

L'ADN anticancer de la baleine boréale

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | 12.01.2015 à 16h10 |

Par *Sandrine Cabut* (</journaliste/sandrine-cabut/>)

Les chercheurs sont-ils en train de se mettre à penser autrement pour élucider les mystères des cancers ? Récemment, deux Américains ont ainsi fait appel à un modèle mathématique original pour évaluer la part de l'aléatoire (les mutations spontanées survenant lors des divisions des cellules souches) dans le développement de tumeurs dans différents tissus. Mal compris, récupérés, incomplets... Leurs résultats, qui suggèrent un rôle substantiel du hasard comparativement à ceux des facteurs environnementaux et génétiques, font couler beaucoup d'encre depuis leur publication le 2 janvier dans la revue *Science* (*Le Monde* daté 3 janvier). Mais ils témoignent en tout cas de la place croissante des mathématiques en cancérologie.

D'autres nouvelles disciplines s'invitent aussi dans ces recherches. Une équipe internationale dirigée par Joao Pedro de Magalhaes (université de Liverpool) vient ainsi de faire des découvertes sur des gènes de résistance aux cancers grâce au séquençage complet du génome et du transcriptome de la baleine boréale (*Cell Reports du 6 janvier* (<http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247%2814%2901019-5.pdf>)).

Outre ses mensurations imposantes – vingt mètres de long et jusqu'à cent tonnes –, ce mammifère marin de l'Arctique présente la particularité de détenir des records de longévité puisqu'il peut dépasser les 200 ans. La baleine boréale est relativement préservée des maladies liées au vieillissement. Elle présente en particulier bien moins de tumeurs malignes que les humains, alors que son organisme contient au moins mille fois plus de cellules. Cette absence de corrélation entre la taille d'un animal (donc son nombre total de cellules) et son risque de développer un cancer est connue sous le nom de paradoxe de Peto, du nom de l'épidémiologiste britannique qui l'a décrit dans les années 1970.

Particularités génétiques

En comparant les caractéristiques génétiques de *Balaena mysticetus* à celles d'autres espèces (humains, vaches, souris, cétacés), Joao Pedro de Magalhaes et ses collègues ont mis en évidence chez cette baleine plusieurs particularités – mutations spécifiques, duplications de gènes... – qui favorisent sa longévité et sa résistance naturelle aux cancers. Leur prochaine étape sera d'insérer ces gènes d'intérêt chez des souris, pour préciser leur influence sur la résistance aux maladies et au vieillissement. Dans un esprit participatif, toutes leurs données sont mises à disposition de la communauté scientifique sur le site [B](http://bowhead-whale.org/) [owhead-whale.org](http://www.bowhead-whale.org/) (<http://www.bowhead-whale.org/>).

« C'est un travail époustouflant, qui confirme que le paradoxe de Peto peut s'expliquer par une adaptation lente et progressive de la longévité naturelle, et valide donc la théorie selon laquelle le cancer est une maladie des espèces dont l'espérance de vie s'est allongée trop rapidement, estime le docteur Fabrice Denis, cancérologue au Mans et chercheur associé à l'université de Rouen. Les auteurs expliquent que l'animal le plus proche de la baleine boréale est le petit rorqual, une baleine de taille nettement plus modeste et qui ne vit que quelques dizaines d'années. La divergence entre les deux s'est faite il y a vingt millions d'années, ce qui signifie qu'il a fallu tout ce temps à la baleine boréale pour acquérir des mutations génétiques protectrices. »

A l'inverse, poursuit le médecin français, les espèces dont la longévité s'est accrue rapidement sont confrontées à une épidémie de cancers.

« C'est le cas de l'homme, qui a multiplié par trois son espérance de vie en deux siècles. Dans les pays industrialisés, presque un humain sur deux est concerné par un cancer au cours de sa vie, et 95 % de ces maladies sont diagnostiquées après 50 ans. » Idem pour des animaux domestiques, comme les chiens et les chats. *« Leur espérance de vie a doublé en moins de cent ans grâce aux progrès de la médecine vétérinaire, mais cela s'est accompagné d'une explosion des cancers. Dans certaines races comme les boxers, un chien sur deux meurt de tumeur maligne »,* souligne Fabrice Denis.

Analyses comparatives d'espèces

Comme chez l'humain, ce constat pose aussi la question de la part de facteurs environnementaux (alimentation, pollution...) dans les cancers des espèces animales.

« Longtemps, l'étude des cancers est restée ethnocentrée, mais on se dirige de plus en plus vers des analyses comparatives d'espèces, notamment génomiques, comme celle publiée dans Cell Reports », commente Benjamin Roche, biomathématicien à l'Institut de recherche pour le développement et codirecteur du Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer (<http://creec.fr/fr>) (Creec) de Montpellier.

En 2012, avec le biologiste Frédéric Thomas (CNRS), l'autre codirecteur du Creec, Benjamin Roche, a proposé une explication au paradoxe de Peto, fondée sur un modèle mathématique. Leur travail, publié dans la revue *Evolutionary Applications*, montre que plus une espèce est de grande taille, plus elle dispose de mécanismes naturels de défense vis-à-vis des cancers, avec activation des gènes suppresseurs de tumeurs et, à l'inverse, diminution d'activité des oncogènes. Un résultat logique, selon les chercheurs. « Les espèces proies, comme les petits rongeurs, qui ont toutes les chances de finir dévorées, n'ont pas acquis au cours de leur évolution ce type de mécanismes, contrairement aux gros prédateurs », précise Frédéric Thomas.

Cette approche écologique et évolutive des cancers ne fait que commencer. Les données sur les tumeurs malignes dans le règne animal sont encore très parcellaires, mais de nombreux projets sont en cours. « Notre groupe étudie les cancers chez les animaux des zoos français. Des chercheurs américains mènent un travail équivalent dans des réserves africaines », précise Benjamin Roche.

« Le cancer est un ennemi qui se comporte de façon darwinienne, il est temps de l'intégrer comme un paramètre à part entière des écosystèmes », résume Frédéric Thomas.