

Le cancer, maître du DÉGUISEMENT

Une étude fascinante montre que les cellules cancéreuses du poumon peuvent se transformer en cellules de l'intestin pour échapper aux effets toxiques de la chimiothérapie, un phénomène qui pourrait expliquer la grande résistance des cancers du poumon aux traitements actuels.



PHOTO FOTOLIA

Autrement extrêmement rare, le cancer du poumon a commencé à devenir de plus en plus fréquent une vingtaine d'années après l'arrivée de la cigarette, au début du 20^e siècle, et n'a cessé d'augmenter par la suite pour devenir la principale cause de mortalité liée au cancer. Ce lien étroit entre le tabagisme et le cancer du poumon est dû à l'exposition chronique des fumeurs aux nombreuses molécules cancérogènes présentes dans la fumée de cigarette qui se lient directement à l'ADN présent à l'intérieur des cellules et peuvent causer des mutations. On estime que chaque paquet de cigarettes contient suffisamment de composés cancérogènes pour provoquer deux mutations dans l'ADN des cellules de poumons, de sorte que des décennies de tabagisme se traduisent par l'accumulation de plusieurs milliers de ces mutations, et donc par une hausse drastique (plus de 40 fois comparativement à un non-fumeur) du risque de cancer.

UN VÉRITABLE CAMÉLÉON

Malheureusement, le cancer du poumon demeure l'un des cancers associés à la plus faible survie, notamment en raison de la très grande résistance

des cellules cancéreuses aux traitements actuellement disponibles.

Pour mieux comprendre les raisons de cette résistance, une équipe de scientifiques de l'université Duke (Caroline du Nord) a analysé les données du *Cancer Genome Atlas Research Network*, une banque contenant la séquence complète du génome provenant de plusieurs milliers d'échantillons de 33 différents types de cancer, incluant ceux du poumon.

Ils ont remarqué que la majorité des cancers bronchiques non à petites cellules (qui représentent environ 85 % de tous les cancers du poumon) présentaient une anomalie très curieuse : alors qu'au cours du développement embryonnaire, la formation des cellules pulmonaires requiert absolument le gène NKX2-1 (un facteur de transcription de l'ADN), ce gène est la plupart du temps absent des cellules cancéreuses. À la place, ces cellules expriment plusieurs gènes qui sont normalement retrouvés exclusivement dans les organes du système digestif (œsophage, pancréas, duodénum, foie). Autrement dit, les cellules cancéreuses du poumon ont essentiellement perdu leur identité et semblent plutôt se comporter comme des cellules du système digestif.

La perte de NKX2-1 semble suffisante pour expliquer cette métamorphose, car les auteurs ont remarqué que les poumons de souris dépourvues de ce gène présentaient des structures semblables à celles retrouvées exclusivement dans le système digestif et étaient même capables de sécréter des enzymes impliquées dans la digestion des aliments!

ÉCHAPPER À LA MENACE

Il est intéressant de savoir qu'au cours du développement de l'embryon, les cellules du poumon et de l'intestin sont en quelque sorte des « cousins », c'est-à-dire qu'elles ont un parent commun et ne deviennent différentes que suite à l'activation de certains gènes spécifiques (NKX2-1 dans le cas du poumon). En se débarrassant de ce gène NKX2-1, il est donc logique que les cellules cancéreuses pulmonaires présentent des caractéristiques communes à ces cellules du système digestif.

Selon les auteurs, cette transformation reflète la très forte pression évolutive qui pousse les cellules cancéreuses à tout faire pour survivre, surtout lorsqu'elles doivent faire face à des substances qui cherchent à les détruire, comme les

médicaments de chimiothérapie ou la radiothérapie. En modifiant leur apparence et leurs propriétés pour se déguiser en cellules de l'intestin, les cellules cancéreuses du poumon parviennent à résister à ces traitements et à poursuivre leur évolution.

Cette incroyable plasticité des cellules cancéreuses vient nous rappeler à quel point le traitement d'un cancer du poumon est difficile et qu'il est de très loin préférable de prévenir ce cancer.

En ce sens, il y a lieu d'être optimiste : la proportion de fumeurs a considérablement diminué au cours des dernières décennies, en particulier chez les hommes, ce qui s'est accompagné d'une baisse significative de la mortalité liée au cancer du poumon.

Beaucoup de travail reste à faire, mais on peut souhaiter que cette tendance se poursuive et que le cancer du poumon redevienne ce qu'il avait toujours été avant l'invention de la cigarette, c'est-à-dire une maladie extrêmement rare.

(1) Tata PR et coll. *Developmental history provides a roadmap for the emergence of tumor plasticity*. *Dev. Cell* 2018; 44 : 679-693.e5.

Richard
Béliveau

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

