation et subissent des changements génétiques, épigénétiques et phénotypiques au cours du processus de tumorigenèse. Deux modèles peuvent permettre d'expliquer l'hétérogénéité des cellules tumorales : le modèle d'**évolution clonale** et celui des **cellules souches cancéreuses**.



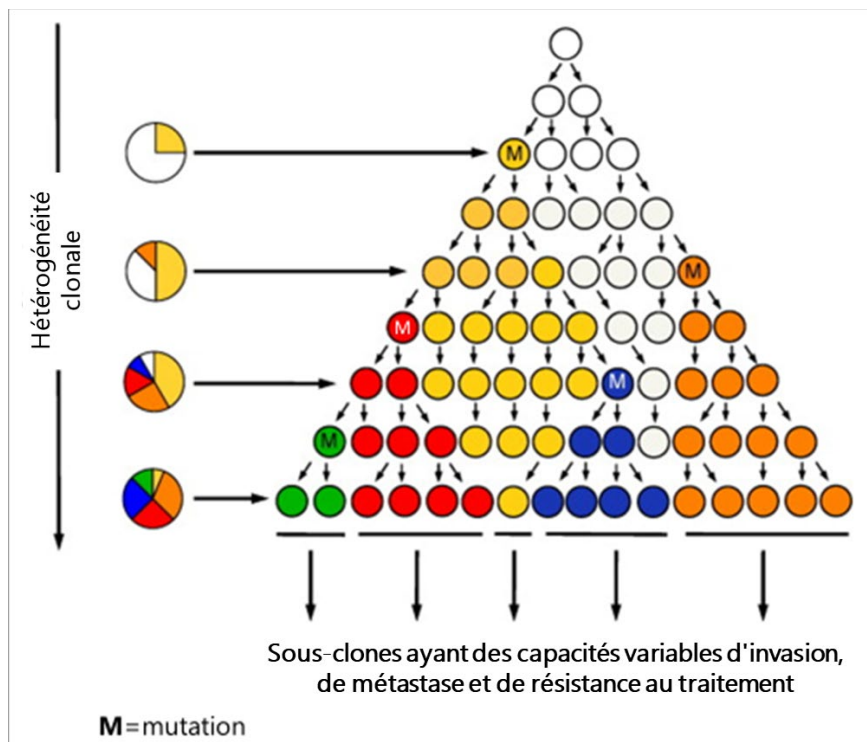
Hétérogénéité tumorale

Source : <https://www.ous-research.no/lothe/?k=lothe%2Fcancer+type&aid=14844>  
(en anglais seulement)

### *Modèle d'évolution clonale*

Appelé aussi « modèle stochastique », le modèle d'évolution clonale propose que les cellules cancéreuses subissent, au fil du temps, des changements génétiques et épigénétiques. Selon ce modèle, la plupart des cellules cancéreuses sont porteuses de mutations qui leur confèrent leurs propriétés malignes. Chaque mutation accroît la probabilité qu'une autre se produise (voir le diagramme où, de haut en bas, chaque mutation est symbolisée par une nouvelle couleur et la lettre « M »).

Tout comme les animaux évoluent par sélection naturelle, les tumeurs évoluent aussi par le processus de survie des plus aptes. Les cellules portant des mutations malignes tirent un avantage sélectif par rapport aux autres cellules en les dominant et en leur survivant.



Modèle d'évolution clonale

Source : <http://www.cubocube.com/dashboard.php?a=254&b=257&c=1> (en anglais seulement)

### *Modèle de cellules souches cancéreuses*

Selon le modèle de cellules souches cancéreuses, seul un petit sous-ensemble de cellules possède les propriétés biologiques uniques dont les tumeurs ont besoin pour se former, se maintenir, proliférer et se propager. Ces « cellules souches cancéreuses » sont semblables aux cellules souches normales du fait qu'elles peuvent produire des copies d'elles-mêmes et se transformer en d'autres types de cellules.

Les cellules souches cancéreuses représentent une très petite partie des cellules tumorales. Elles s'autorenouvellent pour conserver leur nombre. Elles donnent naissance à la masse tumorale principale en produisant des cellules qui se divisent rapidement et qui se transforment en une variété de types de cellules cancéreuses. Les cellules souches cancéreuses possèdent la capacité extraordinaire de propager le cancer à d'autres parties du corps en se détachant de la masse tumorale principale, en pénétrant dans la circulation sanguine et en envahissant d'autres tissus.

