

➤ 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.

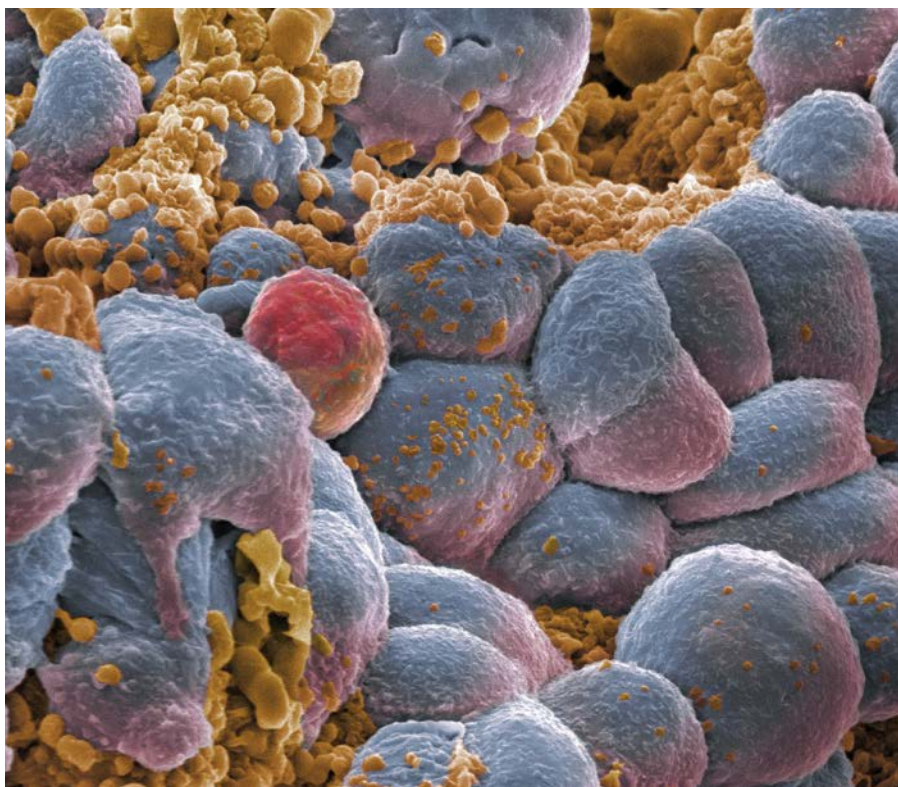
Plus encore, même dans un environnement homogène, des cellules génétiquement identiques expriment parfois différemment leurs gènes. Ce dernier point a été trop peu considéré dans le cadre du cancer. Pourtant, il est connu depuis longtemps et, au début des années 2000, plusieurs études ont mesuré avec 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

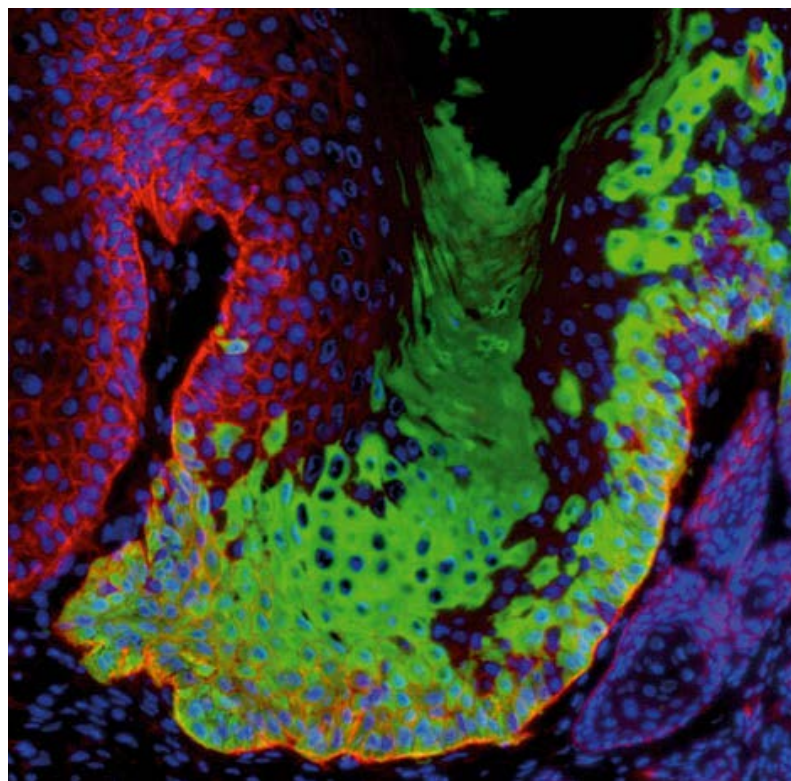


Une cellule souche cancéreuse (en rose) tapie au milieu d'une tumeur peut engendrer, après transplantation, un cancer chez un autre animal. Ce n'est pas le cas des autres cellules de la tumeur.

