

## **2 - Le cancer: un programme de survie cellulaire hérité des bactéries et déclenché par les agressions environnementales**

par Lucien Israël

La cancérisation des cellules chez les organismes supérieurs est jusqu'ici considérée comme le résultat de mutations au hasard, qui s'additionnent au fil du temps, en raison de diverses agressions biochimiques, et qui peuvent avoir pour résultat de déclencher une prolifération incontrôlée, échappant aux contraintes exercées par l'organisme.

On soutient ici une thèse, exposée dès 1996 [1],[2], selon laquelle cette progression dans la malignité qui rend les cellules cancéreuses de plus en plus propres à survivre et à résister aux défenses de l'hôte comme aux thérapeutiques, n'est pas liée à des mutations au hasard mais au réveil d'un véritable programme de survie, déjà mis au point dans la nature chez les archéobactéries et qui leur a permis de survivre à toutes les agressions environnementales depuis 3 milliards et demi d'années.

Ce programme, décrit par les bactériologistes sous le nom de programme SOS [3], et parfaitement vérifié et confirmé, est lié à l'expression, en réponse à ces agressions (modifications de la température, de l'acidité, des ressources nutritionnelles, dommages chimiques, présence d'antibiotiques etc.), de gènes réprimés dans les conditions normales. Or une partie importante de ces gènes (Rad 51, mdm2, bcl2, hsp, mdr, le gène producteur de télomérase, certains gènes de réparation) a été héritée sous forme d'homologues par les cellules des organismes supérieurs et est précisément réexprimée dans les cancers. Ce fait a été établi, non pas par nous-mêmes mais à la suite de travaux expérimentaux, et simplement en comparant, ce qui n'avait pas été fait auparavant, des faits établis par les bactériologistes et ceux récemment observés par les spécialistes de l'oncogénique.

Il est donc possible ainsi de se représenter ce qu'est le phénomène cancéreux, et sa place dans l'évolution des êtres vivants. Les filiations génétiques obligatoires dans la chaîne du vivant ont conservé ce programme de survie, du reste utile dans diverses circonstances, dont la réparation des plaies. Mais un contre programme, fait de gènes désignés sous le nom d'antioncogènes, s'est constitué en vue de protéger les êtres pluricellulaires contre la tendance de cellules isolées à proliférer de façon incontrôlée au détriment de l'équilibre organique. En l'absence de mutations héréditaires, qui surexpriment les oncogènes ou sous-expriment les antioncogènes, les cancers n'apparaissent qu'à la suite de mutations délétères qui, par exemple, endommagent les mécanismes de réparation génétique. Après quelques événements de cet ordre, c'est un véritable programme de survie qui se met peu à peu en place et confère progressivement aux cellules de la population touchée la capacité de proliférer de façon incontrôlée, de surmonter les contraintes et les défenses, et de diffuser, ainsi que tend à le faire une colonie bactérienne agressée.

Quelques éléments sont venus, depuis notre publication initiale, conforter cette thèse. Il a été montré que diverses substances antibiotiques avaient un effet anticancéreux [4], [5], telles les quinolones et la clarithromycine. Par ailleurs une prédiction contenue dans notre première publication, à savoir que les cellules cancéreuses devaient, au sein d'une tumeur maligne, échanger des gènes de résistance ainsi que le font les bactéries dans une culture soumise à diverses agressions, a été vérifiée de façon indépendante [6], [7]. Il reste à découvrir si le gène Lex A, qui réprime en l'absence de dommages tous les gènes du système SOS, a un homologue chez les organismes supérieurs, comme nous le supposons, ou si cette tâche y est remplie autrement.

Mais quoi qu'il en soit, on peut désormais concevoir que le cancer, programme de survie enfoui dans les cellules des êtres supérieurs et réactivé en cas de menaces, ne sera pas éradiqué et cela d'autant moins que l'accroissement de la longévité entraîne une augmentation de l'exposition à des dommages qui peuvent le déclencher. Mais la vision proposée peut ouvrir la voie à des approches nouvelles en matière de prévention et aussi de traitement.

## RÉFÉRENCES

- [1]. **Israël L.** Tumour Progression: Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms? *J.Theor. Biol.* 178: 375-380, 1996.
- [2]. **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*, 147(6): 387-388, 1996.
- [3]. **Friedberg E.C., Walker G. and Siede W.** SOS responses and DNA damage tolerance in prokaryotes. *DNA Repair and Mutagenesis*, Washington : ASM Press, 1995.
- [4]. **Xia Y. et al.** Recent advances in the discovery and development of quinolones and analogs as antitumor agents. *Curr. Med. Chem.* 6(3) : 179-194, 1999.
- [5]. **Mikasa K. et al.** Significant survival benefit to patients with advanced non-smamm-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy*, 43(4) : 288-296, 1997.
- [6]. **Cadman E., Wong D. and Liu F.** Drug resistance genes can be spontaneously transferred among malignant cells. *Cancer Drug Resistance*, (Hall T.ed.) New York : Alan Liss Press, 1986.
- [7]. **Foty R.A. et al.** Prostate cancer cells have the ability to transfer drug resistance genes to each other. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 40 : 2701, 1999.