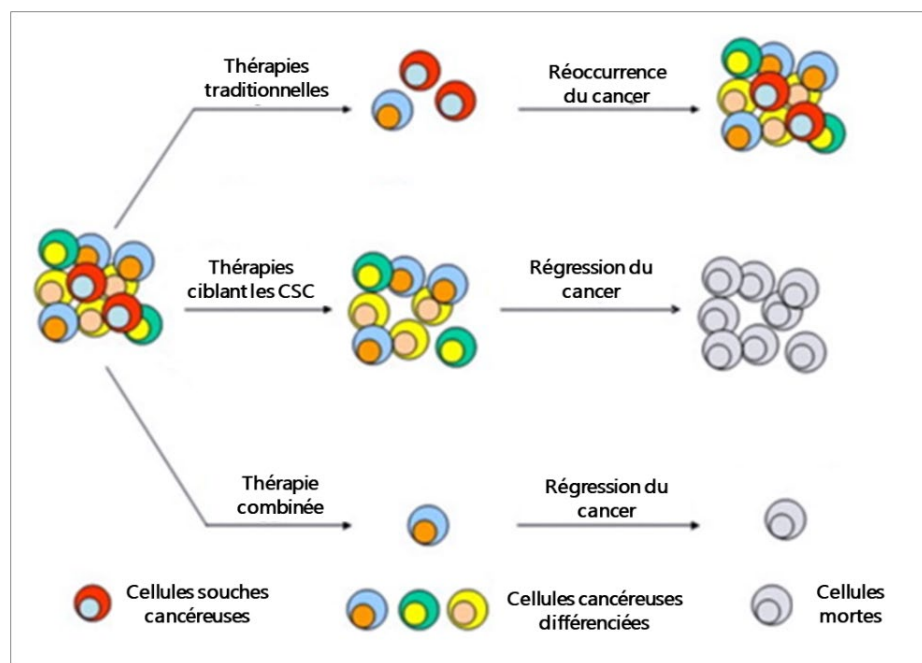
Les modèles d'évolution clonale et de cellules souches cancéreuses ne sont pas mutuellement exclusifs. Ils peuvent tous deux jouer un rôle dans le développement des tumeurs et agir en synergie. Le concept de « plasticité cellulaire » (capacité des cellules à adopter les caractéristiques d'autres cellules) a permis de réconcilier partiellement à la fois les modèles d'évolution clonale et de cellules souches cancéreuses. Le concept de plasticité semble indiquer que l'évolution clonale peut donner naissance à des cellules cancéreuses semblables à des cellules souches. C'est pourquoi la recherche sur des traitements et des interventions tient généralement compte de ces deux modèles.

## Conséquences cliniques de l'hétérogénéité tumorale

Dans la recherche de traitements efficaces, les chercheurs doivent décortiquer la complexité des tumeurs. Le modèle d'évolution clonale laisse supposer que les tumeurs hétérogènes sont plus difficiles à traiter. Les traitements qui ciblent certaines mutations et non pas d'autres pourraient augmenter la résistance de cancers à de futurs traitements. La détection du cancer dans les premiers stades cliniques, avant que l'hétérogénéité augmente trop en raison de l'évolution clonale, pourrait avoir une grande incidence sur la réussite d'un traitement.

Pour mesurer l'hétérogénéité d'une tumeur, il faut effectuer des biopsies et le séquençage de gènes du tissu tumoral prélevé à plusieurs endroits, ce qui peut s'avérer une lourde tâche pour les patients et les cliniciens. Les chercheurs examinent des façons de quantifier l'hétérogénéité tumorale en analysant, au moyen de biopsies liquides moins effractives, les cellules cancéreuses se répandant dans le sang.

Le diagramme ci-dessous illustre comment le modèle de cellules souches cancéreuses laisse supposer que les traitements visant à éliminer les cellules différenciées, mais non les cellules souches, n'arrêteront pas la croissance tumorale et la propagation de métastases. Le ciblage spécifique des cellules souches cancéreuses peut interrompre ces processus et faire en sorte que les cellules cancéreuses différenciées finissent par mourir.



