

- notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la faculté de médecine de l'université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses (voir *Des cellules souches au cœur des tumeurs*, par J.-P. Capp, page 26).

Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer? Elles seraient un effet collatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur.

Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable: dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapides à proliférer que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'un tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

RÉTABLIR LE CONTACT

Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective: la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un

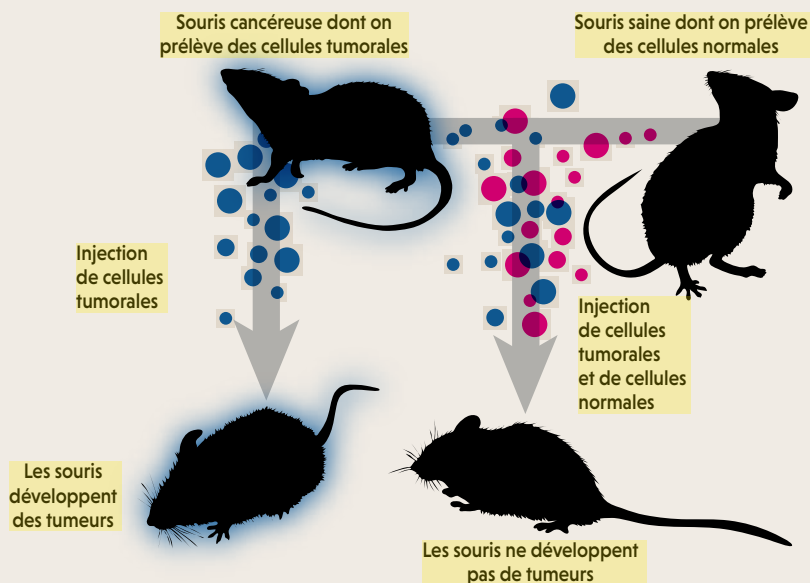
RENDRE NORMALES DES CELLULES CANCÉREUSES

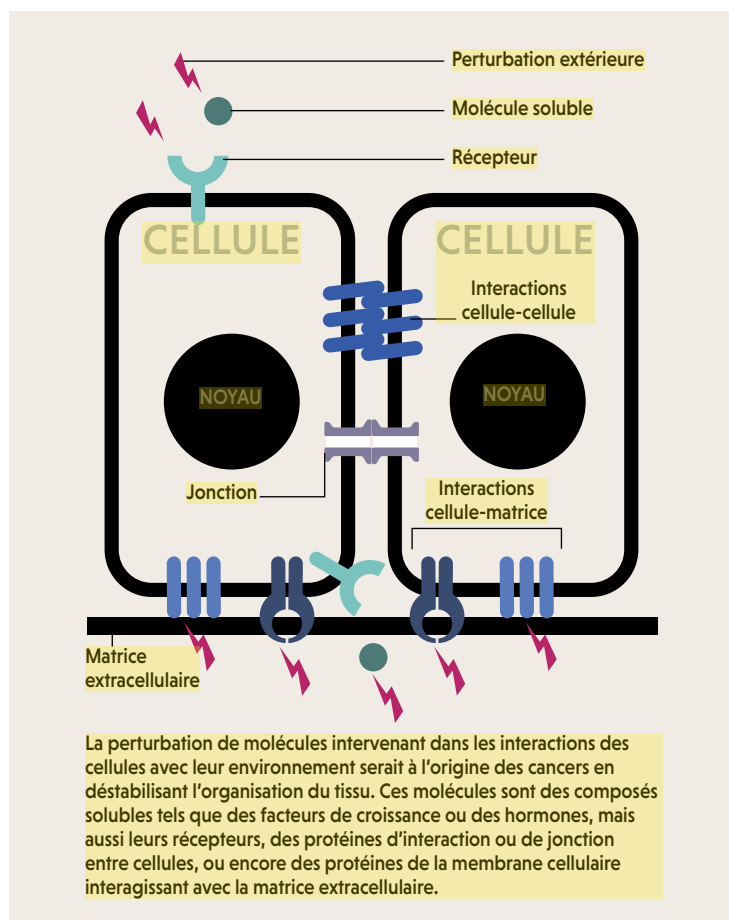
Selon plusieurs études récentes, des cellules cancéreuses placées dans un environnement adéquat retrouvent un comportement normal. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome (une tumeur des cellules germinales) dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux. Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses «normalisées» et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris. De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées: les ovocytes obtenus produisent des cellules souches embryonnaires

capables de donner une souris adulte. Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs). En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales

pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (voir la figure).

Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.





BIBLIOGRAPHIE

- J.-P. CAPP, Tissue disruption increases stochastic gene expression thus producing tumors, cancer initiation without driver mutation, *Int. J. Cancer*, vol. 114, pp. 2408-2413, 2017.
- N. MCGRANAHAN ET C. SWANTON, Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution, *Cancer Cell*, vol. 27, pp. 15-26, 2015.
- J.-P. CAPP, Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer, *Med. Sci.*, vol. 30, pp. 693-698, 2014.
- J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur le cancer. Pour une révolution des traitements*, Belin-Pour la Science, 2012.
- J.-J. KUPIEC, *L'Origine des individus*, Fayard, 2008.

cadre théorique expliquant de nombreuses propriétés cancéreuses. C'est notamment le cas de travaux montrant que les cellules cancéreuses se « normalisent » lorsqu'elles interagissent avec des cellules normales (voir l'encadré page ci-contre).

Dans cette théorie, c'est la rupture des interactions et des communications cellulaires qui déstabilise les cellules. On devrait donc chercher comment les stabiliser à nouveau en intervenant sur leurs relations avec le microenvironnement. En particulier, il s'agirait de rétablir des interactions similaires ou proches de celles qu'on trouvait dans le tissu d'origine. Comment? En procédant en deux étapes.

Dans un premier temps, on rétablirait dans les cellules cancéreuses l'expression des gènes qui favorisent leurs interactions avec l'environnement. C'est possible en agissant par exemple au niveau épigénétique. Des molécules qui fonctionnent par ce biais sont en test actuellement pour rétablir l'expression de gènes provoquant la différenciation des cellules ou leur mort.

Toutefois, telle quelle, cette stratégie ne diffère pas de celles issues du modèle déterministe de la différenciation, dans lequel cette manipulation devrait suffire à stabiliser les phénotypes

différenciés. Et on a vu qu'une telle approche n'est pas à la hauteur des attentes, peut-être parce que cette première étape ne suffit pas. En effet, sans une stabilisation artificielle de la réexpression des gènes de la différenciation, celle-ci risque de ne pas être maintenue, car elle constitue un désavantage pour les cellules: les gènes de la différenciation confèrent aux cellules des spécificités qui les rendent moins « passe-partout » et favorisent leur contre-sélection (leur élimination) au sein d'une population qui reste intrinsèquement instable.

Ainsi, dans un deuxième temps, il faut imaginer de quelle façon des gènes exprimés à nouveau pourraient le rester de façon pérenne. Ces gènes produisent notamment des protéines de la surface des cellules intervenant dans leurs interactions. Une solution consisterait donc à faire interagir ces protéines avec des molécules adéquates présentes dans le microenvironnement. On fournirait sous forme soluble des protéines ou de petites molécules capables d'interagir avec ces protéines de surface et de déclencher la signalisation intracellulaire qui stabilise leur expression, voire l'expression génique dans son ensemble.

Et en combinant l'action de plusieurs molécules agissant sur diverses protéines d'interaction (de façon à imiter l'environnement normal des cellules du tissu par de pseudo-interactions), on atteindrait un état de stabilisation équivalent ou presque à l'état différencié d'origine. Cette stabilisation empêcherait l'échappement tumoral ou la résistance thérapeutique, puisque ceux-ci sont dus à l'instabilité des cellules cancéreuses.

SORTIR DE L'IMPASSE

Il s'agit bien sûr d'un schéma général qui nécessite une approche particulière à chaque pathologie: identifier quelles molécules d'interaction sont les plus importantes à exprimer de nouveau et à stabiliser selon le type cellulaire qui est devenu cancéreux. Mais c'est surtout une proposition alternative pour sortir de l'impasse où entraîne le séquençage des cellules cancéreuses.

Quand en 2001, des biologistes ont séquencé un génome humain pour la première fois, on a pensé qu'on tenait une clé pour prévenir et soigner les maladies génétiques: il suffirait de rechercher les mutations associées aux maladies pour les soigner. De multiples équipes se sont lancées sur la piste génétique. Toutefois, dans de nombreux cas, l'approche n'a pas donné les résultats escomptés, et d'autres pistes sont envisagées. Les recherches sur le cancer arrivent à un tournant similaire. L'approche génétique a montré ses limites et il est plus que temps d'aborder cette maladie sous un autre angle. Celui proposé ici a l'avantage de contourner ces limites et de fournir une feuille de route concrète pour produire de nouveaux traitements. ■