

▼ 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.

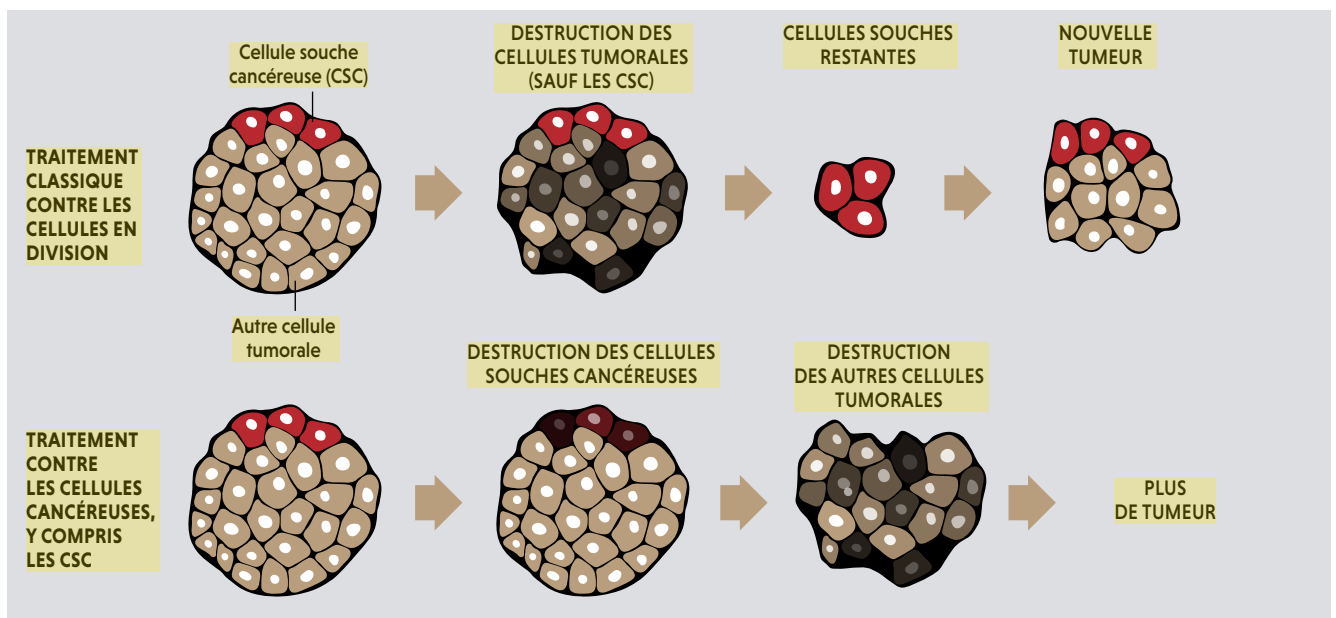
Cette «reprogrammation» due aux altérations génétiques initiatrices du cancer aurait donc pour effet de «réinitialiser» le statut épigénétique et d'expression génique de cellules initialement saines. La conséquence serait la présence de CSC et une différenciation aberrante et pathologique de ces cellules. 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).



par un plus grand nombre de mutations qui risquent de toucher des gènes importants pour le développement d'un cancer.

« LA FAUTE À PAS DE CHANCE »

Mais le fait qu'ils aient associé le terme de « malchance » à cette influence a entraîné des raccourcis et des conclusions hâtives selon lesquelles une majorité de ces cancers est due à des mutations dont il n'existe aucun moyen de se prémunir. Ainsi, il ne serait pas nécessaire de surveiller son mode de vie et d'éviter l'exposition à certains environnements ! Au-delà du caractère critiquable de plusieurs aspects de ce travail, et des maladroites des chercheurs dans certaines formulations, il est surtout symptomatique du poids donné au rôle des mutations dans le cancer, qui motive aussi les études de génomique sur cette maladie.

Toutefois, malgré cette étude, les deux hypothèses (cellule souche normale ou cellule différenciée qui se différencie) semblent possibles, même si des mutations dans des oncogènes connus n'ont qu'un impact très limité sur l'expansion de cellules souches qui se situent dans leur niche. En effet, ces mutations communes ne confèrent qu'un avantage compétitif très limité et les cellules mutées sont, facilement et de façon stochastique, remplacées par des équivalents « normaux » provenant des cellules voisines, même si l'on connaît des exceptions.

En revanche, des mutations au sein de cellules osseuses (les ostéoblastes) qui constituent, avec d'autres, la niche où logent les cellules souches hématopoïétiques (à l'origine des cellules du sang), suffisent à générer des leucémies (des cancers du sang). Dans ce cas, les interactions des cellules souches avec leur niche importeraient plus pour le développement cancéreux que leur contenu génétique (voir la figure page suivante).

De plus, certaines données rendent le concept de CSC flou, peut-être parce que l'on cherche, au même titre que pour les cellules souches normales, à les définir précisément de façon moléculaire. Par-delà leur origine, c'est la question de leur proportion dans la tumeur et de leurs caractéristiques qui pose des problèmes aigus dans le cadre actuel. Un faisceau d'arguments remet profondément en cause cette vision de l'origine génétique de la maladie, notamment le fait que la fréquence des CSC dans une tumeur dépend du système expérimental utilisé pour les isoler.

Cette question de leur fréquence a été révélée en 2008 par une étude qui, alors que l'on pensait que les CSC constituaient de 0,0001 à 0,1 % de la masse tumorale, a permis d'identifier jusqu'à 25 % de CSC lorsque des cellules cancéreuses humaines (de mélanomes) sont transplantées dans des souris immunodéficientes. De plus, aucun marqueur moléculaire spécifique

permettant de les différencier des autres cellules tumorales n'a pu être mis en évidence.

Cette différence majeure serait liée à l'environnement où les cellules cancéreuses essayent de proliférer, car les mêmes auteurs ont montré qu'un protocole identique à celui utilisé dans une précédente étude donnait la même faible fréquence de cellules tumorigènes (0,0001 %). En revanche, cette proportion augmente par

Les cellules souches cancéreuses échapperaient aux traitements et formeraient des cancers secondaires plus résistants

diverses modifications du protocole original (allongement de la période d'observation, injection avec un environnement riche en composants extracellulaires pour augmenter la viabilité des cellules, ou hôte plus immunodéficient).

La fréquence des CSC dépend donc de la méthode employée, les interactions cellulaires semblant jouer un rôle crucial. La théorie des CSC s'en trouve grandement compliquée, voire mise en difficulté. Ainsi des cellules qui apparaissent non tumorigènes peuvent le devenir en présence d'un microenvironnement approprié. Une définition trop rigide des CSC ne serait donc pas réaliste.

Ces observations mettent à nouveau l'accent sur le rôle important de l'environnement où les cellules prolifèrent. De plus, les « marqueurs » des CSC sont instables. Les CSC semblent pouvoir apparaître fréquemment au sein d'une population de cellules cancéreuses, ce qui indique que l'état de CSC peut être acquis par n'importe quelle cellule à tout moment. Il a été démontré qu'au moins certains marqueurs utilisés pour identifier les CSC ne sont pas stables.

Par exemple, au sein des populations de cellules de mélanome humain, seule une sous-population exprime l'enzyme JARID1B. Comparée aux cellules de mélanome qui ne l'expriment pas, cette sous-population de cellules prolifère peu, ce qui les désignerait comme