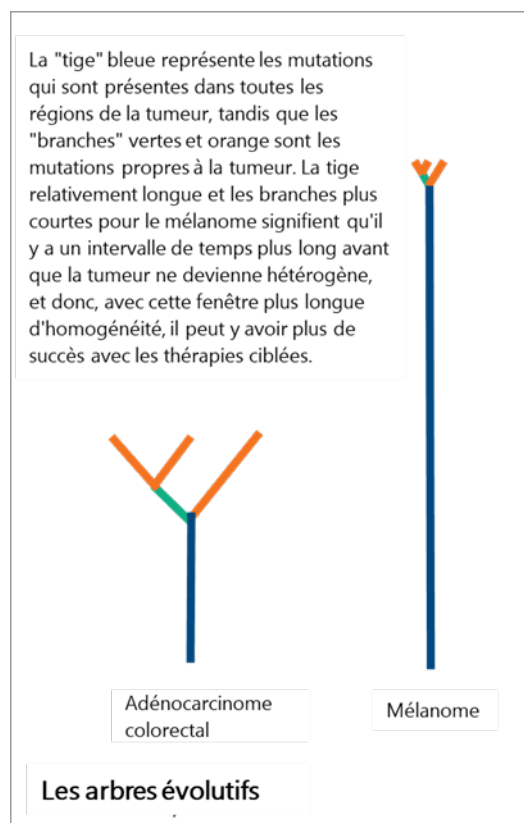
### Cellules souches cancéreuses et implications thérapeutiques

Adapté de Han L. et coll. (2013). Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(2), 65-75.

Des traitements d'association qui ciblent à la fois les cellules souches cancéreuses et les cellules cancéreuses différenciées pourraient agir encore plus rapidement et efficacement. Les cellules souches cancéreuses sont toutefois très difficiles à éliminer, ce qui représente un défi pour les chercheurs à la recherche de tels traitements d'association.

## Phylogénétique tumorale

La « phylogénétique tumorale » est un domaine de la recherche sur le cancer qui analyse la progression de la tumeur d'un patient (ses antécédents mutationnels), la compare à de grands ensembles de données sur les tumeurs d'autres patients et l'illustre sous forme d'« arbre évolutionnaire » (ou arbre phylogénétique). Les progrès de la recherche accomplis dans ce domaine ont déjà fourni des renseignements précieux au sujet de différents types de tumeurs (voir ci-dessous). À l'horizon... Les scientifiques poursuivent leurs travaux visant à identifier les principaux facteurs responsables de l'hétérogénéité pour arriver à découvrir des façons de « revenir en arrière » et de rétablir les tumeurs à un état antérieur et moins hétérogène, où elles seraient présumément plus sensibles à un traitement.



Adapté de : McGranahan N, Swanton C. (2017). « Clinical Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. » *Cell*, 68(4):613-28.

Pour mieux comprendre l'hétérogénéité tumorale, visionnez les vidéos suivantes (en anglais seulement) :

- Roche Tissue avec le Dr Eric Walk. *Tissue heterogeneity*. (YouTube) 18 mars 2014 [10:01 minutes]  
<https://www.youtube.com/watch?v=Wv4fbx1tnVc>
- University of Glasgow. *The Cancer Stem Cell Hypothesis and The Clonal Evolution Model*. (YouTube) 26 mai 2014 [4 :15 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=50wt39Cpklk>
- CIC bioGUNE avec María dM Vivanco. Breast cancer heterogeneity. (YouTube) 16 décembre 2019 [2:34 minutes]  
<https://www.youtube.com/watch?v=8UBm9bdhUzs>
- Phospho Biomedical Animation. *How does cancer cope with genetic chaos?* (YouTube) 10 janvier 2017 [3:45 minutes]  
<https://www.youtube.com/watch?v=qWDXuDqmMEo>
- IFOM – Istituto FIRC di Oncologia Molecolare. *Cancer stem cells*. (YouTube) 19 décembre 2017 [2:13 minutes]  
<https://www.youtube.com/watch?v=hPtagJa0myl>

Révisure : Louisa Salemi, Ph. D.  
Date de la dernière révision : 26 mars 2020