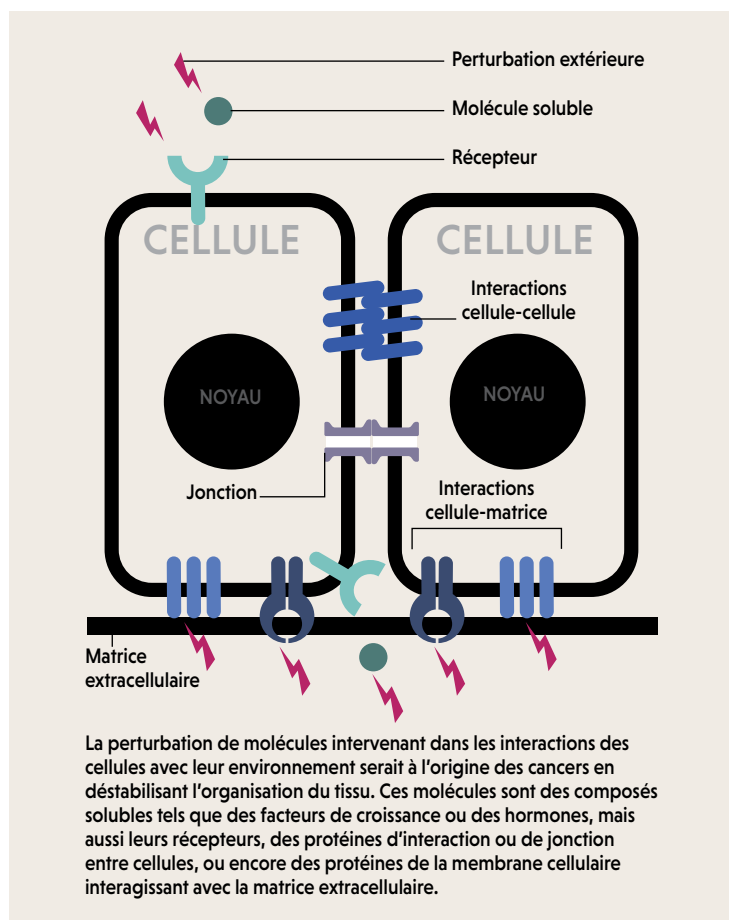




BIBLIOGRAPHIE

- 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.

