

sélectionnent de nouveaux traits mieux adaptés au nouvel environnement.

Une dynamique darwinienne similaire s'appliquerait à l'évolution des cancers dans notre corps. L'évolution et l'écologie nous ont toujours fascinés, même si nous sommes biologiste moléculaire (James DeGregori) et médecin (Robert Gatenby) de formation. Nos nombreuses lectures dans ces domaines, bien que motivées initialement par une curiosité sans rapport avec nos spécialités, ont révélé des parallèles surprenants entre les forces motrices de l'évolution et nos observations du développement du cancer et des réactions des patients au traitement.

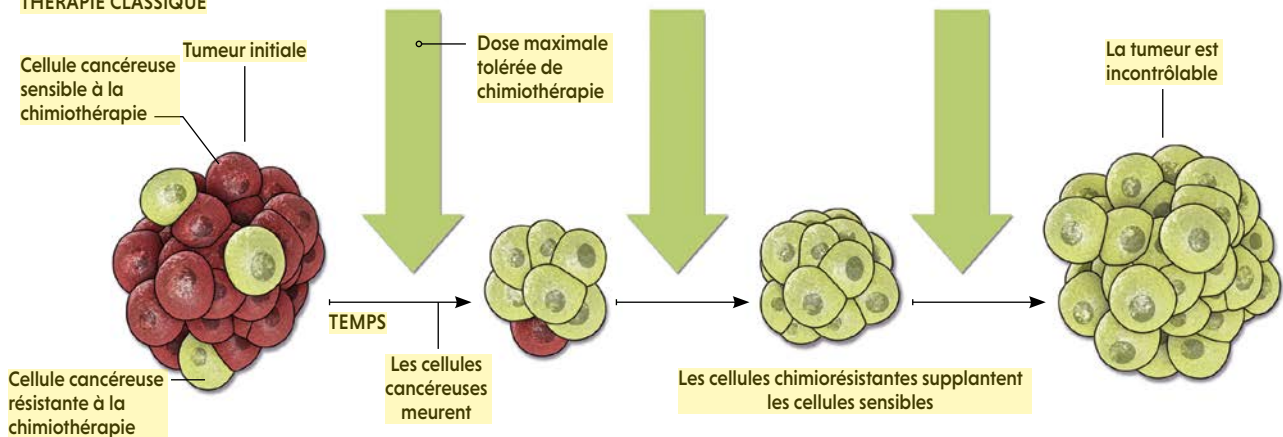
Par exemple, les cancérologues pensaient qu'une mutation causant le cancer conférerait toujours un avantage à la cellule qui l'a acquise, mais nous y avons plutôt vu un principe évolutif classique à l'œuvre: une mutation n'a pas automatiquement pour effet d'aider ou de désavantager un organisme. Au contraire, ses effets dépendent des caractéristiques de l'environnement local. Chez les pinsons de Darwin, il n'y a pas de « meilleure » forme de bec en soi, mais certains becs améliorent la survie dans certaines conditions. De même, nous avons estimé qu'une mutation qui active un gène cancérogène ne confère pas d'avantage inhérent à >

CONTRÔLER LE CANCER

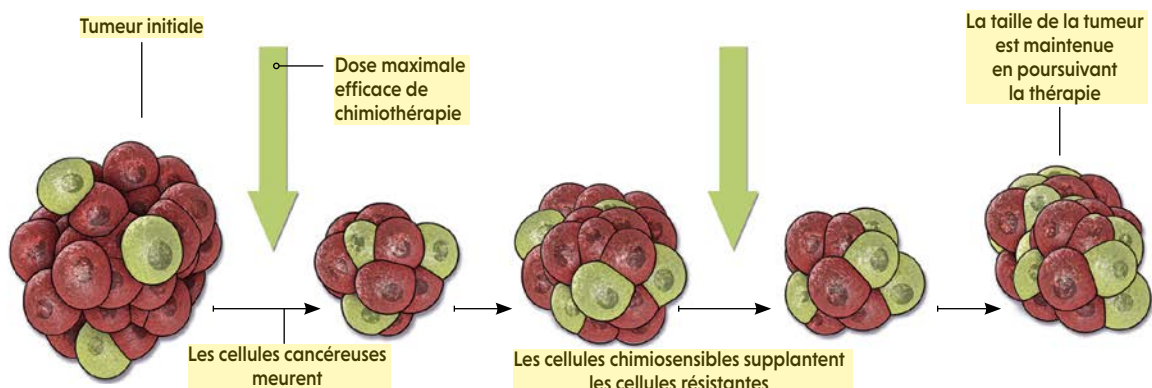
En général, les oncologues traitent les cancers agressifs avec la « dose maximale tolérée » de médicaments – la plus grande quantité qu'un patient peut supporter. Les médicaments anticancéreux affectant aussi les cellules saines, leurs effets sur l'organisme constituent la seule limite réelle du traitement. Mais d'un point de vue évolutif, cette stratégie de la terre brûlée est l'une des raisons pour lesquelles les tumeurs resurgissent et tuent les patients. Les cellules cancéreuses qui survivent à l'assaut initial ont des traits qui leur permettent de résister au médicament et elles se développent

