

Hétérogénéité tumorale : du séquençage de l'ADN aux applications cliniques

L'hétérogénéité tumorale constitue sans doute le plus grand défi posé à la thérapeutique des cancers. C'est un problème qui présente de nombreuses facettes et l'objectif de cette seizième édition de la session de formation de la Société française du Cancer était de faire prendre conscience aux cliniciens et aux biologistes que cette hétérogénéité sous-tendait tout autant les mécanismes de l'oncogenèse que les phénomènes de sensibilité et de résistance aux traitements.

Les cancers sont des maladies fondamentalement hétérogènes, et on sait qu'il n'existe pas deux cancers identiques... Cette hétérogénéité est d'abord inter-tumorale, mais aussi, et c'est ce qui fait la complexité même des cancers, intra-tumorale. Sans même que cette liste soit exhaustive, on peut prendre en considération :

- Le niveau anatomique, selon l'organe présentant une tumeur ;
- Le niveau histologique, selon que l'on a affaire, dans un organe donné, à un carcinome, un sarcome, un lymphome, etc.
- Le niveau des types cellulaires, car les tumeurs contiennent des cellules variées : cellules cancéreuses, certes (de divers états de différenciation), mais aussi cellules immunitaires, vasculaires, stromales, et autres ;
- Le niveau des profils d'expression, qui peuvent permettre de classer les tumeurs et souvent d'établir un pronostic et de décider d'un traitement ;
- Le niveau des profils mutationnels de la tumeur dans son ensemble ou des différentes régions de la tumeur, qui reflètent les mécanismes oncogéniques précis à l'œuvre et qui sont à la base des choix thérapeutiques individualisés qui se mettent en place ;
- Le niveau des profils mutationnels de chaque cellule, prise individuellement. « *No DNA locus is wild-type in every malignant cell within a tumor at the time of diagnosis* », écrivait Loeb en 2019¹.

C'est autour de ces différents niveaux d'hétérogénéité que le programme de cette session de formation a été organisé par Jacques Robert et Philippe Pourquier. Les aspects biologiques fondamentaux ont été regroupés en majorité au cours de la première journée, et les conséquences cliniques de l'hétérogénéité tumorale au cours de la seconde.

Pierre Martinez, du centre de recherche en cancérologie de Lyon, a campé le paysage mutationnel tumoral dans son immense diversité, avec comme problème central la *quantification* de cette diversité ; on peut retenir comme *leitmotiv* de sa présentation que les variations des cellules tumorales sont héréditaires et qu'elles peuvent être sélectionnées... ce qui permet l'émergence de clones et de sous-clones.

Florian Rambow de l'Institut de l'Intelligence artificielle en Médecine (IKIM) à l'université d'Essen a de son côté présenté des données concernant l'hétérogénéité tumorale dans le modèle du mélanome. Sa recherche qui repose sur la puissance des approches de cellules uniques résolues dans l'espace en combinaison avec la biologie computationnelle, se focalise sur la caractérisation de l'écosystème tumoral avec l'étude des différentes sous-populations constituant la tumeur et leurs rôles potentiels dans la croissance tumorale, la résistance aux traitements et le processus

¹ Loeb LA, et al. Extensive subclonal mutational diversity in human colorectal cancer and its significance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(52): 26863-72.

métastatique. Ses données montrent qu'il existe au sein des tumeurs non traitées 6 états cellulaires de mélanome évolutionnellement conservés et différents programmes transcriptionnels orchestrés par le facteur de transcription TFC4 dont le ciblage peut influencer la réponse aux immunothérapies.

C'est un autre niveau d'hétérogénéité qu'étudie **Julie Pannequin** (Institut de génomique fonctionnelle, CNRS, Montpellier) : au sein d'une même tumeur coexistent cellules cancéreuses plus ou moins différenciées et cellules souches. Cette hétérogénéité des cellules cancéreuses elles-mêmes permet d'introduire le concept de plasticité cellulaire, car les différentes populations identifiables à l'instant t ne sont pas "stables". Cette notion est importante pour la compréhension de l'oncogenèse et de la chimiorésistance.

Un outil indispensable à la caractérisation des diverses populations présentes dans les tumeurs est la transcriptomique sur cellules individuelles (*single cells*) qu'**Estelle Duprez** (Centre de recherche en cancérologie, Marseille) a présenté, avec comme modèle les cellules souches hématopoïétiques dont la différenciation progressive conduit à la grande variété des cellules circulantes, lymphoïdes et myéloïdes.

Autre niveau d'hétérogénéité, celui des cellules du microenvironnement tumoral ; les plus importantes, en particulier dans le cadre thérapeutique, sont sans doute les cellules de l'immunité : si les lymphocytes T ont été très étudiés au cours de la décennie passée, et bien avant, les lymphocytes B, responsables de l'immunité humorale, avaient été quelque peu laissées de côté. La remarquable présentation d'**Hervé Friedman** (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris) qui a mis en évidence le rôle des structures lymphoïdes tertiaires (TLS) dans le pronostic des cancers et leur réponse à l'immunothérapie, est venue apporter des réponses claires à un problème complexe...