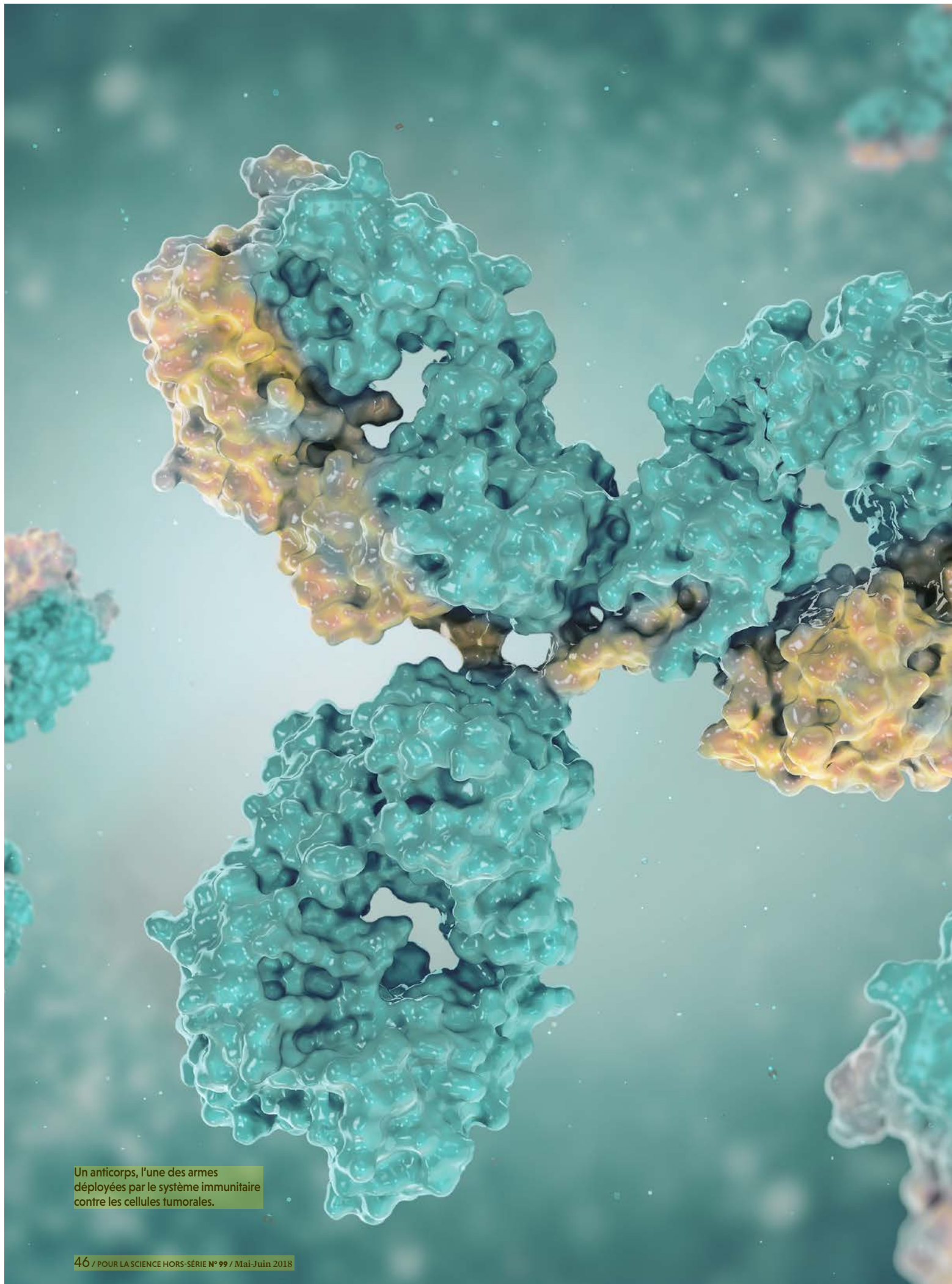
Ainsi, dans un deuxième temps, il faut imaginer de quelle façon des gènes exprimés à nouveau pourraient le rester de façon pérenne. Ces gènes produisent notamment des protéines de la surface des cellules intervenant dans leurs interactions. Une solution consisterait donc à faire interagir ces protéines 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.

