

## Introduction

# Métastase, un modèle de survie et d'adaptation

*“Epigenetics is a landscape in which a cell can go down different pathways and have a different fate according to the interactions between genes and their environment”*

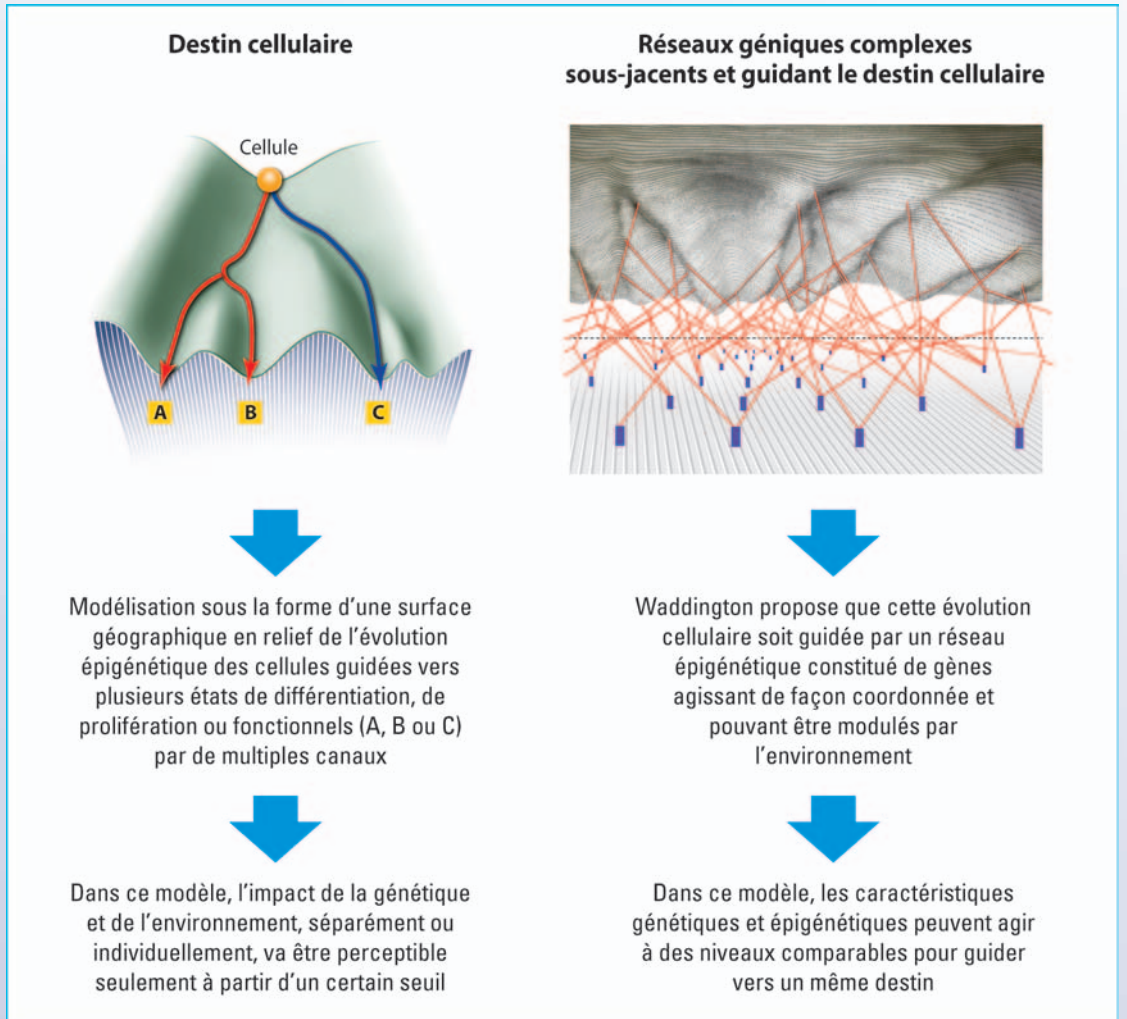
Conrad H. Waddington, *The strategy of the genes*  
(Londres : Allen & Unwin, 1957)

