

L'ESSENTIEL

- Les tumeurs sont caractérisées par une forte hétérogénéité, génétique ou non.
- Cet état pourrait résulter de la présence de cellules souches dites cancéreuses qui produiraient les divers types de cellules tumorales.
- Cette hypothèse expliquerait la résistance de certains cancers aux traitements qui ne ciblent pas les cellules souches.
- Dans le développement cancéreux, le plus important serait les interactions des cellules souches avec leur niche.
- De futurs traitements devraient cibler en priorité l'instabilité et la plasticité des cellules souches cancéreuses.

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie des
systèmes biologiques et des
procédés, est maître de
conférences à l'Insa de Toulouse.

Des cellules souches au cœur des tumeurs

La présence de cellules souches dans les tumeurs, attestée par de nombreuses études, oblige à repenser les mécanismes de la cancérogenèse. Les interactions avec l'environnement proche, l'instabilité, le hasard... en deviennent les moteurs essentiels.

E

n matière de cancer, l'hétérogénéité est la règle. D'abord, chaque cancer est unique. Ensuite, une tumeur cancéreuse donnée est un écosystème où cohabitent différents types de cellules. On doit enfin ajouter une autre hétérogénéité, située cette fois au niveau moléculaire, et qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie

et de résistance thérapeutique. En effet, d'une part, les cellules cancéreuses peuvent être très différentes du point de vue génétique. D'autre part, une même population de cellules portant des génomes identiques présente souvent des profils d'expression des gènes (leur lecture et leur traduction en protéines) distincts, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique.

PAREILLES, MAIS DIFFÉRENTES

En suivant la piste ouverte par cette hétérogénéité dite fonctionnelle, on rencontre d'étonnantes cellules, les cellules souches cancéreuses (notées CSC) qui partagent plusieurs caractéristiques avec les cellules souches embryonnaires, notamment une certaine instabilité et une part de hasard dans leur fonctionnement. Pour espérer un jour des traitements efficaces, on doit prendre toute la mesure de cette variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur.

Dans les os, les cellules hématopoïétiques donnent naissance aux cellules du sang. Comment deviennent-elles parfois cancéreuses?

© Shutterstock.com/Juan Gaertner

➤ Cette hétérogénéité fonctionnelle est mise en évidence lorsque des cellules cancéreuses génétiquement identiques sont utilisées pour reformer des tumeurs chez des animaux sains. On observe alors des vitesses de prolifération très hétérogènes, de même que les réponses thérapeutiques. C'est notamment ce qu'on a constaté en 2013, Antonija Kreso, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues. D'où provient cette variabilité?

Plusieurs origines sont possibles. Elle peut être d'ordre épigénétique, c'est-à-dire due aux modifications biochimiques de l'ADN et des protéines autour desquelles elle s'enroule (l'ensemble forme la chromatine) qui régulent l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN (voir *Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle*, par S. Medjkane, page 34). Différentes d'une cellule à l'autre, ces modifications introduisent en effet une variabilité fonctionnelle. Une autre source est le microenvironnement d'une cellule donnée constitué des cellules et des molécules qui l'entourent.