Le niveau épigénétique de l'hétérogénéité a été abordé par **Céline Vallot** (UMR 3244, Institut Curie, Paris). Là encore, la plasticité cellulaire, qui résulte des mille modalités du contrôle transcriptionnel, a été au cœur de cette présentation. L'évaluation des altérations du profil transcriptomique au niveau pré-tumoral apporte ainsi des données capitales pour la compréhension de l'oncogenèse mammaire.

Enfin, les applications des outils de la protéomique au problème de l'hétérogénéité tumorale ont été présentées par **Frédéric Saltel** (INSERM U. 1312, Bordeaux). L'utilisation de systèmes de microdissection laser, de techniques innovantes de spectrométrie de masse et d'autres approches permet de porter un regard original sur l'hétérogénéité tumorale et de générer des résultats originaux de grande qualité.

*

* *

Comment les cliniciens peuvent-ils prendre en compte l'hétérogénéité tumorale pour mettre en place les traitements anticancéreux ? C'était une des grandes questions que nous souhaitons aborder dans cette formation, afin de remplir sa mission, qui est avant tout de favoriser le dialogue entre biologistes et cliniciens.

La transition a été faite par **Robert Noble** (Département de mathématiques, Université de Londres) ; nous avons été séduits par un récent article mettant en évidence le lien entre la diversité clonale des tumeurs et la survie des patients. La modélisation mathématique des résultats cliniques conduit à porter un regard original sur les conséquences de l'hétérogénéité tumorale, qu'elle soit clonale, sous-clonale ou cellulaire.

Isabelle Janoueix-Lerosey (INSERM U. 830, Institut Curie) travaille en liaison étroite avec les oncopédiatres et a présenté le travail qu'elle réalise sur le neuroblastome. Ces tumeurs présentent une hétérogénéité génétique (mutations de *ALK*) et non génétique, impliquant une reprogrammation épigénétique conduisant à la plasticité des cellules tumorales.

Patricia de Cremoux (Hôpital Saint-Louis, Paris) a consacré sa présentation à une question dont elle est la grande spécialiste : les profils transcriptomiques des cancers du sein, dont l'identification voici plus de vingt ans a apporté une révolution dans l'établissement du pronostic de ces cancers et, partant, de leur prise en charge thérapeutique.

Raphaël Itzykson (Hôpital Saint-Louis, Paris, et université Paris-Cité) a apporté le regard de l'hématologie sur l'hétérogénéité tumorale ; les étapes successives de la maturation cellulaire sont accessibles de façon privilégiée et suivis dans le temps. Le génotypage de cellules individuelles peut être mis en place en clinique et des marqueurs d'hétérogénéité clonale utilisés pour établir le pronostic et comprendre l'hétérogénéité fonctionnelle des cancers.

Ce sont les sarcomes à génétique complexe qu'étudie **Frédéric Chibon** (Oncopole de Toulouse). Alors que les sarcomes à translocation spécifique (30 % des sarcomes), les cancers à génétique complexe présentent un nombre très élevé de réarrangements, inter- et intra-chromosomiques, qui apparaissent stables au cours du temps. Dans ces cancers, c'est l'ensemble du génome réarrangé qui est l'oncogène ! Cette hétérogénéité est associée à l'agressivité tumorale et le doublement du génome est un moteur majeur de cette hétérogénéité.

L'hétérogénéité des cancers de la prostate a fait l'objet de la présentation de **Nadine Houédé** (Université de Montpellier et CHU de Nîmes). Cette hétérogénéité était très connue au niveau de l'organe et le score de Gleason la prend en compte depuis longtemps dans un objectif pronostique. L'apport des techniques de génomique (et des multi-omiques) a permis d'approfondir considérablement notre compréhension de l'hétérogénéité inter-patients et intra-patient et d'ouvrir la voie à des thérapeutiques ciblées individuelles.

Pierre Laurent-Puig (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris) a présenté les données actuelles sur l'hétérogénéité des cancers colorectaux : hétérogénéité génomique, avec les grandes catégories cancers MSI et cancers CIN, auxquelles s'ajoutent les cancers ultramutés et CIMP ; hétérogénéité transcriptomique, qui a permis de distinguer quatre groupes "consensus" de cancers de stade III. Cette classification pronostique peut être complétée par une signature immune provenant du microenvironnement tumoral afin de constituer un score global.

Quant à **Didier Jean** (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris) qui a clôturé cette session de formation, il a présenté les travaux réalisés sur le mésothéliome, tumeur rare mais dont la létalité est toujours élevée, surtout chez les ouvriers ayant travaillé dans le secteur de l'amiante. Le mésothéliome présente une importante hétérogénéité inter-tumorale, avec des types histologiques variés, mais aussi inter-tumorale, avec des altérations génomiques concernant principalement des gènes suppresseurs de tumeurs, rendant difficiles les approches thérapeutiques ciblées.