L'évolution de la maladie cancéreuse dans l'organisme rappelle par de nombreuses caractéristiques celle des espèces vivantes dans leur environnement écologique. Si la génétique des cellules cancéreuses et, en particulier, l'impact de certaines anomalies géniques (mutations, délétions, translocations, etc.) jouent un rôle important dans la carcinogenèse et la progression tumorale, ceux-ci ne suffisent pas pour décrire et comprendre ensuite l'ensemble des événements qui se succèdent tout au long de l'évolution du cancer et notamment lors du processus métastatique. Dès le début des années 1940, soit plus de dix ans avant la découverte de la structure de l'ADN, les généticiens reconnaissaient que l'environnement pouvait retentir rapidement et fortement sur le phénotype de certaines espèces animales, suggérant que les lois classiques de la génétique devaient être adaptées pour intégrer le fait que des éléments extérieurs aux cellules pouvaient influencer rapidement sur l'expression des gènes et se transmettre ensuite lors des divisions cellulaires. Dans les années 1940, C.H. Waddington proposa l'introduction du concept d'épigénétique, soutenu par un modèle où le destin cellulaire est guidé par un réseau de gènes dont l'expression peut être variable en fonction de l'environnement dans lequel se trouve la cellule et donc évoluer en fonction du temps (**Figure 1**). La découverte clé d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur a guidé la

cancérologie moderne ; ceux-ci lui permettront d'affiner ses diagnostics, de mieux décrire le pronostic des patients et de mettre en place un arsenal thérapeutique nouveau et efficace communément appelé les thérapies ciblées. Cependant, il reste actuellement très difficile de comprendre et de décrire l'évolution tumorale et son hétérogénéité, dans les différents espaces de l'organisme et au cours du temps. Les modifications géniques et protéiques complexes observées dans les cellules tumorales au fil des années et en réponse aux changements du milieu sont encore très mal connues, l'épigénétique des tumeurs en étant à ses balbutiements. En dehors de quelques tumeurs rares, les caractéristiques de beaucoup de cancers, notamment lors du développement des métastases, nous échappent dans leur complexité et leur hétérogénéité car elles ne répondent à aucun schéma réductionniste dans lequel un seul ou quelques gènes mutés ou transloqués seraient responsables, à eux seuls, de l'évolution tumorale. Bien au contraire, des analyses géniques ou cytogénétiques approfondies de la plupart des cancers montrent que les caractéristiques mutationnelles peuvent évoluer fortement au fil du temps et être variables, au sein d'une même tumeur, entre une tumeur primitive et ses métastases ou, plus encore, d'un patient à l'autre. Ainsi, alors même que nous pouvons de mieux en mieux identifier les anomalies géniques, nos analyses biologiques sont encore insuffisantes pour expliquer et prédire le développement métastatique pourtant si vital en cancérologie. En outre, si la plupart des études aujourd'hui publiées rapportent des résultats provenant de tumeurs primitives (biopsies ou résections chirurgicales), les études biologiques issues de tissus métastatiques restent très peu nombreuses. En effet, elles sont souvent techniquement difficiles et/ou morbides pour les patients. Ces prélèvements sont souvent considérés comme non éthiques dans un contexte de cancer avancé et ne sont donc pas ou peu pratiqués. Enfin, les autopsies pour raison médicale pouvant renseigner sur les anomalies tumorales et l'hétérogénéité des anomalies biologiques entre les différents sites métastatiques ont été abandonnées dans de nombreux pays, rendant difficile la compréhension de ce phénomène. Le processus de développement métastatique reste en conséquence fascinant, car ses étapes et les clés pour comprendre son évolution nous restent en grande partie inconnus, même s'il est responsable de l'évolution létale de cette maladie.

