

Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones. Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié 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.

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 rapidement que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

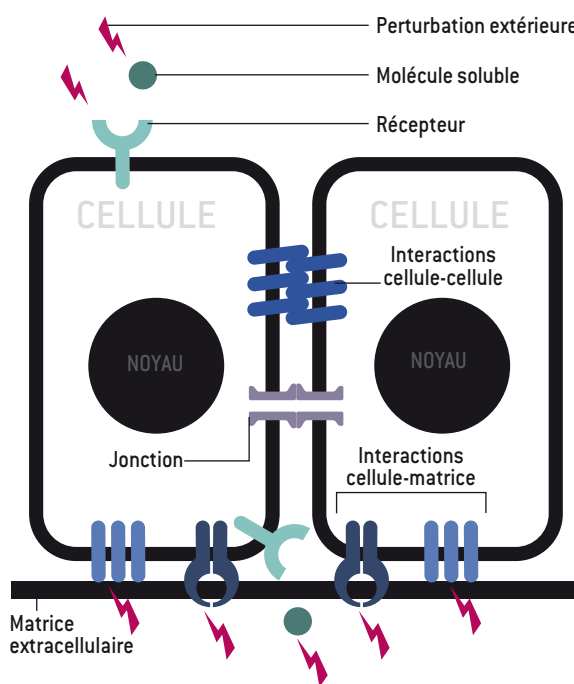
Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective : la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne

résistance sont connus, décrits et craints. De plus, on s'aperçoit que les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler aux chimiothérapies standards, avec une efficacité toutefois (très) limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances. L'une d'elles concerne les cellules souches cancéreuses. Celles-ci prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement à leurs cellules-filles – les cellules plus différenciées qu'elles produisent et qui, elles, ont un pouvoir prolifératif immense. Or la majorité des traitements chimio- et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives. Les cellules souches cancéreuses échapperaient ainsi au traitement et accumuleraient les altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs cellules-filles, ce qui provoquerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Cette théorie des cellules souches cancéreuses a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici : la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer, d'une manière ou d'une autre, la différenciation des cellules souches cancéreuses afin de les rendre plus sensibles aux médicaments classiques et, ainsi, d'entraîner plus facilement leur mort. Diverses stratégies ont été imaginées pour y parvenir : il s'agit par exemple de cibler des gènes spécifiques des cellules souches cancéreuses ou de cibler les

« niches » où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis 30 ans, avec toutefois très peu de succès. Seul un traitement contre la leucémie aiguë promyélocytaire est clairement fondé sur ce principe. Pourquoi un tel échec alors que le principe semble être pertinent au vu des données les plus récentes de la biologie du cancer ?

Ces essais étaient fondés sur une vision très déterministe de la différenciation et tentaient de faire exprimer ou réexprimer par les cellules des gènes de la différenciation

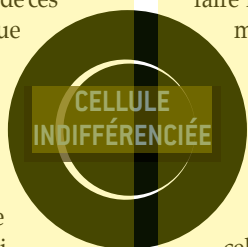


LA PERTURBATION DE MOLÉCULES intervenant dans les interactions des cellules avec leur environnement serait à l'origine des cancers en déstabilisant l'organisation du tissu. Ces molécules sont des composés solubles tels que des facteurs de croissance ou des hormones, mais aussi leurs récepteurs, des protéines d'interaction ou de jonction entre cellules, ou encore des protéines de la membrane cellulaire interagissant avec la matrice extracellulaire.

trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un 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 40).

Cette compréhension nouvelle de l'origine des cancers aiderait à développer une intervention thérapeutique réellement efficace. Depuis les débuts des chimio- et radiothérapies, les phénomènes de

en partant du principe que cela suffirait à stabiliser leur phénotype et arrêter la prolifération. Or nous avons vu que l'identité des cellules souches ne réside pas tant dans le fait d'exprimer ou non des gènes précis que dans le caractère instable de ces cellules, tant du point de vue génétique que phénotypique. C'est donc cette instabilité et cette plasticité qu'il faut viser en priorité, mais encore faut-il en comprendre l'origine. C'est justement ce que permet la théorie exposée ici.



Rétablir le contact entre les cellules

Dans cette théorie, c'est la rupture des interactions et des communications cellulaires qui déstabilise les cellules. Il s'agirait donc de 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 agissant en deux étapes.

Dans un premier temps, il faudrait rétablir, dans les cellules cancéreuses, l'expression des gènes qui leur permettent d'interagir avec leur environnement. Cela est possible en agissant par exemple au niveau épigénétique. Des molécules qui agissent par ce biais sont déjà 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 manière 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 manière 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.

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 il s'agit surtout d'une proposition alternative qui permettrait de sortir de l'impasse que révèle 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 que je propose ici a l'avantage de contourner ces limites et de fournir une feuille de route concrète pour produire de nouveaux traitements. ■

Développement et cancer : une même histoire

Les cellules indifférenciées ont des profils instables, car l'expression de leur génome est peu contrainte, notamment à cause de leur faible réseau d'interactions. Au cours du développement et de la différenciation, la mise en place d'interactions cellulaires directes ou à distance stabilise l'expression des gènes et les phénotypes des cellules (neurone, globule rouge, etc.). Si ces interactions sont perturbées, les cellules redeviennent instables et risquent alors de se transformer en cellules cancéreuses.



Terrie Moffitt, Richie Poulton et Avshalom Caspi

On vit mieux quand on sait se contrôler dès l'enfance. C'est ce que suggère le suivi de milliers de personnes depuis la naissance. Faut-il alors entraîner les enfants à la maîtrise de soi dès leur plus jeune âge ?