

forme de cancers, ou de phénomènes similaires au cancer, dans de nombreux organismes complexes, des humains aux palourdes en passant par les cactus. Certaines plantes, par exemple, présentent des protubérances en forme de faisceaux (des « fasciations ») ou de crêtes (des « cristations ») semblables à des tumeurs. L'un des exemples les plus frappants est le cactus saguaro. Des mutations surviennent parfois dans les cellules de son méristème, le tissu en croissance à ses extrémités. Elles entraînent une prolifération cellulaire anarchique, de sorte que des protubérances anormales en forme de crêtes apparaissent (voir la photo page ci-contre). Ces excroissances sont souvent belles, mais, à l'instar des cancers chez l'humain, elles font parfois des ravages. Les cactus saguaro ont souvent une floraison perturbée, ce qui nuit à la reproduction. Et ils s'avèrent plus vulnérables aux maladies et aux blessures que les autres cactus.

LES MÉTASTASES : UNE RÉACTION À UNE PÉNURIE

D'un point de vue évolutionniste, la tricherie pourrait même être la cause d'autres caractéristiques des cancers que la prolifération cellulaire, comme l'invasion des autres tissus. En effet, quand les cellules cancéreuses surexploitent les ressources, elles détruisent souvent leur environnement local, par exemple en produisant des enzymes qui digèrent les tissus voisins. Or, grâce à l'écologie, on sait que les organismes qui épuisent les ressources de leur environnement subissent une pression pour développer leur capacité à se déplacer – on parle d'« évolution de la dispersion » (en réaction à un événement, les espèces déploient des stratégies pour se disperser).

De même, soumises à une telle pression, les cellules cancéreuses réagissent en devenant mobiles. En 2012, mes collègues et moi avons mis au point un modèle informatique de cancer et montré qu'une diminution des ressources induit une évolution telle que les cellules développent leur propension à se déplacer, d'abord à l'intérieur des tumeurs, avant même que d'autres tissus soient envahis, puis à l'extérieur, se disséminant peu à peu. Ainsi, la surexploitation des ressources par les cellules cancéreuses constitue potentiellement une pression qui pousse le cancer à métastaser.

Cette perspective alliant écologie et évolution met en évidence de nouvelles façons d'identifier les cellules cancéreuses, au-delà de leurs caractéristiques habituelles telles que la réplication excessive. En 2017, avec le biologiste Carlo Maley et d'autres collègues de notre université, nous avons recensé un ensemble de comportements cellulaires anormaux à surveiller particulièrement, comme une consommation trop rapide des ressources



La surexploitation des ressources par les cellules cancéreuses constitue une pression qui pousse le cancer à métastaser



ou la production d'enzymes qui dégradent l'environnement local.

Mais la coopération au sein d'un organisme multicellulaire n'est pas seulement une question d'autorégulation de chaque cellule. Elle s'appuie aussi sur la détection des cellules fraudueuses et leur suppression. L'évolution a doté les organismes multicellulaires de telles capacités. En temps normal, les cellules ne se répliquent qu'avec la « permission » de leurs voisines qui libèrent les signaux adéquats. Si une cellule s'écarte de son script, elle est aussitôt repérée et détruite par les cellules voisines ou le système immunitaire.

Or les cellules cancéreuses parviennent à se soustraire aux détecteurs qui existent au sein même de leur code génétique, dont le gène suppresseur de tumeur *TP53*. Ce gène code une protéine, p53, qui joue un rôle central dans de nombreux aspects du contrôle cellulaire, comme l'arrêt du cycle cellulaire, le déclenchement de la réparation de l'ADN et celui de l'apoptose, si une cellule est trop endommagée. Parmi les autres gènes de cette « police de la coopération » figure le gène *BRCA1*, découvert en 1990 par la généticienne américaine Mary-Claire King, qui intervient dans la réparation de l'ADN ; quand ce gène mute et ne remplit plus sa fonction, le risque de cancer du sein, des ovaires et de la prostate augmente.

