

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

>