

Bloquer les cellules tricheuses n'est pas chose facile parce que, ironie du sort, les cellules malignes qui cessent de coopérer avec les cellules normales se mettent à coopérer... entre elles, si bien que la situation empire. Les cellules cancéreuses produisent des facteurs de croissance les unes pour les autres, ainsi que des molécules qui aident leurs voisines à leurrer le système immunitaire, comme des molécules HLA, un marqueur qui signale que les cellules font partie de l'organisme.

De plus, d'après les modèles informatiques de populations de cellules mis au point dans mon équipe, les cellules cancéreuses entament et développent plus fréquemment ce type de coopération quand elles interagissent avec leurs propres clones (c'est-à-dire les cellules de leur descendance) – ce qui est courant dans les tumeurs – plutôt qu'avec les cellules cancéreuses d'autres lignées. Cette coopération favoriserait leur capacité à métastaser et à envahir d'autres tissus. Les cellules cancéreuses sont capables de se déplacer en petits groupes, lesquels constituent parfois des lignées qui se disséminent dans l'organisme. En 2014, Nicola Aceto, de la faculté de médecine de l'université Harvard, aux États-Unis, et ses collègues ont montré que de tels *clusters* de cellules tumorales dans le flux sanguin avaient 23 à 50 fois plus de chances de produire des métastases que des cellules cancéreuses individuelles.

RENFORCER LA POLICE

Cette coopération entre cellules cancéreuses est un cauchemar. Mais appréhender ses rouages nous aide à concevoir de nouvelles stratégies pour stopper ces cellules, même lorsqu'elles s'associent. Une première piste consiste à renforcer la « police de la coopération », qui détecte la tricherie. Joshua Schiffman, de l'université de l'Utah, aux États-Unis, et des chercheurs de notre équipe mènent des travaux pour développer des traitements anticancéreux fondés sur le gène *EP53* de l'éléphant. Dans des expériences *in vitro*, ils ont montré que l'introduction de ce gène dans le génome de cellules issues d'ostéosarcomes d'humains et de chiens restaure la production de protéines p53, auparavant défectueuse, et renforce le système de défense par apoptose.

Une deuxième piste se révèle prometteuse : des traitements dits « par inhibiteur de point de contrôle immunitaire », dont le principe est de bloquer la capacité des cellules cancéreuses à envoyer des signaux qui empêchent les cellules immunitaires de les détecter. Ces traitements sont en cours d'évaluation et ont déjà remporté quelques succès dans la lutte contre le mélanome.

Une troisième approche, nommée « thérapie adaptative », vise à affaiblir les tumeurs tout en y préservant des cellules cancéreuses.

Habituellement, les oncologues administrent de fortes doses de traitements anticancéreux qui éliminent toutes les cellules cancéreuses, à l'exception des plus résistantes, qui parviennent à survivre. De proche en proche, de tels traitements induisent *in fine* la résistance des cellules à la chimiothérapie, tout comme les pulvérisations répétées d'un pesticide dans un champ finissent par favoriser l'essor des insectes résistants à ce pesticide. La thérapie adaptative consiste à administrer des traitements anticancéreux à plus faibles doses afin de préserver des cellules sensibles à la chimiothérapie. Elles se disputent alors les ressources avec les cellules résistantes, de sorte que ces dernières ne profilèrent pas, circonscrites à un niveau modéré. Tout l'enjeu consiste à maintenir la tumeur à une petite taille. Robert Gatenby et son équipe au centre de traitement du cancer Moffitt, en Floride, mènent des essais cliniques auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate particulièrement agressif. D'après de premiers résultats publiés en 2017, les tumeurs traitées par thérapie adaptative restent sous contrôle au moins trente-quatre mois, au lieu de treize mois avec les thérapies classiques.

