

Dans ce même article, vous évoquez la pression interstitielle et celle du sang, qu'en est-il ?

Emmanuel Farge : Effectivement, à des stades de développement tumoral avancés, les tumeurs sont caractérisées par une pression interne importante, de 5 à 10 fois celle qui règne dans les tissus. Cette surpression résulte de l'hyperprolifération des cellules dans un contexte fibrotique assez rigide : les cellules se multiplient dans un espace contraint. La conséquence est la fermeture partielle des vaisseaux sanguins.

Plusieurs phénomènes s'ensuivent. D'abord, la tumeur est moins bien alimentée en oxygène, cette hypoxie activant des voies de transduction tumorigènes qui se traduisent par un ralentissement du flux sanguin. Or des expériences de microfluidique ont montré qu'une tumeur soumise à des flux hydrodynamiques sanguins réduits active des programmes tumorigènes, en l'occurrence la création de nouveaux vaisseaux sanguins. La tumeur s'en trouve hypervascularisée et mieux nourrie qu'au départ. La boucle est bouclée.

Par ailleurs, les cellules baignent dans un liquide dit interstitiel. Au centre de la tumeur, la pression de ce liquide augmente à mesure de la prolifération cellulaire. Les flux hydrodynamiques qui en résultent ont pour effet de déclencher, grâce à un signal mécanique, diverses réactions en particulier de la part des fibroblastes. Dans ces cellules qui produisent la matrice extracellulaire, la voie dite du TGF bêta est activée. La conséquence ? Les fibroblastes migrent et participent au remodelage de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'invasivité tumorale et la vascularisation.

De façon imagée, la tumeur réagit à des stress (hypoxie, pression...), qu'ils viennent de l'extérieur ou qu'elle les génère elle-même, et en tire parti. C'est en fait une sorte de réaction en chaîne.

N'y a-t-il aucun élément mécanique qui aille en sens contraire, qui nuirait à la tumorigénèse ?

Emmanuel Farge : Le seul élément de ce type que l'on connaisse a été repéré dans les années 1970. À cette époque, les biologistes ont constaté que les cellules à confluence, quand elles se touchent toutes, arrêtent de croître. Lors d'une culture cellulaire en deux dimensions, les cellules se multiplient, de façon exponentielle, jusqu'à ce qu'elles tapissent la surface. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce comportement invoquait un signal mécanique : la pression inhiberait en fait le cycle cellulaire, tumoral ou normal.

Et en effet, cela a été récemment démontré en trois dimensions, la pression exercée sur les cellules cancéreuses pourrait inhiber la croissance tumorale. Cependant, ce phénomène est bien seul à côté de tous ceux qui amplifient la tumorigénèse. La question est de savoir dans quelles conditions les freins pourraient dominer les accélérateurs. La réponse sera sans doute difficile à obtenir *in vivo*, mais c'est une piste intéressante à suivre.

Comment testez-vous *in vivo* le rôle des contraintes mécaniques ?

Emmanuel Farge : Nous avons mis au point une technique qui consiste à magnétiser les tissus. Nous parvenons à insérer des petits aimants (des liposomes magnétiques) dans certaines cellules du côlon où ils restent stables jusqu'à deux mois.

Nous avons été surpris de voir chez un arthropode, la drosophile, que l'activation mécanique de l'expression du gène *twist* par le biais de la mécanosensibilité de la bêta-caténine était requise de façon vitale pour la formation du tube gastrique antérieur, mais aussi le mésoderme, un feuillet embryonnaire à partir duquel tous les autres organes se développent.

Pour vérifier l'ubiquité du mécanisme, nous l'avons recherché dans un vertébré, le poisson zèbre. Là encore, la bêta-caténine est activée de façon identique, par la phosphorylation du même site, en réponse à un des premiers mouvements au sein de l'embryon, et détermine de même le mésoderme. Les mouvements initiateurs sont distincts chez les deux espèces, mais la chaîne des événements est commune.

« Plus elle grossit, plus la tumeur doit réagir à des stress. Mais elle en tire parti, comme dans une réaction en chaîne »

Avec des champs magnétiques, on peut alors mimer la pression de croissance tumorale et observer l'hyperprolifération cellulaire qui en découle.

Quel est l'impact de la mécanosensibilité de la voie de la bêta-caténine dans l'ensemble du vivant ?

Emmanuel Farge : Le site mécanosensible de la bêta-caténine, impliqué dans la régulation mécanique de l'embryogenèse et la dérégulation mécanique dans la tumorigénèse est conservé chez tous les êtres multicellulaires depuis 800 millions à 1 milliard d'années. C'est très étonnant. Un tel site est nécessairement crucial pour le développement.

