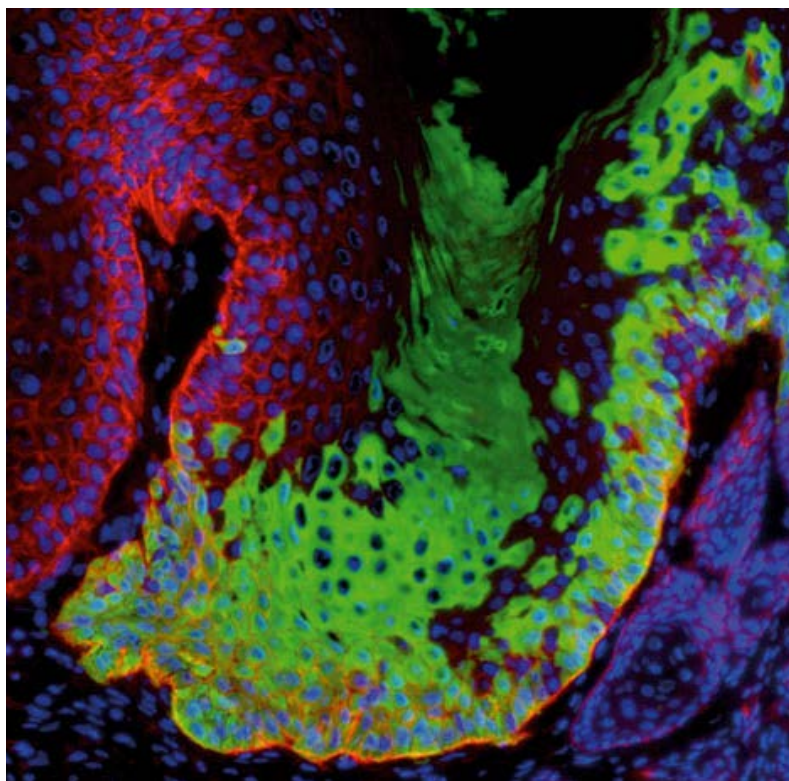




Une théorie alternative serait de considérer que les gènes s'expriment de façon probabiliste et que l'apparition des caractéristiques de différenciation est un phénomène aléatoire. Dans ce cas, l'expression des gènes ne serait stabilisée qu'*a posteriori*, lors d'un processus de sélection, par l'environnement 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

- > récurrence de la tumeur, après une période d'apparente rémission. Un constat similaire a été fait sur des glioblastomes (une tumeur du cerveau). Les CSC seraient donc seules capables de soutenir la croissance tumorale et d'autoriser la résurgence tumorale après un échec thérapeutique.

D'autres études ont renforcé la théorie des CSC. Par exemple, leur rôle est désormais mis en évidence dans le développement de tumeurs solides endogènes (cerveau, intestin, peau...). Ces études ont exploité des techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* pour démontrer l'existence des CSC (voir la figure page précédente), leur conclusion étant qu'il est nécessaire de cibler et d'éliminer les CSC pour éradiquer le cancer. Cet objectif est un vrai défi en raison de la faible prolifération de ces cellules. On ne peut donc viser la division de ces cellules.

La théorie du cancer qui se développe actuellement est une variante de la théorie génétique classique: en plus des mutations incriminées classiquement, on doit ajouter celles des gènes de l'autorenouvellement et d'autres gènes spécifiques aux cellules souches. De plus, certains mettent en avant le fait que les oncogènes classiques sont capables de provoquer une «reprogrammation épigénétique» des cellules: ils contribueraient moins au développement des cancers en induisant la prolifération cellulaire qu'en provoquant cette «reprogrammation développementale» de la cellule touchée. Au niveau épigénétique, l'état cancéreux correspond bien à un retour à un état permissif de la chromatine, une forme ouverte, et à une «perte de l'information développementale» à ce niveau: le profil d'expression des gènes correspondant à un type cellulaire différencié disparaît.

Cette «reprogrammation» due aux altérations génétiques initiatrices du cancer aurait donc pour effet de «réinitialiser» le statut épigénétique et d'expression génique de cellules initialement saines. La conséquence serait la présence de CSC et une différenciation aberrante et pathologique de ces cellules. En outre, les événements génétiques initiaux qui auraient pour rôle principal de provoquer cette reprogrammation tumorale deviendraient inutiles pour la progression tumorale dès lors que la reprogrammation est achevée. Cela expliquerait pourquoi ces altérations ne sont plus ensuite maintenues ou observées communément.

LA CELLULE ORIGINELLE

Une autre question majeure concerne la «cellule initiale» des cancers. En d'autres termes, trouve-t-on à l'origine des cancers une cellule souche normale ou une cellule différenciée qui se différencie? La première hypothèse est étayée par une étude décrivant la corrélation mathématique entre la fréquence d'apparition des cancers dans certains tissus et celle des divisions des cellules souches à la base du renouvellement de ces tissus, et donc à la fréquence des mutations qui apparaissent dans ces cellules au fil de leurs divisions.

Ce travail retentissant a été très largement relayé par la presse généraliste, parfois par le biais d'interprétations abusives. En effet, les auteurs de ce travail, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, de l'université Johns-Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, en ont conclu qu'une part de la fréquence plus élevée de ces cancers peut être expliquée par des divisions cellulaires plus nombreuses, et donc

Certaines tumeurs contiennent des cellules souches cancéreuses (CSC) qui s'autorenouvellent et produisent d'autres cellules plus différenciées qui constituent l'essentiel de la tumeur. Les médicaments anticancéreux actuels peuvent éliminer la plupart des cellules différenciées en division, mais pas les CSC (en haut). Ces cellules survivantes peuvent ensuite permettre le repeuplement de la tumeur. Le ciblage des CSC et des cellules en division serait nécessaire pour l'éradication complète de la tumeur (en bas).

