

Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs
Cancer: recent evidence, innovative strategies, future promises
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés

Le cancer : un programme de survie cellulaire hérité du système SOS des bactéries et déclenché par des agressions environnementales

Lucien Israël

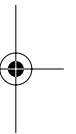
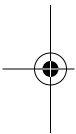
Professeur émérite de cancérologie, université Paris XIII

Au-delà des événements cancérogènes initiaux, essentiellement mutagènes, qui sont indépendants les uns des autres et qui induisent la transformation cancéreuse, se produisent de génération en génération des événements groupés sous le nom de progression dans la malignité, qui permettront aux générations cellulaires successives d'échapper à tous les contrôles internes et à bien des approches thérapeutiques. Ces phénomènes permettent aux cellules cancéreuses de résister aux chimiothérapies aux cellules immunitaires à l'apoptose. Ils les rendent capables d'exprimer des récepteurs à des facteurs de croissance que leurs tissus d'origine ne possédaient pas, de se fabriquer elles-mêmes certains de ces facteurs ou de les induire chez les fibroblastes de leur environnement. Ils les rendent aussi capables de retrouver une mobilité et une déformabilité qui leur donneront des aptitudes métastatiques et d'acquérir un pouvoir angiogénique. Ces cellules réexpriment la télomérase, qui autorise un nombre important de générations successives [1]. Il est encore souvent admis à l'heure actuelle que tous ces événements sont liés à des mutations successives dues au hasard et facilitées par une hypermutabilité, elle-même due au hasard [2, 3].

La théorie personnelle rappelée ici et soutenue depuis 1996 consiste à faire dépendre cette progression dans la malignité non pas du hasard, mais d'un véritable programme de survie déclenché par les premières agressions fortuites [4-6]. Elle consiste également à établir un lien étroit entre ce programme et le programme SOS qui a assuré durant trois milliards d'années la survie des procaryotes vis-à-vis d'agressions environnementales majeures et souvent brutales [7].

COMMENT FONCTIONNE LE SYSTÈME SOS ?

Il a été établi que le gène *Lex-A* des êtres unicellulaires bloque l'expression en situation normale de tous les gènes activés en cas d'agressions dangereuses [8]. Lorsqu'une de celles-ci survient, l'activation s'opère au moyen de l'expression du gène *Rec-A*, dont l'effet est de lyser la protéine Lex A et d'activer ainsi tous les





Le cancer : un programme de survie cellulaire

gènes qui vont assurer la survie et la prolifération des cellules mises en danger, en acceptant, entre autres, des anomalies génétiques et des réplifications non conformes. Ainsi le système SOS, activé en cas de menace, constitue un véritable programme de survie mis au point au cours de l'évolution, et qui a assuré la maintenance de toutes les espèces bactériennes aujourd'hui connues.

ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA CONSERVATION DU SYSTÈME SOS CHEZ LES ÊTRES PLURICELLULAIRES

On a vu plus haut que l'acquisition par les cellules cancéreuses de mécanismes favorisant leur survie, leur résistance et leur prolifération est un phénomène constant et prévisible, un véritable programme de survie qui se déploie au cours du temps, y compris vis-à-vis des divers traitements qui lui sont opposés. C'est au hasard de mes lectures que j'ai pris connaissance du fait que la nature avait déjà mis en œuvre pour les êtres unicellulaires un tel programme. J'ai donc recherché les informations relatives à ce phénomène et j'ai constaté, comme d'autres auraient pu le faire, que plusieurs gènes participant au développement des cancers possédaient des homologies avec des gènes activés dans le programme SOS des bactéries, et en particulier les suivants : le gène de multirésistance *mdr*, le gène *bcl-2* qui bloque l'apoptose que provoquerait normalement un dommage génétique, le gène *mdm-2* qui inactive P53, et certains gènes *hsp* qui jouent un rôle dans la résistance et la progression des cancers [9, 10].

Il est connu aujourd'hui que de telles homologies sont fréquentes entre procaryotes et êtres pluricellulaires. Mais il s'agit là de la transmission par l'évolution non d'une fonction isolée, mais d'un véritable programme complexe. D'où le rapprochement qui s'est imposé à l'auteur entre le système SOS assurant la survie de lignées unicellulaires endommagées par une agression extérieure et les cancers qui atteignent les êtres pluricellulaires et autorisent également la continuité des lignées endommagées.

Ce n'est en effet qu'après des milliers de générations cellulaires que le cancer tue son hôte. Rappelons que lors de la détection d'une tumeur de 1 cm de diamètre il existe, après des pertes cellulaires répétées, 10^9 cellules, le temps de doublement tumoral moyen étant à cette époque de 100 jours. Or la vitesse de croissance d'une tumeur est représentée par une équation de Gompertz, une exponentielle dont l'exposant décroît en fonction du temps, ce qui conduit à situer à huit ans en arrière environ la division de la première cellule cancéreuse. L'héritier du système SOS a donc joué son rôle pour quelques milliers de générations avant que l'hôte ne succombe.

