

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'angiogénèse), 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'angiogénèse, 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

contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles qui ont survécu. Le principe est de conserver l'environnement compétitif entre les cellules cancéreuses résistantes et sensibles, en préférant à une pression chimiothérapeutique forte une plus faible mais régulière. Testé avec des modèles théoriques, puis sur des souris, ce type de thérapie fondée sur des principes d'écologie évolutive est aujourd'hui testée dans plusieurs essais cliniques aux États-Unis.

RÉSISTANTES OU VULNÉRABLES

Puisque le cancer provoque souvent la mort, pourquoi les vulnérabilités à cette pathologie ont-elles persisté chez les espèces multicellulaires? En d'autres termes, si la « guerre au cancer » a commencé avec l'évolution des organismes multicellulaires il y a plus d'un demi-milliard d'années, pourquoi la sélection naturelle n'a-t-elle pas mieux réussi à rendre les organismes multicellulaires totalement résistants aux invasions malignes? On peut apporter plusieurs éléments de réponse.

Rappelons d'abord que même imparfaites, des solutions anticancer existent et sont mêmes remarquablement redoutables. De fait, dans les 30000 milliards de cellules d'un être humain, face à la multitude de mutations possibles et à l'instabilité génomique qui s'ensuit, la capacité à freiner la croissance maligne apparaît extrêmement efficace. La sélection naturelle a favorisé de très nombreuses adaptations qui empêchent la formation de tumeurs ou contrôlent leur croissance et leur progression: citons, entre autres, l'apoptose, la réparation de l'ADN, les points de contrôle du cycle cellulaire, la surveillance immunitaire...

La théorie prédit que, toutes choses étant égales par ailleurs, les probabilités de cancer devraient être supérieures chez les animaux de grande taille, car chaque division cellulaire comporte un risque potentiel de mutations vers une lignée maligne. Au sein d'une même espèce, cette prédiction se vérifie, les individus plus grands étant souvent plus vulnérables au cancer que les plus petits. Par exemple, plusieurs études chez l'être humain suggèrent que les risques de cancer sont souvent positivement corrélés avec la taille.

Il en va autrement quand on compare les espèces. Les données ne montrent aucun lien entre l'incidence du cancer, la taille et la durée de vie. Cette incohérence apparente est le paradoxe de Peto. Il indique que des espèces de grande taille ou à longue durée de vie ont développé des mécanismes efficaces de suppression du cancer. Certaines espèces ayant une résistance élevée au cancer sont d'ailleurs particulièrement étudiées.

Par exemple, les éléphants ont vingt copies du gène suppresseur de tumeur *TP53*, là où les

humains n'en ont qu'une. Ce gène, surnommé le « gardien du génome », est particulièrement central dans l'élimination de cellules anormales. L'éléphant est bien protégé! Une autre espèce très suivie est le rat-taupo nu, chez qui pratiquement aucun cas de cancer n'a été reporté. Malgré de nombreux travaux, les mécanismes sous-jacents, qui pourraient se révéler utiles pour les humains, n'ont pas encore livré tous leurs secrets.

Le cancer est une maladie des gènes, mais la plupart des mutations cancérogènes sont acquises au cours de la vie. La sélection naturelle ne peut donc exercer complètement son effet de purge, puisque la plupart des individus ont des gènes sains à la naissance et pendant une bonne partie de leur vie. Dans la plupart des cas, la sélection naturelle ne peut alors que favoriser l'évolution de mécanismes qui empêchent les processus oncogéniques d'affecter la valeur sélective de leur hôte. Les organismes multicellulaires pourraient théoriquement avoir développé de meilleurs mécanismes pour supprimer le cancer que ceux observés, mais les coûts de tels mécanismes pourraient dépasser les avan-

**Les éléphants
ont vingt copies du
gène suppresseur
de tumeur *TP53*,
là où les humains
n'en ont qu'une**

tages en termes de succès reproductif. Ainsi, la sélection naturelle a principalement favorisé des adaptations du cancer qui agissent avant ou pendant la période de reproduction. Après, la pression de sélection est moindre.

Une autre façon de gérer le coût des mécanismes de suppression du cancer consiste à utiliser des mécanismes protecteurs « à faible coût » qui n'impliquent pas l'éradication totale des tumeurs: la tolérance au cancer peut ainsi être une meilleure stratégie qu'une suractivation coûteuse du système immunitaire.

Des cancers (environ 5% chez les humains) résultent de mutations non pas acquises au cours de la vie, mais congénitales, c'est-à-dire transmises par les parents. Dans les populations