Il est indispensable pour former un être adulte chez qui il reste ensuite potentiellement mécanosensible en réponse à des contraintes pathologiques. Sa nécessité dans le développement embryonnaire serait donc une des causes inévitables de son rôle dans l'amplification du processus tumoral.

Nous sommes intimement convaincus que mieux on comprend comment la bêta-caténine est impliquée dans le développement embryonnaire qui conditionne l'émergence des organes, mieux on comprendra comment elle est dérégulée dans des structures où les contraintes sont pathologiques, notamment dans le cas de la tumorigénèse.

Que déduire de la conservation de ces mécanismes chez la plupart des espèces animales ?

Emmanuel Farge : On pourrait en déduire que les processus pathologiques associés à cette mécanosensibilité de la bêta-caténine sont potentiellement à l'œuvre dans tous les épithéliums, dans toute espèce animale et donc dans tout type de cancer. Ainsi, ce que l'on découvre à propos d'un cancer du côlon chez la souris pourrait s'appliquer à tout organe et tout organisme, y compris humain. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN



Le cancer selon Darwin

PAR FRÉDÉRIC THOMAS ET BENJAMIN ROCHE

La biologie de l'évolution apporte une autre vision du cancer, notamment sur les processus complexes de développement des tumeurs, où les principes de la sélection naturelle sont centraux. De ce changement de point de vue pourraient découler de nouvelles solutions thérapeutiques.

L

e diable de Tasmanie est un mammifère marsupial cantonné aujourd'hui à la... Tasmanie, une île au Sud de l'Australie. En danger d'extinction à cause de la chasse, l'espèce subit depuis 1996 une autre menace qui aurait tué 90% de la population en Tasmanie: la *devil facial tumour disease* (DFTD). Cette maladie létale est apparentée au cancer, mais s'en distingue par une caractéristique étonnante: elle est contagieuse!

Comment un cancer peut-il se propager d'un individu à un autre? Pour le comprendre, on doit porter un nouveau regard sur ce type de maladie et le placer dans un contexte

évolutionniste. En d'autres termes, on doit le regarder avec les yeux de Darwin.

Bien que les théories sur l'initiation et la progression du cancer soient profondément enracinées dans les concepts de l'écologie et de l'évolution, l'oncologie et la biologie évolutive ont eu des trajectoires séparées jusqu'à récemment. L'application de l'écologie évolutive à l'oncologie est particulièrement importante en ce qu'elle permet de mieux comprendre les processus dynamiques au sein des tumeurs, notamment ceux qui conduisent à l'échec des thérapies.

PLACE À L'ONCOBIOTE

De même, alors que les écologistes et les biologistes de l'évolution ont souvent ignoré les cancers, un nombre croissant d'études suggèrent que les processus oncogéniques sont une force sélective importante dès le début de la vie d'un organisme. Et l'on parle désormais d'oncobiote pour décrire la communauté des cellules cancéreuses présentes à tout instant chez un organisme multicellulaire. Une nouvelle vision des pathologies malignes est donc pertinente pour améliorer à la fois les traitements et notre compréhension de la façon dont les processus oncogéniques influent sur l'écologie et l'évolution des animaux multicellulaires.

Le diable de Tasmanie est victime d'un cancer contagieux.

© Shutterstock.com/AustralianCamera

L'ESSENTIEL

- Le cancer est apparu avec les premiers êtres multicellulaires et serait, selon certains, les vestiges de la vie unicellulaire.
- Une autre hypothèse stipule qu'il serait le résultat d'une sélection naturelle à l'intérieur même d'un organisme.
- Les sciences de l'évolution apportent un éclairage inédit sur

les cancers, leur développement et la dynamique des tumeurs. Elles expliquent aussi les échecs des thérapies et offrent des pistes pour y remédier.

- L'étude du cancer parmi diverses espèces animales, notamment le diable de Tasmanie, victime d'un cancer contagieux, est aussi riche d'enseignements.

LES AUTEURS



FRÉDÉRIC THOMAS
directeur de recherche CNRS au laboratoire Mivegec et codirecteur du Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer (Creec), à Montpellier.



BENJAMIN ROCHE
directeur de recherche IRD, aux laboratoires Ummisco et Mivegec, et codirecteur du Creec.

Le cancer survient chez la plupart des espèces multicellulaires, des hydres aux baleines. C'est une maladie ancestrale dont l'origine remonte à la naissance des métazoaires, c'est-à-dire les animaux multicellulaires, il y a plus d'un demi-milliard d'années. Là, les cellules constitutives des nouveaux organismes multicellulaires abandonnent leurs propres intérêts reproductifs pour mieux propager leur matériel génétique partagé. L'unité de sélection darwinienne devient alors l'organisme entier, et non plus les cellules individuelles.

