



Le cancer DFTD (pour *devil facial tumour disease*) du diable de Tasmanie se traduit par des tumeurs faciales. Il est un des rares cancers contagieux connus. Peut-être parce que les autres cancers de ce type on conduit à l'extinction de leurs espèces hôtes.

naturelles, la fréquence de ces mutations est souvent supérieure à ce que prévoit l'équilibre mutation/sélection, c'est-à-dire l'équilibre entre l'apparition d'allèles délétères et la vitesse d'élimination par sélection. Ce paradoxe peut s'expliquer par divers processus évolutifs. Par exemple, il est peu probable que la sélection naturelle soit forte sur ces mutations si leurs effets néfastes surviennent après la période de reproduction. Dès lors, c'est comme si elles étaient neutres.

C'est d'autant plus vrai dans le cas de la pléiotropie antagoniste, quand l'expression d'un gène entraîne de multiples effets concurrents, et notamment lorsque des mutations oncogéniques à action tardive ont des effets bénéfiques à des âges plus jeunes. Par exemple, les femmes ayant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, mais les études montrent qu'elles sont également plus fécondes.

LES CANCERS CONTAGIEUX

Le destin ultime des cellules cancéreuses est le plus souvent de mourir avec l'hôte. Cependant, en infectant et en colonisant un autre organisme, les cellules cancéreuses pourraient échapper à ce destin tragique, persister dans la population et être ainsi fortement avantageées par la sélection. Un cancer aurait donc intérêt à être contagieux. On connaît quelques rares cas, et ils sont dévastateurs. Nous l'avons vu pour le diable de Tasmanie, décimé par la DFTD, qui se traduit par des tumeurs de la face (voir la photo ci-dessus). Ces animaux, agressifs, se transmettent des cellules tumorales *via* des morsures durant les combats.

Malgré l'avantage évolutif évident à devenir contagieux, on ne connaît que huit cancers transmissibles (les autres touchent les chiens

et les bivalves), sans infection sous-jacente par un pathogène. Comment expliquer la faible fréquence des cancers contagieux?

Pour être transmissibles, les cancers doivent surmonter plusieurs obstacles. D'abord, la cascade d'événements qui mènent aux métastases doit avoir lieu dans le premier hôte, afin que les cellules cancéreuses se retrouvent disséminées dans tout le corps. Ensuite, la transmission d'une cellule à un nouvel hôte et la colonisation doivent franchir la barrière d'histocompatibilité et s'affranchir des contraintes, par exemple les environnements freinant la croissance tumorale, les carences nutritives...

Chacune de ces étapes peut être interrompue. La réussite de la transmission des cellules cancéreuses nécessite donc une « tempête parfaite », la confluence de multiples caractéristiques de la tumeur et de l'hôte. Cette indispensable coïncidence explique la rareté de la transmission des cellules tumorales. Mais elle suggère aussi que, lorsqu'elle advient, des émergences multiples peuvent théoriquement se produire tant que persiste la fenêtre favorable : c'est d'ailleurs le cas actuellement avec l'émergence récente d'une nouvelle lignée de tumeurs faciales chez les diables de Tasmanie (DFT2).

Au cours de l'évolution, plusieurs cancers contagieux ont pu évoluer, mais leurs effets radicaux ont pu conduire soit à leur élimination par la sélection soit à l'extinction de leurs hôtes. Par conséquent, notre perception limitée de l'échelle des temps évolutive nous trompe peut-être en nous faisant apparaître comme rares les cancers contagieux.

La séparation traditionnelle entre l'oncologie et les sciences de l'évolution est plus que jamais une limite à abolir si l'on veut comprendre des processus aussi complexes que le cancer. Avant d'être une pathologie distincte d'un point de vue médical, le cancer est un phénomène inévitable régi par des relations écologiques et des principes évolutifs. Cette connaissance peut aussi apporter des solutions thérapeutiques qui stopperaient cette course aux armements entre l'évolution des cellules cancéreuses et le nombre de médicaments dont nous disposons.

Au-delà du cas humain, l'étude des animaux, en particulier ceux qui vivent dans des habitats contaminés par des substances mutagènes, et de leurs adaptations pour échapper au cancer est également une piste de recherche prometteuse. Elle pourrait révéler des mécanismes insoupçonnés contre la prolifération des cellules cancéreuses et transposables chez l'humain. Cette exploration serait aussi pertinente pour la conservation de la biodiversité, étant donné que la plupart sinon la totalité des écosystèmes de notre planète sont désormais pollués par des substances mutagènes. Il s'agit d'éviter de faire du cancer le grand vainqueur de l'évolution! ■