facilement dans les tissus ravagés. Une autre approche, la « thérapie adaptative », vise à utiliser des doses plus faibles qui empêchent la tumeur de développer une résistance totale. Des tests effectués chez des patients atteints d'un cancer de la prostate montrent que le premier assaut réduit la tumeur, mais permet à quelques cellules cancéreuses sensibles au médicament de survivre. Celles-ci empêchent les cellules rivales résistantes de prendre le contrôle de la tumeur. La tumeur contenant toujours des cellules sensibles, un deuxième assaut réduit sa taille, de même que les assauts suivants.

THÉRAPIE CLASSIQUE



THÉRAPIE ADAPTATIVE



➤ la cellule et peut être désavantageuse si elle rend cette cellule moins apte à utiliser les ressources du tissu environnant.

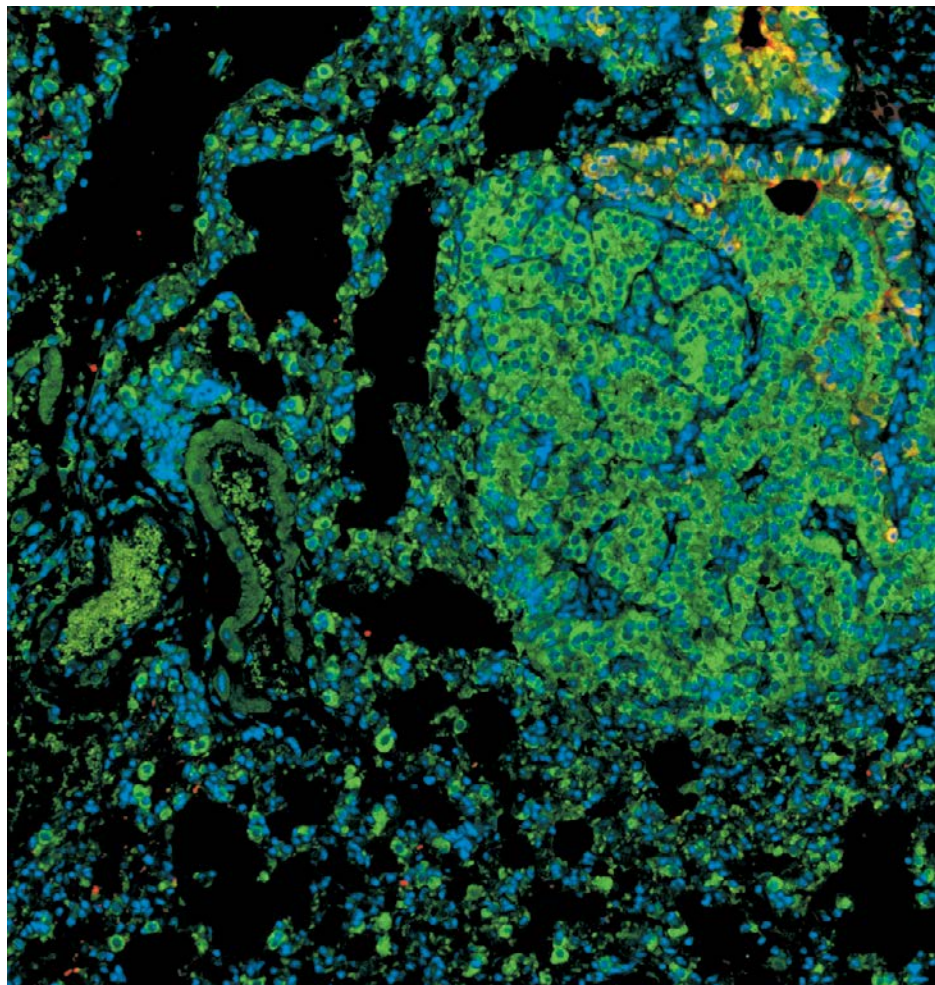
Nous nous sommes également inspirés de la théorie des équilibres ponctués, de Niles Eldredge et Stephen Jay Gould. Au début des années 1970, les deux paléontologues avaient remarqué que les espèces conservaient souvent des traits stables pendant des millions d'années, selon les archives fossiles, avant d'évoluer rapidement en réponse à un changement environnemental spectaculaire. Ce concept a nourri nos réflexions : et si certains tissus étaient initialement défavorables aux mutations cellulaires, mais subissaient des modifications (lésions, inflammation des poumons d'un fumeur...) qui stimulaient des changements évolutifs, conduisant parfois à un cancer ?