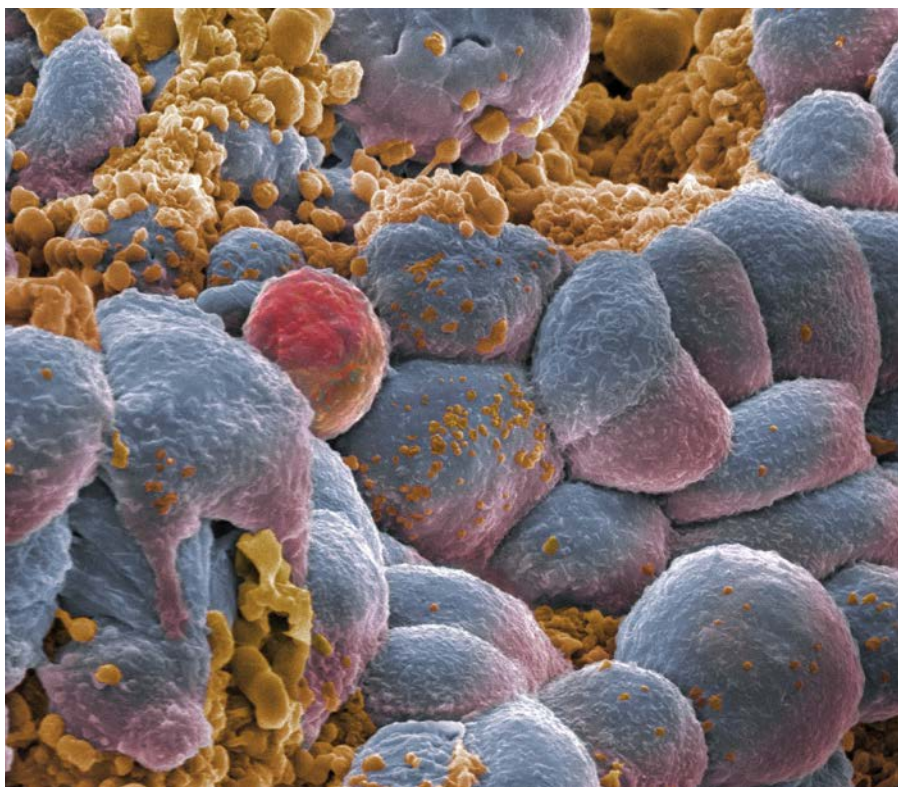
Plus encore, même dans un environnement homogène, des cellules génétiquement identiques expriment parfois différemment leurs gènes. Ce dernier point a été trop peu considéré dans le cadre du cancer. Pourtant, il est connu depuis longtemps et, au début des années 2000, plusieurs études ont mesuré avec précision la variabilité d'expression selon les cellules. Ce phénomène est lié au caractère aléatoire des événements dont la succession conduit à l'expression des gènes, tels que les rencontres entre protéines, ou entre protéines et ADN. Ces événements sont dits probabilistes, car ils se produisent au gré des mouvements des molécules dans la cellule, eux-mêmes aléatoires.

Lorsque la variabilité de l'expression des gènes est discutée dans le cancer, c'est son importance dans la réponse thérapeutique qui est souvent mise en avant. Mais on doit aussi s'interroger sur son rôle dans la genèse et la progression de la maladie elle-même.

LES CELLULES SOUCHES PROBABILISTES

Les cellules souches sont peut-être une clé pour comprendre ce rôle, ces cellules étant caractérisées par une expression des gènes particulièrement variable. En effet, depuis une décennie, l'expression probabiliste des gènes est reconnue comme une source de l'hétérogénéité cellulaire et de la plasticité du comportement des cellules souches embryonnaires et adultes. Elle contribuerait à leur capacité à fournir plusieurs types cellulaires distincts (on parle de pluripotence ou de multipotence).

Les variations de l'expression génique et l'hétérogénéité des propriétés cellulaires associée expliquent la diversité du devenir cellulaire des cellules souches. De plus, le niveau de



Une cellule souche cancéreuse (en rose) tapie au milieu d'une tumeur peut engendrer, après transplantation, un cancer chez un autre animal. Ce n'est pas le cas des autres cellules de la tumeur.

variabilité d'expression génique est modulé au cours du développement et de la différenciation durant lesquels un type cellulaire stable s'établit. De nombreuses études ont montré qu'après une phase de variabilité forte et largement répandue, les cellules transitent progressivement vers des profils d'expression génique plus homogènes, coordonnés et restreints où s'expriment moins de gènes. La chromatine se resserre alors progressivement, adoptant une configuration fermée qui réduit l'accès aux gènes et limite donc leur expression.

Une expression très variable semble donc importante voire nécessaire pour que les cellules souches puissent emprunter des chemins de spécialisation différents. Puis la stabilisation de l'expression se produit au cours du développement et de la différenciation, lorsque les cellules sont peu à peu prises dans un réseau d'interactions et de communications cellulaires propres au tissu où elles se différencient. Reste à comprendre comment se produit cette stabilisation.

Selon la vision classique, déterministe, de la biologie moléculaire, cette stabilisation est programmée dans le génome : des régulations spécifiques de gènes aboutissent à la différenciation selon un schéma codé dans le génome. Toutefois, la réalisation d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.