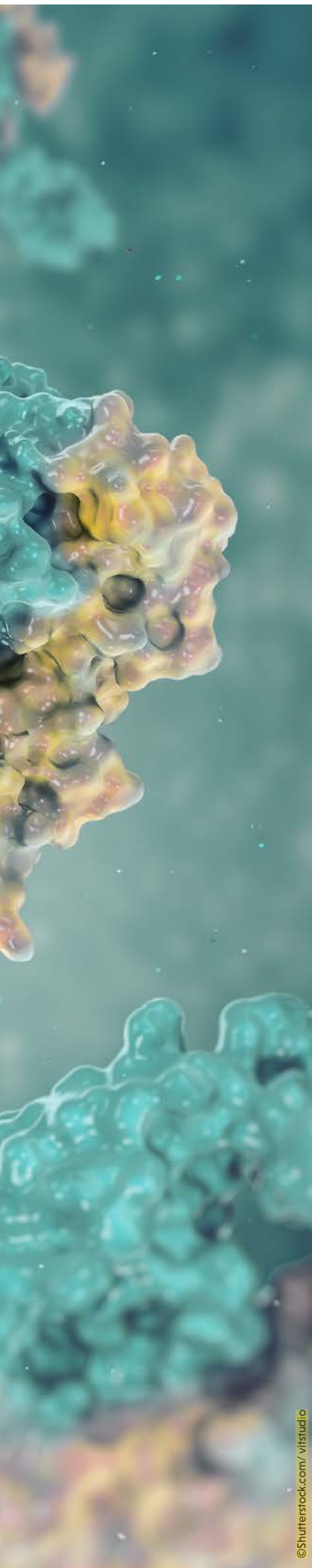
SORTIR DE L'IMPASSE

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. ■



Un anticorps, l'une des armes déployées par le système immunitaire contre les cellules tumorales.



©Shutterstock.com/vistudio

RÉVEILLER L'IMMUNITÉ

L'arsenal des thérapies contre le cancer a longtemps consisté à viser directement les cellules tumorales. C'est le cas de la chirurgie, des radiothérapies, des chimiothérapies... Depuis peu, les stratégies ont évolué avec l'avènement des immunothérapies, dont l'idée consiste à faire de notre système immunitaire un allié. C'est toute une nouvelle panoplie de traitements anticancer qui a fait son apparition : des virus détournés, des lymphocytes génétiquement modifiés, des molécules qui débloquent le système immunitaire... Chacune de ces nouvelles pistes a conduit à des résultats prometteurs et parfois spectaculaires. Et on pense désormais à les combiner pour encore améliorer leur efficacité !

L'ESSENTIEL

● Les virus remodelés pourraient infecter et détruire les cellules tumorales humaines sans trop affecter les tissus sains.

● Dans les cellules tumorales, ces virus dits « oncolytiques » se répliquent et produisent une armée de clones viraux capables de chercher et d'infecter plus de cellules cancéreuses.

● Près d'une dizaine de virus sont aujourd'hui testés chez l'homme comme thérapies uniques ou combinées avec des traitements existants.

● Plutôt que d'inhiber le système immunitaire, les chercheurs essaient désormais d'en faire un allié des virus pour combattre la tumeur.

LES AUTEURS



DOUGLAS MAHONEY est professeur assistant à l'université de Calgary, au Canada.



DAVID STOJDL est professeur associé à l'université d'Ottawa et chercheur au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario.



GORDON LAIRD est journaliste notamment pour CNN, BBC, NPR... Il a remporté plusieurs prix.

Des virus anticancer

Contre certains cancers, des virus conçus pour cibler les cellules tumorales sont d'une redoutable efficacité. Il s'agit désormais de tirer parti de ce succès.

E

n 1904, en Italie, une femme a été confrontée successivement à deux événements mortels. D'abord, on lui a diagnostiqué un cancer du col de l'utérus, puis elle a été mordue par un chien. Les médecins l'ont alors vaccinée contre la rage à cause de la morsure et, surprise, son « énorme » tumeur a disparu. Cette « miraculée » a vécu jusqu'en 1912.

Par la suite, d'autres patientes italiennes atteintes du même cancer ont également reçu un vaccin similaire, qui consistait à l'époque en un virus de la rage actif, mais affaibli. Comme on le nota dès 1910, certaines tumeurs se sont résorbées, vraisemblablement parce que les virus affaiblis ont réussi à tuer le cancer en protégeant de la rage. Toutes ont fini par rechuter et sont décédées, mais la virothérapie oncolytique, c'est-à-dire le traitement des cancers par des virus ciblant les cellules malignes, était née !

HEURS ET MALHEURS D'UN VIRUS

Les chercheurs qui se sont intéressés à cette technique ont rencontré quelques succès sur des animaux de laboratoire. Pourtant, pendant des décennies, seuls une réponse partielle et de rares traitements efficaces chez l'homme ont permis à ce champ de recherche de subsister, aux marges de la cancérologie.

De fait, la thérapie virale contre le cancer a été confrontée à de nombreuses difficultés :