Cette transition apporte de nombreux bénéfices, notamment une meilleure efficacité dans le fonctionnement grâce à la division des tâches, une meilleure résistance aux prédateurs, une plus grande capacité de dispersion... La sélection a ainsi favorisé les mutations renforçant la collaboration des cellules pour fabriquer des organismes multicellulaires de plus en plus complexes et performants.

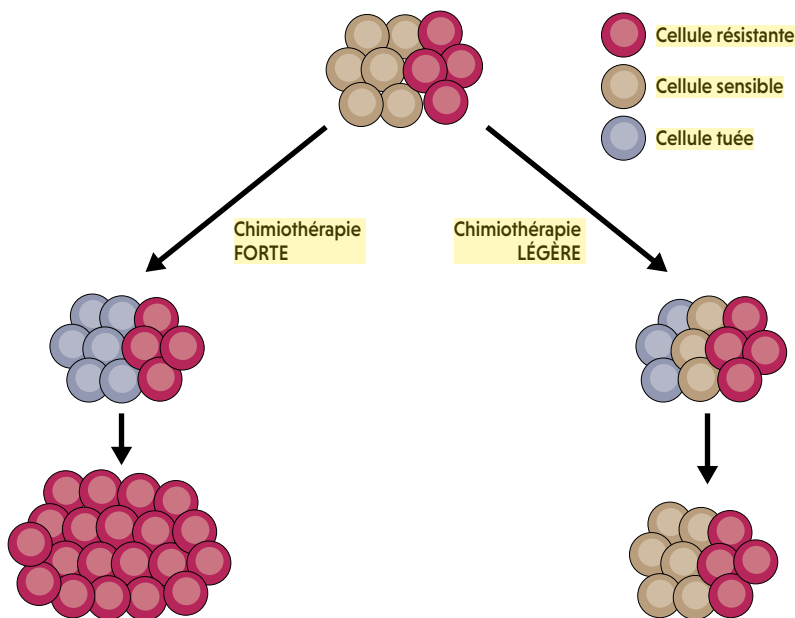
Toutefois, il y eut un prix à payer pour cette innovation, la gestion des problèmes cancéreux. Le cancer se produit lorsque des cellules perdent leur comportement coopératif et rebasculent

dans l'égoïsme unicellulaire ancestral. Elles se mettent alors à proliférer à des taux plus élevés que les cellules saines, pillent les ressources locales, envahissent d'autres tissus et deviennent donc malignes. Ainsi, le cancer est avant tout un problème de conflit entre l'intérêt collectif et l'intérêt individuel. Les cellules cancéreuses n'ont plus le sens du bien commun!

En quelques mois ou quelques années, une cellule cancéreuse unique peut évoluer en un système incroyablement complexe et structuré, la tumeur solide, comparable à un organe fonctionnel. Le développement et la progression du cancer sont régis par des processus écologiques et évolutifs conduisant, par sélection darwinienne, à la résistance aux attaques immunitaires, à la progression maligne, aux métastases et à la résistance aux thérapies.

Ces similitudes, et d'autres encore, que l'on retrouve dans des tumeurs provenant de différents organes, individus ou espèces, sont frappantes. Pourtant, chaque cancer est une nouvelle entité unique (à part les cancers transmissibles, nous le verrons). Comment expliquer ces points communs?

La thérapie adaptative. Une tumeur cancéreuse (en haut) est constituée de différents types de cellules plus ou moins résistantes aux traitements. Une chimiothérapie intense (à gauche) favorise les cellules résistantes en éliminant ses compétiteurs : la tumeur devient incurable. À l'inverse, une chimiothérapie légère (à droite) contient davantage la tumeur en maintenant la compétition entre les cellules cancéreuses sensibles et celles résistant à la thérapie.



PROTOZAIRE VS MÉTAZOAIRE

Deux hypothèses sont en lice. Selon la première, dite atavique, le cancer résulterait de programmes génétiques conservés, datant d'avant l'apparition des métazoaires. Les forces sélectives à cette époque favorisaient chez les organismes unicellulaires des traits facilitant la survie et la prolifération dans des environnements variés et souvent défavorables. Les organismes multicellulaires ont évolué à partir de ces ancêtres unicellulaires, et certaines de ces adaptations seraient toujours présentes. La sélection dans les organismes multicellulaires aurait alors «choisi» de contenir l'expression des gènes correspondants plutôt que de les éliminer complètement du génome des métazoaires. Lorsque l'expression échappe au contrôle, une lutte entre le protozaire ancestral et le métazoaire actuel s'ensuit, et le cancer émerge.

