HAL
open science

Vers une vision holistique du cancer

Eric Solary, Lucie Laplane

To cite this version:

Eric Solary, Lucie Laplane. Vers une vision holistique du cancer. Médecine/Sciences, 2016, 32 (4), 10.1051/medsci/20163204001 . halshs-01426567

HAL Id: halshs-01426567

https://shs.hal.science/halshs-01426567v1

Submitted on 4 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

médecine/sciences 2016 ; 32 : 315-6

Éditorial

Vers une vision holistique du cancer

Éric Solary, Lucie Laplane

> En 1960, Peter Nowell et David Hungerford, de l'université de Pennsylvanie, identifient une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22 (appelée chromosome Philadelphie) dans les cellules leucémiques des patients atteints de leucémie myéloïde chronique [1]. Quelques années plus tard, Peter Nowell décrit le cancer comme une maladie au cours de laquelle une cellule puis sa descendance acquièrent par étapes successives des anomalies génétiques somatiques qui leur confèrent un avantage compétitif croissant par rapport aux cellules normales [2]. Dans les années qui suivent, d'autres aberrations chromosomiques, puis d'autres altérations génétiques, en particulier des mutations ponctuelles qui activent des oncogènes ou inhibent des gènes suppresseurs de tumeurs, sont identifiées dans les cellules cancéreuses [3]. En 2000, Robert Weinberg (*Massachusetts institute of technology*) et Douglas Hanahan (université de Californie) confortent cette vision déterministe, en énonçant une série de règles gouvernant la transformation de cellules normales en cellules malignes [4]. La tumorigenèse est présentée comme la conséquence de l'accumulation stochastique dans une cellule, du fait de l'âge et d'autres facteurs [5] (➜) de 4 à 7 événements moléculaires, engendrant des états pré-malins puis malins. Les mutations transforment progressivement la cellule, en lui conférant de nouvelles propriétés : indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs, résistance à la mort cellulaire programmée, réplication illimitée, effet pro-angiogénique, et capacité d'invasion et de métastase [6] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de T.G.P. Grünewald *et al.*, page 323 de ce numéro

(➜) Voir la Synthèse de L. Treps et J. Gavard, *m/s* n° 11, novembre 2015, page 989

Cette vision réductionniste du cancer a généré une approche thérapeutique ciblée sur les anomalies moléculaires propres à chaque tumeur [7] (➜).

(➜) Voir le Forum de E. Solary, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2014, page 683

On parle de médecine de précision ou de médecine personnalisée. L'Imatinib[1], un médicament conçu pour inhiber la protéine BCR-ABL, produit du chromosome Philadelphie[2], est la première de ces thérapeutiques ciblées. Ce médicament a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique [8]. L'avènement des technologies de génomique a permis de faire en quelques jours l'inventaire des anomalies moléculaires présentes dans une tumeur et le développement de nombreuses molécules ciblant les conséquences de ces altérations moléculaires. Cette approche a été étendue aux autres tumeurs avec des résultats parfois spectaculaires, mais souvent transitoires du fait de l'apparition de résistances ou de l'émergence de sous-clones non ciblés par le traitement [9].

Au cours de l'embryogenèse, une cellule totipotente donne naissance à diverses lignées cellulaires. À l'âge adulte, ce système complexe et hiérarchisé est conservé à l'échelle tissulaire. Une cellule souche multipotente donne naissance à plusieurs lignées cellulaires, par exemple, une cellule souche hématopoïétique donne naissance aux globules rouges, à plusieurs catégories de leucocytes, et aux plaquettes. Cette organisation tissulaire complexe aurait été sélectionnée au cours de l'évolution, parce qu'elle diminue le risque de transformation cellulaire : les événements génétiques somatiques ne peuvent s'accumuler que dans les cellules capables d'auto-renouvellement [10]. La cellule d'origine d'un cancer serait donc une cellule souche, implicitement conçue comme une entité stable. C'est la base du raisonnement de Cristian Tomasetti (*Johns Hopkins university*) et Bert Vogelstein (*Johns Hopkins Kimmel cancer center*), qui établissent, en 2015, une corrélation linéaire entre le taux de mutations dans les cellules capables d'auto-renouvellement au sein d'un tissu et le risque de cancer dans ce tissu [11]. C'est aussi une des explications proposées au paradoxe de Peto, c'est-à-dire à l'absence de lien entre la taille des animaux et le risque de cancer [9][3]. Ces concepts font l'objet de controverses [12-14] : au-delà des critiques méthodologiques, c'est la vision réductionniste du cancer qui est mise en cause.