BIBLIOGRAPHIE

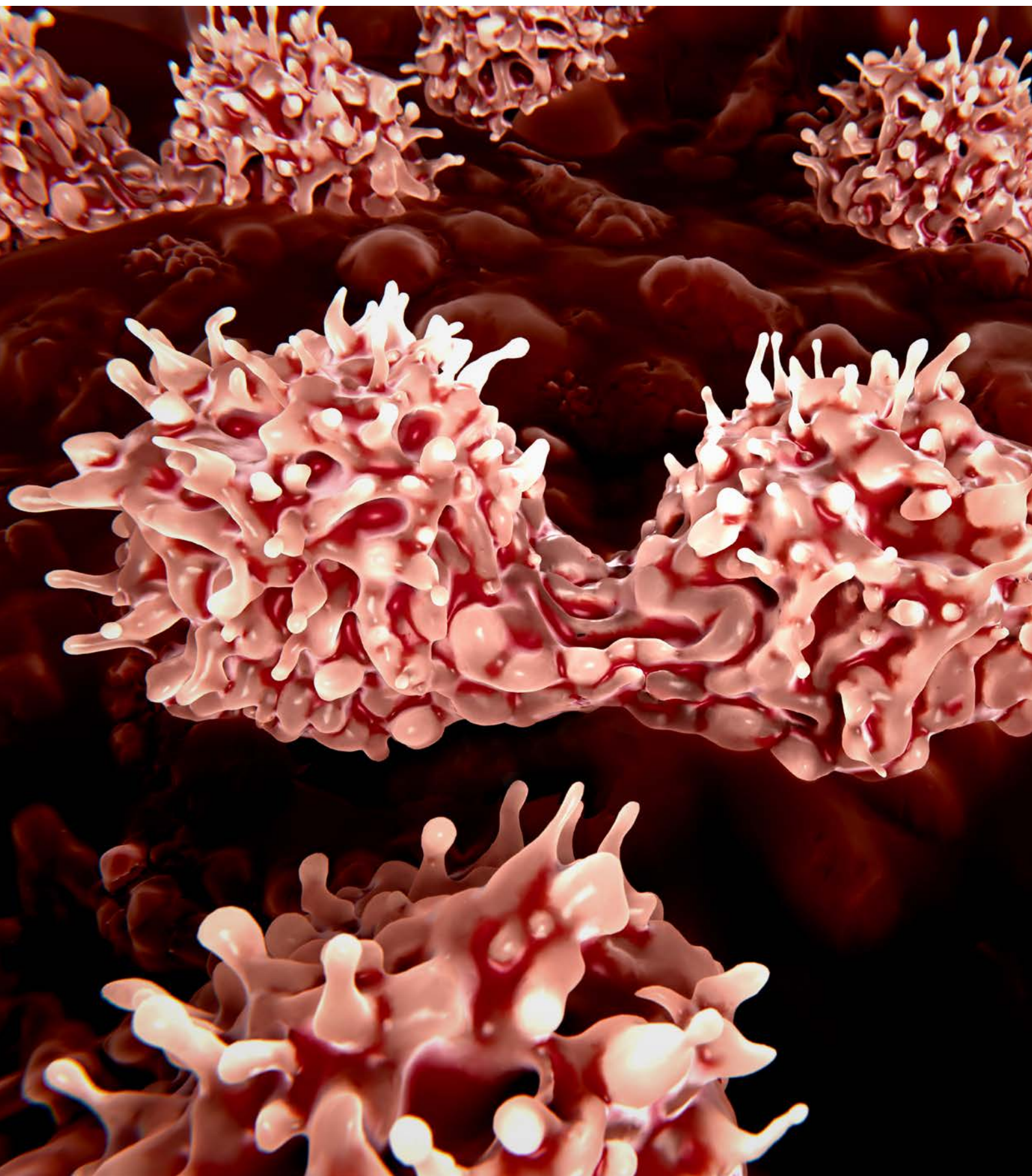
B. UJVARI, B. ROCHE ET F. THOMAS, *Ecology and Evolution of Cancer*, Elsevier, 2017.

F. THOMAS ET AL., Cancer adaptations: Atavism, de novo selection, or something in between?, *BioEssays*, vol. 39(8), 1700039, 2017.

A. ARNAL ET AL., The guardians of inherited oncogenic vulnerabilities, *Evolution*, vol. 70, pp. 1-6, 2016.

R. PYE ET AL., A second transmissible cancer in Tasmanian devils, *PNAS*, vol. 113, pp. 374-379, 2016.

L. NUNNEY ET AL., Peto's paradox and the promise of comparative oncology, *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 370, 20140177, 2015.



L'ESSENTIEL

- Les tumeurs sont caractérisées par une forte hétérogénéité, génétique ou non.
- Cet état pourrait résulter de la présence de cellules souches dites cancéreuses qui produiraient les divers types de cellules tumorales.
- Cette hypothèse expliquerait la résistance de certains cancers aux

traitements qui ne ciblent pas les cellules souches.

- Dans le développement cancéreux, le plus important serait les interactions des cellules souches avec leur niche.

- De futurs traitements devraient cibler en priorité l'instabilité et la plasticité des cellules souches cancéreuses.

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, est maître de conférences à l'Insa de Toulouse.

Des cellules souches au cœur des tumeurs

La présence de cellules souches dans les tumeurs, attestée par de nombreuses études, oblige à repenser les mécanismes de la cancérogenèse. Les interactions avec l'environnement proche, l'instabilité, le hasard... en deviennent les moteurs essentiels.

E

n matière de cancer, l'hétérogénéité est la règle. D'abord, chaque cancer est unique. Ensuite, une tumeur cancéreuse donnée est un écosystème où cohabitent différents types de cellules. On doit enfin ajouter une autre hétérogénéité, située cette fois au niveau moléculaire, et qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie

et de résistance thérapeutique. En effet, d'une part, les cellules cancéreuses peuvent être très différentes du point de vue génétique. D'autre part, une même population de cellules portant des génomes identiques présente souvent des profils d'expression des gènes (leur lecture et leur traduction en protéines) distincts, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique.

PAREILLES, MAIS DIFFÉRENTES

En suivant la piste ouverte par cette hétérogénéité dite fonctionnelle, on rencontre d'étonnantes cellules, les cellules souches cancéreuses (notées CSC) qui partagent plusieurs caractéristiques avec les cellules souches embryonnaires, notamment une certaine instabilité et une part de hasard dans leur fonctionnement. Pour espérer un jour des traitements efficaces, on doit prendre toute la mesure de cette variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur.

Dans les os, les cellules hématopoïétiques donnent naissance aux cellules du sang. Comment deviennent-elles parfois cancéreuses?

© Shutterstock.com/Juan Gaertner