

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

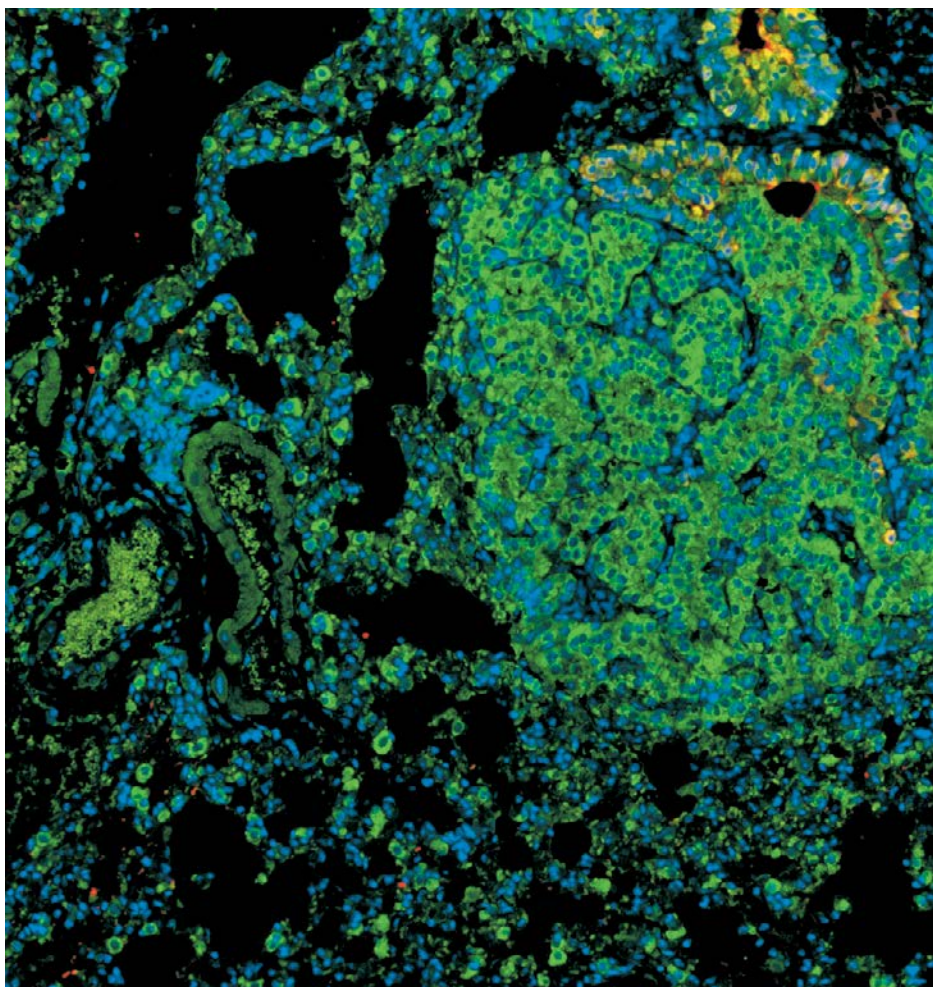
Nous nous sommes également inspirés de la théorie des équilibres ponctués, de Niles Eldredge et Stephen Jay Gould. Au début des années 1970, les deux paléontologues avaient remarqué que les espèces conservaient souvent des traits stables pendant des millions d'années, selon les archives fossiles, avant 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

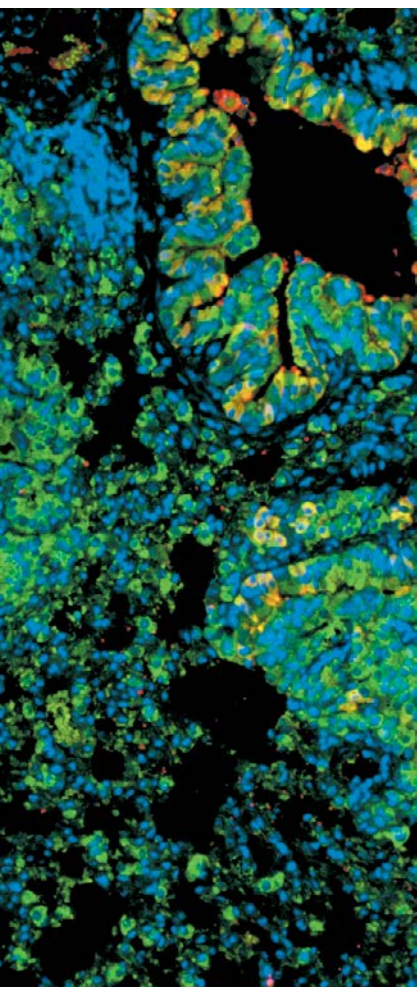


Les tumeurs précoces, comme celle ci-dessus (en vert vif) observée dans les tissus pulmonaires, se développent parce que leurs cellules acquièrent des caractéristiques qui les avantagent par rapport aux cellules saines.