COMMENT L'ÉVOLUTION A-T-ELLE RÉAGI À CET ENCOMBRANT HÉRITAGE ?

Il est certes trop tôt pour apporter une réponse définitive à cette question. Toutefois, l'existence d'anti-oncogènes nous enseigne que si le système SOS n'a pas été





Lucien Israël

supprimé, il a été réprimé, au moyen des anti-oncogènes, lesquels n'ont pas d'homologues connus chez les bactéries, et dont on apprendra un jour quand, dans la continuité des espèces, ils sont apparus. On apprendra aussi peut-être pourquoi la répression qu'ils exercent sur les proliférations incontrôlées ou en situation de dommage n'est pas totale. Mais on peut déjà signaler ici que si la longévité moyenne est telle que nous la mesurons dans les différentes espèces, cela signifie que la nature protège davantage les lignées que les individus, et commence à laisser ces derniers s'endommager dès lors que leur descendance a atteint l'âge de la reproduction.

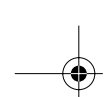
QUELQUES ARGUMENTS SUPPLÉMENTAIRES EN FAVEUR DE LA SIMILITUDE DE FONCTIONNEMENT ENTRE BACTÉRIES ET CELLULES CANCÉREUSES

On sait, depuis au moins la mise au point de la pénicilline, que les bactéries sont attaquées et souvent détruites par des substances qu'élaborent des champignons microscopiques. Il est surprenant que le rapprochement entre bactéries et cellules cancéreuses n'ait pas été fait plus tôt, compte tenu de l'existence de chimiothérapies anticancéreuses dérivées de substances élaborées par des mycètes (mitomycine, doxorubicine, bléomycine, etc.). En outre, l'approfondissement du degré de cette similitude se poursuit. Il a été récemment montré, d'une part, que les cellules cancéreuses sont capables au sein des tumeurs comme en culture d'échanger des gènes de résistance comme le font des bactéries et que, d'autre part, certains antibiotiques actuellement utilisés dans le traitement des infections bactériennes ont des propriétés anticancéreuses, telles les quinolones et la clarithromycine [11–13]. Ces faits renforcent les liens entre comportement des bactéries et des cellules cancéreuses et sont selon nous prometteurs quant à l'exploitation de ces similitudes.

CONCLUSION

Ce qui précède permet selon nous de comprendre la signification que revêt dans l'histoire du développement de la vie le phénomène cancéreux et de prévoir que, s'il est un jour entièrement curable, il ne sera pas éradiqué, car il relève d'une étonnante aptitude que l'évolution a conférée à toute cellule d'utiliser pour sa survie et sa reproduction un programme qui permet de tolérer et même favorise l'accumulation de diverses anomalies.





Le cancer : un programme de survie cellulaire

Références

- 1 Israël L. The behavior of metastases from spontaneous human tumours : therapeutic possibilities and limitations. Bull Inst Pasteur 1994 ; 92 : 230-234.
- 2 Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell population. Science 1976 ; 194 : 23-28.
- 3 Cairns J. Mutational selection and the natural history of cancer. Nature 1975 ; 255 : 197-200.
- 4 Israël L. Tumour progression : random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms ? J Theor Biol 1995 ; 178 : 375-380.
- 5 Israël L. Cancer as a survival program of individual cells inherited from prokaryotes, conserved but repressed in cells from higher organisms and unveiled by environmental aggressions. Ann Med Interne 1996 ; 147 : 387-388.
- 6 Israël L. La progression dans la malignité des cellules cancéreuses et leur résistance : un programme inductible de survie similaire au système SOS des êtres unicellulaires, induit par les agressions environnementales ? Bull Acad Natl Méd 1998 ; 182 : 49-57.
- 7 Radman M. SOS repair hypothesis : phenomenology of an inducible repair which is accompanied by mutagenesis. Hanawactp. In : Setlow RB, Ed. Molecular mechanisms for DNA repair. Part A. New York : Plenum Publishing Corp ; 1975. p. 365-362.
- 8 Friedberg E, Walker G, Siede W. DNA repair and mutagenesis. Washington : ASM Press ; 1995.
- 9 Oesterreich S. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. Cancer Res 1993 ; 53 : 4443-4448.
- 10 Dunn FB. News. J Natl Cancer Inst 2002 ; 94.
- 11 Cadman EC. The selective transfer of resistance genes in malignant cells. In : Kersel D, Ed. Resistance to antineoplastic agent. Boca Raton : CRC Press ; 1989. p. 168-183.
- 12 Xia Y, et al. Recent advances in the discovery and development of quinolones and analogs as anti tumor agents. Current Med Chem 1999 ; 6 : 179-194.
- 13 Mikasa K, Sawaki M, Kita E, Hamada K, Teramoto S, Sakamoto M, et al. Significant survival benefit in patients with advanced non small cell lung cancer from treatment with clarythromycin. Chemotherapy 1997 ; 43 : 288-296.