L'IMPACT DE L'ÂGE

Nous avons vu cette dynamique à l'œuvre pour la première fois en 2010, dans la moelle osseuse de souris, où nous avons montré que des modifications associées au vieillissement conduisaient au développement de leucémies. Dans le laboratoire de l'un de nous (James DeGregori), à l'université du Colorado à Denver, Curtis Henry, maintenant à l'université Emory, et Andriy Marusyk, aujourd'hui au Moffitt Cancer Center, ont produit les mêmes mutations cancérogènes dans quelques cellules souches de la moelle osseuse de souris jeunes et âgées. Les résultats ont montré que, selon l'âge, les mêmes mutations cancérogènes ont des effets très différents sur le destin de ces cellules : ces changements ont favorisé la prolifération de cellules mutées chez les souris âgées, mais pas chez les plus jeunes. De plus, le facteur déterminant ne semblait pas être dans les cellules mutées, mais dans le métabolisme et l'activité des gènes des cellules normales qui les entouraient.

Par exemple, chez les souris âgées, l'activité de gènes importants pour la division cellulaire et la croissance était réduite dans les cellules souches de la moelle osseuse, par rapport à celles des souris jeunes. Mais lorsque nous avons introduit, dans la moelle osseuse des souris âgées, les cellules souches portant la mutation cancérogène, l'activité des gènes a été restaurée. Pour autant, la mutation n'a pas eu d'effet bénéfique sur les souris : les cellules mutées ont été sélectionnées, sans doute à cause du regain d'activité qu'elles procuraient aux cellules souches non mutées. Ce regain d'activité était bienvenu, car ces cellules produisent des acteurs clés du système immunitaire, mais les cellules mutées ont pris le dessus et conduit au développement de leucémies.

À l'inverse, chez les souris jeunes, les populations de cellules mutées ne se sont pas développées. Avant leur injection, la croissance et



Les tumeurs précoces, comme celle ci-dessus (en vert vif) observée dans les tissus pulmonaires, se développent parce que leurs cellules acquièrent des caractéristiques qui les avantagent par rapport aux cellules saines.

la consommation énergétique des cellules souches saines correspondaient déjà à ce que leur environnement pouvait fournir. Par conséquent, elles n'ont rien gagné de l'introduction des cellules mutées. En privilégiant le *statu quo*, la jeunesse protège des tumeurs.

Pourquoi est-ce important ? Même si nous évitons certaines mutations en ne fumant pas et en restant à l'écart d'autres expositions mutagènes, nous ne pouvons échapper à la plupart des mutations que nous accumulons dans nos cellules au cours de la vie. Mais cette nouvelle perspective sur l'environnement tissulaire introduit un moyen de limiter le cancer : en réparant les altérations des tissus dues au vieillissement, au tabagisme et à d'autres agressions, on réduira le succès des mutations cancérogènes. Les mutations se produiront toujours, mais elles auront beaucoup moins de chances de donner un avantage aux cellules, lesquelles ne se multiplieront donc pas.

Certes, il n'existe pas de fontaine de jouvence pour inverser ou prévenir le vieillissement. Faire