

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