En effet, les progrès de la génomique ont apporté d'autres informations. D'une part, l'identification de cancers avec peu de mutations suggère que d'autres causes telles que la régulation épigénétique des gènes pourraient jouer un rôle déterminant dans le développement des cancers [15]. La capacité des agents déméthylants à induire, chez certains patients atteints d'hémopathie maligne, des réponses

[1] Inhibiteur de protéine tyrosine kinase.

[2] La fusion d'un gène du chromosome 9, dénommé *abl* (abelson), avec une zone du chromosome 22, nommée bcr (*breakpoint cluster region*), conduit au gène réarrangé BCR-ABL qui produit une protéine chimérique à activité tyrosine kinase responsable de la production accrue des leucocytes.

[3] Plus un animal est grand, plus il devrait présenter un risque de développer un cancer, les grands animaux ayant, selon le nombre de leurs cellules, plus de risques qu'une mutation délétère responsable d'un cancer survienne. Plus un animal vit longtemps, plus il devrait avoir de risques d'apparition de ces mutations. Or, il s'avère que, chez les mammifères, la mortalité due au cancer n'augmente ni avec la taille, ni avec l'espérance de vie.

DOI : 10.1051/medsci/20163204001

partielles ou complètes sans diminuer la charge mutationnelle conforte le rôle de l'épigénétique dans l'expression clinique de ces maladies [16]. D'autre part, l'identification de clones de cellules mutées dans des tissus sains indique que l'accumulation de mutations dans une cellule souche n'induit pas nécessairement un cancer. Dans le sang, on identifie, avec une fréquence qui croît avec l'âge, des clones de cellules porteuses de mutations qui sont des variants détectés de façon récurrente dans les hémopathies malignes [17, 18]. Dans l'épiderme sain également, plus du quart des cellules portent des mutations oncogéniques [19]. L'existence de clones mutés dans des tissus sains peut faire craindre une toxicité des thérapeutiques ciblées. Elle indique aussi les limites de la détection d'ADN muté dans le plasma pour identifier précocement les tumeurs [20] (➜).

(➜) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, page 417 de ce numéro

L'émergence de la tumeur suggère que le clone échappe au contrôle du système immunitaire, une des 2 propriétés (avec l'acquisition d'un métabolisme spécifique) ajoutées par Weinberg et Hanahan (*Swiss institute for experimental cancer research*) en 2011 à leur liste des propriétés cardinales des cellules tumorales [21]. Cet échappement peut être dû à l'acquisition d'une nouvelle altération moléculaire par la cellule tumorale, renforçant la vision réductionniste. Il peut être aussi la conséquence d'une défaillance du système immunitaire induite par des facteurs intercurrents, générant une vision plus holistique. Quoi qu'il en soit, les succès récents de l'immunothérapie des cancers, dont l'association à la chimiothérapie [22] (➜) et à la radiothérapie [23] (➜) est discutée dans ce numéro de *médecine/sciences*, soulignent l'importance des altérations du microenvironnement des cellules tumorales [24] (➜). Altérations qui peuvent aussi être l'effet de processus inflammatoires ou du vieillissement. Si l'on élargit le champ, l'ensemble de l'organisme, par les hormones qu'il produit, les bactéries qui composent la flore tapissant ses muqueuses et les cellules myéloïdes qu'il génère dans la moelle osseuse, contribue à l'émergence d'une tumeur en constituant un macro-environnement permissif [25]. Ces concepts suggèrent une autre approche de la prévention et du traitement des cancers basée sur le maintien de micro- et de macro-environnements protecteurs. Le cancer n'est pas seulement une maladie de la cellule, mais aussi une maladie de l'organisme, dont l'homéostasie est rompue. La modulation du métabolisme lipidique, la bactériothérapie fécale, la manipulation des macrophages sont autant de stratégies qui pourraient modifier la prise en charge des cancers dans les années qui viennent. ◊