Les gènes de la famille *TP53* (dont *TP63* et *TP73*, qui contribuent à maintenir l'intégrité du génome) sont apparus tôt dans l'évolution des organismes multicellulaires. Comme ils offraient un avantage évolutif, ils se sont répandus dans l'ensemble du monde vivant multicellulaire. En 2019, Anna Trigos, du centre de traitement du cancer Peter-MacCallum, en Australie, et ses collègues ont

montré que les mutations les plus fréquentes dans le cancer touchent, dans leur grande majorité, des voies de signalisation (c'est-à-dire des voies de communication qui régissent les activités d'une cellule) impliquant des gènes tels que *TP53*. Ils ont aussi observé que certaines mutations sont à l'origine d'une perte de communication entre deux réseaux de régulation des gènes, des ensembles de gènes qui régulent l'expression d'autres gènes. Le premier réseau contrôle les gènes qui se sont développés avant l'apparition de la multicellularité, c'est-à-dire originaires des organismes unicellulaires et qui subsistent dans les organismes multicellulaires; le second agit sur les gènes apparus au cours de la transition vers la multicellularité, de telle façon qu'il maintient sous contrôle les comportements «individualistes» des cellules. En d'autres termes, il active des gènes qui favorisent la coopération. Les perturbations de communication entre ces deux réseaux de régulation renforceraient le système primitif de gènes et fourniraient un avantage sélectif aux lignées cellulaires «individualistes».

En pratique, l'équipe a déterminé l'âge de ces gènes grâce à une technique nommée «phylostratigraphie», qui compare les caractéristiques des gènes d'organismes actuels afin de remonter à leur ancêtre commun le plus probable. Cela lui a permis de déterminer où et quand ces gènes sont apparus dans l'arbre de la vie. Ensuite, elle a examiné les gènes mutés dans les tumeurs de plus de 9000 patients et découvert ainsi que les gènes qui contribuent à réguler la coopération multicellulaire étaient souvent détériorés – dont *TP53*.

Comment de tels gènes repèrent-ils la tricherie? Il semble qu'ils collectent des informations sur l'activité de la cellule, des signaux indiquant, par exemple, une augmentation de la production de protéines anormales ou du nombre de mutations. Ces signaux signifient que la cellule ne coopère probablement plus correctement avec l'organisme multicellulaire. Ce qui déclenche l'action de *TP53* et de gènes similaires, capables d'arrêter son cycle de répliation et d'amorcer la réparation cellulaire. Si ces mesures sont insuffisantes, ils provoquent la mort de la cellule, protégeant ainsi l'organisme de la menace qu'elle représente.

LA BOTTE SECRÈTE DES ÉLÉPHANTS

Le génome humain porte deux copies de *TP53*. Une mutation de l'une d'elles augmente notablement le risque de cancer (tous cancers confondus), comme le montre le syndrome de Li-Fraumeni: les personnes atteintes de cette maladie rare découverte en 1969, qui n'ont hérité que d'une seule copie de *TP53*, sont extrêmement vulnérables au cancer. On

estime que leur risque de développer un cancer est de 50% avant 30 ans et 90% avant 60 ans.

En revanche, les éléphants comptent pas moins de quarante copies du gène *EP53*, nom donné à leur version de *TP53*, ce qui expliquerait pourquoi ils développent rarement des cancers malgré leur taille. L'absence de cancer chez les animaux géants est une énigme de longue date, connue sous le nom du «paradoxe de Peto». En 1977, Richard Peto, un épidémiologiste de l'université d'Oxford, en Angleterre, et ses collègues ont fait remarquer que plus un organisme est grand et vit longtemps, plus il compte de cellules, qui ont toutes un risque équivalent de muter. Un grand organisme vivant longtemps devrait donc présenter un risque de cancer plus élevé qu'un autre de petite taille et de courte durée de vie. Pourtant, ce n'est pas le cas. Le risque de cancer et la taille ne sont pas liés.

Ces dernières années, nous avons montré que ce paradoxe existe dans tout le règne animal. À partir d'une base de données rassem-



Le génome de la baleine à bosse présente davantage de copies de gènes impliqués dans l'apoptose que celui des petits cétacés

blant des informations sur les maladies des animaux recueillies dans des zoos et des cliniques vétérinaires, nous avons mis en évidence que les espèces les plus grandes et qui vivent plus longtemps déclenchent autant de cancers que les espèces plus petites et vivant moins longtemps, ce qui vient encore d'être confirmé sur près de deux cents espèces (voir l'encadré page 76).

Cela suggère que les organismes de grande taille et qui vivent longtemps disposent de mécanismes efficaces pour supprimer les tricheries des cellules, à l'instar du nombre élevé de copies du gène *EP53* chez les éléphants. En 2016, Michael Sullak, de l'université de Chicago, aux États-Unis, et ses collègues