## **Survivre, c'est s'adapter à son environnement**

La maladie cancéreuse peut être observée comme la suite de transformations d'un clone cellulaire lui permettant de survivre dans l'organisme à l'intérieur de multiples écosystèmes tissulaires complexes constitués d'éléments cellulaires, de matrices inertes et



■ **Figure 1. Modélisation de l'évolution cellulaire en fonction de caractéristiques génétiques et épigénétiques (d'après Conrad H. Waddington).** Le destin cellulaire peut être dépendant d'un réseau complexe d'activations géniques fortement modulées par l'environnement. ■

de macrostructures anatomiques. Par analogie avec d'autres structures vivantes, la maladie cancéreuse est d'abord caractérisée par une forte capacité d'adaptation à l'environnement permettant à des cellules de survivre dans des milieux hétérotopiques. Si, dans la plupart des cas, un support organique et cellulaire est nécessaire pour permettre aux cellules cancéreuses de survivre, certains supports inertes, telles les boîtes de plastique utilisées au laboratoire, sont parfois suffisants, témoignant de l'incroyable capacité de ces cellules à survivre dans des milieux extrêmes, dépourvus de tout lien avec leur écosystème originel. Les mécanismes qui président à cette adaptation

restent mal connus et, si les lois de la génétique classique expliquent une partie de ces phénomènes, l'impact de l'écosystème tumoral (cellules cancéreuses, micro-environnement, organes à distance) sur le génome, l'épigénome et le protéome des cellules cancéreuses reste mal compris. De plus, si la capacité de se dupliquer est restreinte dans de nombreuses tumeurs, certaines cellules tumorales souvent peu différenciées (cellules souches ?) possèdent à la fois des capacités de réplication illimitée et des capacités migratoires leur permettant de se déplacer dans l'organisme. Dans la perspective d'une adaptation des cellules cancéreuses à leur écosystème, prolifération et migration vont apparaître alors comme des éléments de sélection, nécessaires à la survie du clone, le premier multipliant la probabilité d'émergence de clones adaptés à certains milieux, le second permettant à ces clones de se déplacer vers les tissus les mieux adaptés. Cette évolution sous-entend, à chaque étape, une forme d'adaptation réciproque entre les cellules normales de nombreux tissus de l'organisme et les cellules tumorales. Ainsi, il peut sembler aujourd'hui réducteur de ne considérer la maladie cancéreuse que sous son aspect restreint aux cellules tumorales sans s'intéresser à l'ensemble des conséquences induites par les interactions de ces cellules avec de multiples compartiments cellulaires ou anhistes répartis dans l'organisme. Ces multiples interactions se prêtent mal aux modèles réductionnistes et à la modélisation expérimentale sur des modèles animaux. Cependant, l'hétérogénéité spatiale, les dérives oncogéniques et les variations épigénétiques observées dans nombre de cancers semblent apparaître comme la résultante d'interactions complexes. Les seules successions d'événements oncogéniques graves expliquent mal l'évolution tumorale et suggèrent que l'écologie tumorale dans son ensemble joue un rôle important en modulant en permanence de nombreux caractères « épigénétiques » au niveau des cellules tumorales et des cellules participant à leur écosystème.

## **La maladie cancéreuse : une maladie systémique**

L'adaptation des cellules cancéreuses à leur écosystème (souvent déjà dysplasique) va générer de nombreux signaux et interactions de proximité (autocrines et paracrines) ou, parfois, à distance (endocrines) permettant des échanges entre la tumeur et d'autres tissus et organes. Les conséquences en rapport avec une maladie cancéreuse dépassent alors de beaucoup le simple fait de la présence d'une ou plusieurs tuméfactions localisées et s'accompagnent souvent d'emblée d'un retentissement général sur l'ensemble de l'organisme. L'impact de la tumeur sur l'organisme est bien connu. Outre la