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



les choses que nous savons bénéfiques, comme de l'exercice physique, manger équilibré et ne pas fumer, peut améliorer le maintien de nos tissus et est sans doute la meilleure stratégie disponible actuellement. Mais si nous réussissions à déterminer quels facteurs environnementaux tissulaires clés favorisent le développement du cancer, nous devrions être capables de les modifier pour limiter les tumeurs malignes. En effet, dans nos expériences sur les souris, nous avons montré que lorsque nous réduisons l'activité des protéines responsables de l'inflammation et des lésions tissulaires chez les souris âgées, les cellules portant les mutations cancéreuses ne proliféraient pas; les cellules normales restaient dominantes. Mais nous devons procéder avec prudence. Bloquer l'inflammation chez des souris vivant dans des cages stériles réduit peut-être le cancer, mais une stratégie similaire chez l'humain serait susceptible de limiter ses défenses contre les infections, car l'inflammation fait partie de notre réponse immunitaire.

CONTRÔLER LA RÉSISTANCE

Outre la prévention, une compréhension évolutive peut aider à élaborer des thérapies plus efficaces contre les cancers existants en réduisant la fâcheuse tendance des cellules cancéreuses à développer une résistance aux médicaments. L'évolution de la résistance est un phénomène bien connu dans d'autres domaines. Un exemple en est le conflit séculaire entre agriculteurs et insectes destructeurs

Le mécanisme est le suivant. Dans un champ, tous les insectes sont continuellement en compétition pour la nourriture et l'espace, et ne sont pas identiques (à l'instar des cellules cancéreuses): au sein d'une population, il existe une variabilité inévitable d'un individu à l'autre pour presque tous les traits, y compris la sensibilité à un pesticide. En pulvérisant une grande quantité d'insecticide (ou en administrant une forte dose de chimiothérapie), l'agriculteur (ou l'oncologue) tue peut-être la grande majorité des insectes (ou des cellules cancéreuses), mais, une fois éliminés les organismes les plus vulnérables, quelques insectes (ou cellules) aux traits moins vulnérables ont le champ libre pour se propager.

Une stratégie agricole – la gestion intégrée des ravageurs – tente de remédier à cette situation en utilisant les pesticides avec parcimonie. Plutôt que d'essayer d'éradiquer les parasites, les agriculteurs pulvérisent juste assez de produit pour les contrôler et réduire les dégâts sur les cultures sans entraîner de libération compétitive. De cette manière, la sensibilité de l'organisme nuisible au pesticide est maintenue.

La communauté médicale a appris une leçon similaire des antibiotiques: il faut cesser leur usage excessif pour réduire le cycle évolutif constant qui favorise le développement d'agents pathogènes résistants aux médicaments. Mais cette leçon n'a pas encore pris racine en cancérologie. À l'instar des agriculteurs qui vaporisent d'énormes quantités d'insecticides dans les champs, les médecins administrent généralement la chimiothérapie à la «dose maximale tolérée» tant que la tumeur ne se remet pas à grossir. Presque tous les médicaments anticancéreux endommagent les tissus sains et leurs effets secondaires peuvent être très désagréables, voire fatals. La dose maximale tolérée est la quantité juste inférieure à la dose létale ou ayant des effets secondaires intolérables. Les médicaments sont considérés comme efficaces lorsque la tumeur diminue et le traitement est abandonné si elle grossit.

Pour la plupart des patients et des médecins, un traitement conçu pour éliminer le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses en administrant sans relâche la plus grande quantité possible de médicaments toxiques semble être la meilleure approche. Mais comme pour le contrôle des insectes et des maladies infectieuses, cette stratégie, dans le cadre d'un cancer incurable, est souvent imprudente sur le plan de l'évolution, car elle déclenche une série d'événements qui, en réalité, accélèrent la croissance des cellules cancéreuses résistantes aux médicaments.

L'autre leçon tirée de la lutte contre les insectes ravageurs est qu'avec un «plan de gestion de la résistance», on peut garder sous contrôle les populations indésirables, souvent

Selon l'âge, les mêmes mutations ont des effets très différents sur le destin des cellules

de cultures. Pendant plus d'un siècle, des fabricants de pesticides ont produit un flot continu de nouveaux produits, mais les parasites ont toujours développé une résistance. Finalement, des fabricants ont reconnu qu'essayer d'éradiquer ces insectes en pulvérisant de fortes doses de pesticides sur les champs aggravait le problème en raison d'un processus évolutif nommé «libération compétitive».