Enfin, avec mes collègues, nous cherchons des traitements qui feraient obstacle à la coopération des cellules cancéreuses entre elles, par exemple en bloquant les signaux que les cellules tricheuses se transmettent pour développer de nouveaux vaisseaux sanguins, ou en ciblant la capacité des *clusters* à former des métastases. Le principe serait d'interférer avec les molécules que les cellules cancéreuses utilisent pour s'assembler, par exemple les plakoglobines, des protéines de jonction intercellulaire essentielles pour la formation et le maintien des *clusters*. Les patients dont les concentrations de plakoglobine sont élevées présentent plus de métastases que les autres et ont une probabilité de survie inférieure, ce qui suggère que ces protéines sont des cibles intéressantes.

La vie sociale des cellules cancéreuses dans l'organisme est bien plus complexe que nous ne l'avions imaginé. Mais nos cellules sont encore plus élaborées et recèlent de nombreuses armes contre les cellules qui déraillent. Chacune contient un réseau de gènes efficace pour détecter et contrer la tricherie. Après tout, nos ancêtres multicellulaires sont parvenus à se débarrasser des tumeurs cancéreuses suffisamment longtemps au cours de leur vie pour se reproduire et transmettre à leur progéniture l'arsenal génétique nécessaire à leur survie. De même, la coopération cellulaire a connu un immense succès au fil de l'évolution et, bonne nouvelle, nos cellules ont hérité des outils nécessaires pour la restaurer, à l'instar de celles des baleines et de toutes les autres formes de vie multicellulaire sur cette planète, perfectionnées par des milliards d'années de sélection naturelle. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Tollis *et al.*, **Elephant genomes reveal accelerated evolution in mechanisms underlying disease defenses**, *Mol. Biol. Evol.*, 2021.

M. S. Carlino *et al.*, **Immune checkpoint inhibitors in melanoma**, *The Lancet*, 2021.

A. Trigos *et al.*, **Somatic mutations in early metazoan genes disrupt regulatory links between unicellular and multicellular genes in cancer**, *eLife*, 2019.

M. Tollis *et al.*, **Return to the sea, get huge, beat cancer : An analysis of cetacean genomes including an assembly for the humpback whale (*Megaptera novaeangliae*)**, *Mol. Biol. Evol.*, 2019.

J. Zhang *et al.*, **Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer**, *Nature Communications*, 2017.

M. Sullak *et al.*, **TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants**, *eLife*, 2016.

L'ESSENTIEL

> Le GHB est un dérivé du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central qui « éteint » les neurones.

> Il a été synthétisé dans les années 1960 et rapidement utilisé en anesthésie, car il facilite le sommeil. Mais ensuite, il est devenu une drogue récréative, dont

certaines personnes malintentionnées abusent.

> Aujourd'hui, on sait que le GHB agit via deux types de récepteurs cérébraux et a des effets bénéfiques pour diverses pathologies : narcolepsie, syndrome de sevrage alcoolique, fibromyalgie – entre autres.

L'AUTEUR



BERNARD CALVINO
professeur d'université
honoraire en
neurophysiologie et ancien
membre du conseil
scientifique de l'institut
UPSA de la douleur

GHB

Et pourtant, il soigne...

Le GHB, aujourd'hui connu comme la drogue du violeur, a d'abord été créé comme anesthésiant hypnotique. Cette molécule se montre aujourd'hui d'une aide précieuse dans le traitement de la narcolepsie, de l'addiction, de la fibromyalgie, voire de certaines maladies neurodégénératives...

Le GHB, ou acide gamma-hydroxybutyrique, est une molécule qui a récemment acquis une sinistre réputation en faisant la une des médias en tant que « drogue du violeur ». Dans les bars, boîtes de nuit ou *rave parties*, des individus malintentionnés l'utilisent pour « faciliter » un viol en le versant dans le verre de la future victime, à son insu : cette dernière perd alors le contrôle d'elle-même, comme anesthésiée, perdant toute capacité de résistance.

UN SOMBRE TRAFIC

Or il est difficile d'identifier *a posteriori* l'intoxication, car la victime ne garde en général aucun souvenir de ce qu'il lui est arrivé et, dans la mesure où cette molécule est rapidement métabolisée par le foie et éliminée par