diffusion métastatique de cellules tumorales, de nombreux phénomènes prothrombotiques, cataboliques, endocriniens, paranéoplasiques peuvent également se développer au niveau de nombreux organes. Ce dialogue va affecter directement l'évolution de la tumeur. Ces effets peuvent être perceptibles sous la forme de facteurs biologiques sécrétés (hormones, facteurs de croissance, etc.) par de nombreux organes et susceptibles de modifier le développement tumoral. De plus, la tumeur peut aussi avoir un rôle attractif pour le développement de cellules normales dans son environnement générant un processus « métastatique inverse » dans lequel des cellules normales vont coloniser progressivement la tumeur. Ainsi, est-il fréquent d'observer une prolifération fibroblastique et/ou une néo-angiogenèse tumorale liée au recrutement des cellules médullaires promptes à se différencier en cellules endothéliales ou encore la présence dans la tumeur de certains macrophages ou lymphocytes ayant des capacités pour inhiber la réponse immunitaire locale.

Localement, de nombreuses données montrent l'importance du micro-environnement tumoral dans la survie des clones cellulaires cancéreux à la fois en termes de maintien de signaux paracrines pro-prolifératifs et d'adaptation du métabolisme permettant la fabrication rapide de biomasse. Les modifications du micro-environnement telles que l'hypoxie, la privation en nutriments ainsi que les traitements anticancéreux vont agir comme des stress importants sur l'ensemble des cellules au sein de la tumeur incluant les cellules tumorales et celles du stroma. L'effet de l'hypoxie, par exemple, est susceptible de déclencher l'activation de facteurs de transcription tel HIF (*hypoxia inducible factor*) induisant des modifications importantes de la différenciation des cellules tumorales et non tumorales au sein de la tumeur et la sécrétion de facteurs de croissance tels que VEGF. VEGF retrouvé à fortes concentrations dans le sang peut agir sur la moelle osseuse à distance et mobiliser les progéniteurs hématopoïétiques au sein de la tumeur afin d'y développer une néo-angiogenèse qui facilitera le développement de métastases. D'autres événements vont intervenir comme, par exemple, la sécrétion par le stroma de facteurs paracrines et endocrines, tels HGF et SDF-1, qui vont stimuler des modifications du cytosquelette, entraînant des changements morphologiques et l'activation de capacité migratoire des cellules tumorales. Les chemokines, sécrétés dans différents organes, vont jouer le rôle de facteurs d'attraction pour les cellules tumorales qui en portent les récepteurs pour faciliter la migration tumorale vers ces organes et son implantation. En ce sens, dès son diagnostic, la maladie cancéreuse est d'emblée caractérisée par la sécrétion inappropriée – autocrine, paracrine et/ou endocrine – de nombreux facteurs protéiques ainsi que par un fort potentiel métastatique des cellules tumorales. Elle doit donc être considérée comme une maladie systémique.



## La métastase : un phénomène difficile à contrôler

Le phénomène métastatique est le plus dévastateur en cancérologie par sa diffusion, ses conséquences sur l'ensemble de l'organisme et sa résistance souvent intrinsèque aux différents traitements anticancéreux. Une métastase peut être vue comme une forme fascinante d'évolution clonale permettant à une cellule tumorale de s'adapter à un environnement étranger, potentiellement inhospitalier ou toxique. Il est donc logique que certains mécanismes d'adaptation aux contraintes toxiques (chimiothérapie, radiothérapie, etc.) ou cytostatiques (inhibiteurs de signalisation) soient souvent déjà présents lors du diagnostic de métastase et que les traitements utilisés n'aient que des effets relatifs ou souvent temporaires chez les malades. Contrôler la maladie métastatique en agissant seulement sur les cellules tumorales s'est révélé peu efficace au cours de ces quarante dernières années, se heurtant à la plasticité de l'écosystème tumoral par des mécanismes multiples dits « de résistance », témoignant davantage de la capacité globale d'adaptation des cellules tumorales au milieu (souvent multiple et peu spécifique) que de propriétés d'adaptation à tel médicament particulier. Pour traiter la maladie métastatique, les médecins ont depuis longtemps compris qu'il s'agissait de s'adapter sans cesse, par des traitements itératifs, à l'évolution « métastable » de la tumeur, les seuls cas d'efficacité importante étant observés lorsque le traitement pouvait anticiper la métastase (traitement adjuvant). Par ailleurs, de nombreuses observations suggèrent que l'impact des traitements eux-mêmes sur l'écosystème tumoral peut jouer un rôle important en orientant l'évolution vers certaines formes tumorales et en modifier les propriétés. L'identification de cibles thérapeutiques et les développements de molécules antimétastatiques n'en sont qu'à leurs débuts. Il est difficile aujourd'hui de dresser le panorama exhaustif d'une recherche dont le développement devrait se faire au cours des prochaines années. Néanmoins, il est peut-être possible de fournir quelques considérations générales susceptibles d'aider cette recherche. Notamment, il paraît évident que la collection d'informations par voie biopsique ou d'imagerie est une condition essentielle pour développer des projets ciblant les voies spécifiques du développement métastatique. Ces informations, obtenues directement à partir des métastases, pourront sans doute guider les cliniciens vers les thérapies les plus appropriées. En outre, compte tenu de l'apparition d'événements pro-oncogéniques au fil du temps lors du développement métastatique, il est probable que l'impact des thérapies se doit d'être optimisé par l'utilisation