(➜) Voir la Synthèse de A. Hanoteau *et al.*, page 353 de ce numéro
(➜) Voir la Synthèse de J. Ménager *et al.*, page 362 de ce numéro

(➜) Voir le numéro thématique *Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires*, *m/s* n° 4, avril 2014

Towards a holistic vision of cancer

E. Solary[1,2] L. Laplane[1,3]
[1]Inserm U1170, Gustave Roussy, Villejuif, France
[2]Faculté de médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France
[3]CNRS U8590, Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (IHPST)
Université Paris I Panthéon-Sorbonne, Paris, France
eric.solary@gustaveroussy.fr

RÉFÉRENCES

1. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960 ; 25 : 85-109.
2. Morange M. From the regulatory vision of cancer to the oncogene paradigm, 1975-1985. *J Hist Biol* 1997 ; 30 : 1-29.
3. Nowell PC. Genetic changes in cancer: cause or effect? *Hum Pathol* 1971 ; 2 : 347-8.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 ; 100 : 57-70.
5. Grünewald TGP, Gilardi-Hebenstreit P, Charnay P, Delattre O. Coopération entre mutation somatique et variant génétique de susceptibilité dans le sarcome d'Ewing. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 323-6.
6. Treps L, Gavard J. L'angiogenèse tumorale. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 989-95.
7. Solary E. Une approche réductionniste du cancer. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 683-7.
8. Deininger M. Hematology: curing CML with imatinib. A dream come true? *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 127-8.
9. DeVita VT Jr, Eggermont AM, Hellman S, Kerr DJ. Clinical cancer research: the past, present and the future. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 ; 11 : 663-9.
10. Ducasse H, Ujvari B, Solary E, *et al*. Can Peto's paradox be used as the null hypothesis to identify the role of evolution in natural resistance to cancer? A critical review. *BMC Cancer* 2015 ; 15 : 792.
11. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015 ; 347 : 78-81.
12. Caulin AF, Graham TA, Wang LS, Maley CC. Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015 ; 370 :1673.
13. Laplane L. Reprogramming and Stemness. *Perspect Biol Med* 2015 ; 58 : 229-46.
14. Bhat R, Bissell MJ. Of plasticity and specificity: dialectics of the microenvironment and macroenvironment and the organ phenotype. *Wiley Interdiscipl Rev Dev Biol* 2014 ; 3 : 147-63.
15. Versteeg R. Cancer: Tumours outside the mutation box. *Nature* 2014 ; 506 : 438-9.
16. Merlevede J, Droin N, Qin T, *et al*. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10767.
17. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, *et al*. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2477-87.
18. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, *et al*. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2488-98.
19. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, *et al*. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015 ; 348 : 880-6.
20. Jordan B. Le Graal de Grail est-il un mirage ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 417-20.
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74
22. Hanoteau A, Henin C, Moser M. Chimiothérapie et immunothérapie, le même combat. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 353-61.
23. Ménager J, Gorin JB, Fichou N, *et al*. Radioimmunothérapie alpha : principes et intérêts en immunothérapie antitumorale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 362-9.
24. Teillaud JL. Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 343-462.
25. Rutkowski MR, Svoronos N, Perales-Puchalt A, Conejo-Garcia JR. The tumor macroenvironment: cancer-promoting networks beyond tumor beds. *Adv Cancer Res* 2015 ; 128 : 235-62.

TIRÉS À PART
E. Solary