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.



Une théorie alternative serait de considérer que les gènes s'expriment de façon probabiliste et que l'apparition des caractéristiques de différenciation est un phénomène aléatoire. Dans ce cas, l'expression des gènes ne serait stabilisée qu'*a posteriori*, lors d'un processus de sélection, par l'environnement cellulaire, des cellules qui expriment les caractéristiques «adéquates»: seules les cellules capables d'établir des interactions et des communications stables et stabilisatrices avec cet environnement seraient conservées. Par exemple, seules les cellules qui porteraient à leur surface l'arsenal de protéines capable de communiquer avec des cellules du foie seraient préservées dans le foie.

Ce processus en deux phases, en particulier le rôle des interactions cellulaires durant la stabilisation de l'expression génique au cours du développement, pourrait expliquer, quand on inverse le phénomène, la cancérisation. Ce processus pourrait être lié à la perte de cet équilibre tissulaire (voir *De l'importance de rester en contact*, par J.-P. Capp, page 40): la conséquence serait la production de cellules déstabilisées du point de vue de l'expression génique, soit des cellules indifférenciées ou dédifférenciées, et donc des cellules souches cancéreuses, les CSC.

Or de telles cellules sont bel et bien incriminées dans ces étapes précoces du cancer. La notion de CSC, très ancienne, a connu un regain d'intérêt depuis quelques années grâce à de nombreuses confirmations expérimentales qui laissent entrevoir des interventions

La descendance d'une unique cellule souche cancéreuse, ou CSC (en vert), est révélée par fluorescence dans une tumeur bénigne de la peau chez une souris. Ce type de techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* a démontré l'existence des CSC.

thérapeutiques plus efficaces. Cette théorie des CSC postule que la croissance de la tumeur est sous-tendue par une population de cellules qui ont conservé des caractéristiques de cellules souches.

Seule une faible proportion des cellules d'une tumeur serait ainsi capable de soutenir la croissance de celle-ci. Elles fourniraient en se divisant des cellules filles dont la différenciation n'est qu'incomplète et qui prolifèrent rapidement (contrairement aux CSC). Ces cellules formeraient la majorité de la tumeur.

De fait, ces cellules filles ne s'autorenouvellent pas, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas capables de donner des cellules filles dans le même état de différenciation qu'elles-mêmes. De plus, elles sont incapables de former de nouvelles tumeurs dans des animaux sains (voir la figure page ci-contre). Sur ces deux points, elles se distinguent des CSC.

L'hypothèse des CSC résout plusieurs questions. D'abord, elle explique mieux l'origine de l'hétérogénéité fonctionnelle et cellulaire au sein des tumeurs, car des types cellulaires diversifiés peuvent être générés à partir de cellules peu différenciées. Ensuite, elle offre un nouveau regard sur l'apparition de résistances thérapeutiques. Détaillons.

VAINCRE LES RÉSISTANCES?

Depuis les débuts des chimios et des radiothérapies, les phénomènes de résistance sont connus, décrits et craints. Même les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler à des chimiothérapies standards, avec une efficacité le plus souvent limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances et l'une d'elles implique les CSC.

Ces cellules, nous l'avons vu, prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement aux cellules filles plus différenciées qu'elles produisent. Or la majorité des traitements chimio et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives (voir la figure page suivante) en visant justement les processus de leur multiplication. Les CSC échapperaient ainsi aux traitements et accumuleraient encore plus d'altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs nouvelles cellules filles, ce qui entraînerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Ce phénomène a déjà été observé notamment dans des cancers du sein où, suite à un traitement chimiothérapeutique, les tumeurs secondaires présentaient une augmentation significative de la proportion de CSC, car seules les autres cellules avaient été tuées par le traitement. Les CSC seraient donc responsables de la