précoce de ces médicaments à une étape où les métastases seront à un stade infraclinique ou réséquées et où les pressions de sélection des traitements antérieurs seront limitées.

## Modéliser la maladie métastatique

La modélisation du phénomène métastatique reste une gageure dans la recherche contre le cancer. Paradoxalement, ce phénomène si fréquent en clinique est encore très difficilement reproduit avec fiabilité dans les laboratoires. Les modèles les plus fréquemment utilisés sont ceux des xénogreffes sous-cutanées, des implantations orthotopiques ou des injections intraveineuses de cellules tumorales humaines dans des souris dont le système immunitaire a été manipulé pour tolérer leur présence et leur permettre de s'y développer. Bien que très utiles, ces modèles sont limités par des méthodes très artificielles générant les métastases, par le devenir des animaux dont la survie naturelle n'excède pas quelques mois et par la taille de leurs tumeurs qui reproduisent souvent mal les étapes multiples du développement métastatique chez l'être humain. Dans ces modèles, les cellules tumorales proviennent soit de lignées cellulaires, soit de tumeurs humaines issues directement de patients (PDX pour *Patient derived xenograft*). Bien que très utiles pour le criblage de molécules, ces modèles restent limités pour l'étude des métastases car ni l'organisme receveur (la souris), ni ses différents tissus (poumon, foie, os) ne possèdent un stroma adapté, les facteurs de croissance et la signalisation ressemblant en tous les points aux tissus humains. En outre, l'immunodépression utile à la prise de greffe ne permet pas l'étude précise des effets des cellules immunocompétentes sur le développement tumoral. Enfin, intrinsèquement produits pour mettre en évidence relativement rapidement un phénomène métastatique, ces modèles ne permettent pas d'évaluer l'état fréquent de dormance observé dans de nombreux cancers et responsable de métastases parfois très tardives. Certaines souris humanisées ont été développées pour mimer le stroma humain. Ces animaux sont encore peu utilisés et ne reproduisent souvent qu'une facette limitée de la complexité tumorale. De même, les souris génétiquement modifiées (transgéniques) sont importantes pour identifier le rôle d'un gène particulier dans le développement métastatique mais restent elles aussi relativement limitées, ne pouvant aborder la complexité du processus chez l'homme. Enfin, l'utilisation de tumeurs spontanées se développant chez le chien ou le chat a été récemment proposée.

Dans ce volume, nous avons réuni de nombreux médecins et chercheurs ayant tous travaillé dans leurs domaines respectifs sur la métastase comme entité biologique ou la maladie métastatique

comme élément clinique. Nous souhaitons ainsi faire un point didactique sur les connaissances actuelles et donner des sources potentielles d'inspiration pour toutes celles et ceux qui, dans les années à venir, souhaiteraient s'intéresser à ce phénomène et en décrypter les mécanismes.

**Jean-Yves Blay et Éric Raymond**