La deuxième hypothèse, celle de la sélection somatique, stipule que la sélection agit dans un organisme sur des cellules cancéreuses et

entraîne, chaque fois, de nouvelles constructions tumorales. Les similarités entre organes, individus et espèces que nous avons relevées seraient alors le fait d'une évolution convergente imposée par des contraintes écologiques communes à l'intérieur des organismes multicellulaires.

La sélection somatique serait particulièrement efficace au sein des tumeurs à cause de l'importante variation des cellules qui les constituent, de leur hétérogénéité (génétique, cytogénétique, épigénétique et phénotypique) qui offrirait une prise à la sélection pour trier. Les deux hypothèses ne s'excluent pas mutuellement : la réémergence d'un programme ancestral peut être suivie de processus sélectifs convergents.

MICROCOSME DE L'ÉVOLUTION

Quelle que soit l'hypothèse, les tumeurs constituent des microcosmes de l'évolution au sein de l'hôte. Hétérogènes, elles consistent en une communauté de clones individuels plus ou moins apparentés qui évoluent, se disputent les ressources mais qui peuvent aussi s'engager dans une coopération mutualiste, une association de malfaiteurs en quelque sorte. L'interaction des cellules tumorales génétiquement distinctes facilitera l'acquisition des ressources, l'évasion de la défense de l'hôte, l'invasion tissulaire et les métastases.

Par exemple, les cellules cancéreuses sécrétant le VEGF, une molécule qui favorise la croissance des vaisseaux sanguins (l'angiogenèse), avantagent toutes les cellules voisines *via* un apport supplémentaire en oxygène et en nutriments. Les cellules cancéreuses interagissent également avec les cellules normales ainsi qu'avec leur microenvironnement. Ce dernier peut évoluer pour permettre une meilleure prolifération des cellules malignes. On parle de construction de niche.

Les modèles montrent qu'un microenvironnement tumoral favorable permet la coexistence de cellules cancéreuses diverses, plus ou moins agressives dans une tumeur hétérogène. À l'inverse, un microenvironnement tumoral contraignant, par exemple pauvre en oxygène, exerce une pression de sélection importante qui ne bénéficie qu'aux cellules agressives.

L'hétérogénéité des cellules cancéreuses est au cœur de nombreux problèmes thérapeutiques. En effet, les chimiothérapies doivent être spécifiques et cibler uniquement les cellules cancéreuses, sous peine de tuer de nombreuses cellules saines. Mais comment dans ces conditions atteindre une diversité de cellules tumorales ? Les médicaments vont certes éliminer les cellules ciblées, mais de nombreuses autres cellules tumorales seront épargnées.

Ces cellules cancéreuses « résistantes » à la chimiothérapie laissent souvent le clinicien sans solution en cas de rechute. C'est pourquoi



Pourquoi les rats-taupes nus et les éléphants sont-ils résistants aux cancers ? Pour les premiers, on l'ignore encore. Les derniers, en revanche, ont livré leur secret : ils bénéficient d'un grand nombre de copies du gène *TP53*, le « gardien du génome » suppresseur de tumeurs.

comprendre la dynamique écologique et évolutive des tumeurs est particulièrement important, car cela ouvre de nouvelles options. Ainsi, certains ont proposé de s'attaquer aux cellules cancéreuses, non pas les plus abondantes, mais celles qui ont un rôle clé dans l'écosystème tumoral. C'est notamment le cas des traitements inhibant l'angiogenèse, afin de priver la tumeur d'oxygène.

Une autre approche très prometteuse est la « thérapie adaptative » (voir la figure page ci-contre). L'idée se résume ainsi : si on ne peut pas tuer son ennemi, il est alors stratégique de lui laisser des compétiteurs pour l'affaiblir, car « l'ennemi de mon ennemi est mon ami ». En l'absence de traitement, les cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie sont souvent désavantagées dans la compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, car la capacité à résister au traitement nécessite des adaptations coûteuses et se fait au détriment de la prolifération. Une chimiothérapie forte, en tuant toutes les cellules sensibles, retire les compétiteurs des cellules résistantes, qui elles ne sont pas tuées. Le malade ira rapidement mieux, car la quantité de cellules cancéreuses dans son corps aura diminué, mais ce répit sera de courte durée : plus rien n'empêche les cellules résistantes de proliférer.

En revanche, une chimiothérapie légère, en tuant seulement une partie des cellules sensibles, présente deux avantages : la tumeur demeure relativement constante en taille ; les cellules cancéreuses résistantes restent

>