

> CSC. Mais étonnamment, la production de l'enzyme qui semble être un marqueur de cellules souches (les cellules qui la fabriquent sont plus tumorigènes) est dynamique : l'enzyme peut apparaître fréquemment dans des cellules qui en étaient dépourvues initialement. Inversement, des CSC de glioblastome peuvent synthétiser divers marqueurs de différenciation et contribuer tout de même à l'initiation tumorale et s'autorenouveler.

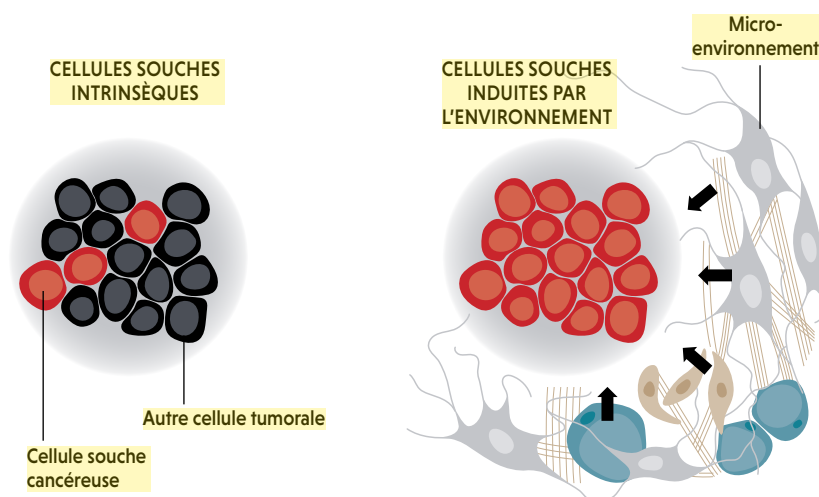
Ces résultats troublants ont amené certains chercheurs à proposer un modèle stochastique (dit aussi dynamique) des CSC où chaque cellule d'une tumeur a le pouvoir d'agir comme une CSC. Les variations de ce pouvoir seraient dues à des fluctuations intrinsèques aux cellules et à d'autres de leur environnement (voir la figure ci-contre). Rappelons que dans le modèle hiérarchique classique, une cellule quitte l'état « souche » de façon irréversible, aucune de ses descendantes ne pouvant le rétablir. Il semble donc difficile de définir les CSC sur la base de marqueurs moléculaires stables. Cette instabilité d'expression génique les rapproche encore une fois des cellules souches normales.

Ce modèle stochastique questionne les stratégies thérapeutiques qui cibleraient uniquement les CSC, car elles ne seraient efficaces au moment du traitement que sur une sous-population de cellules qui pourraient être ensuite remplacées par des cellules cancéreuses qui redeviendraient des CSC. Il serait plus pertinent de cibler l'instabilité elle-même.

LE RÔLE DE L'ÉNERGIE

Une autre hypothèse très étudiée aujourd'hui pour expliquer l'hétérogénéité et l'instabilité épigénétique des cellules souches touche au métabolisme énergétique. En effet, tout un ensemble d'éléments expérimentaux indique de nombreuses connexions entre la pluripotence et l'activité métabolique des cellules. Par exemple, la stimulation de la voie métabolique nommée glycolyse (qui déclenche la conversion du glucose en énergie) par des agents chimiques ou la culture des cellules en conditions adéquates permet la transformation de cellules différenciées en cellules souches. L'inhibition de la glycolyse ou la stimulation d'une autre voie nommée phosphorylation oxydative a l'effet inverse.

Ces résultats sont cohérents avec le fait que la différenciation des cellules souches embryonnaires s'accompagne d'un basculement métabolique d'un type glycolytique vers un type oxydatif. Le lien entre le statut très dynamique, relâché, de la chromatine des cellules souches et le métabolisme tient à ce que celui-ci produit des molécules impliquées dans les modifications de la chromatine. Ainsi, des fluctuations de leur concentration en fonction de l'activité métabolique des cellules



se traduiraient directement par des changements globaux de l'état d'ouverture de la chromatine, et donc par des modifications du niveau de variabilité de l'expression génique. Un métabolisme favorisant la production de molécules utilisées pour ouvrir la chromatine favoriserait une expression plus générale et aléatoire du génome, ce qui fonde le caractère de cellule souche.

TRAITER PAR LA DIFFÉRENCE

Qu'en est-il des traitements à l'aune du renouveau de la théorie des CSC ? Il a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici : la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer la différenciation des CSC afin de les rendre plus sensibles aux médicaments classiques et, ainsi, d'entraîner plus facilement leur mort.

Diverses stratégies ont été imaginées pour y parvenir. Il s'agit par exemple de cibler des gènes spécifiques des CSC ou de cibler les « niches » où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis trente ans, avec toutefois peu de succès. Seul un traitement contre la leucémie aiguë promyélocytaire est clairement fondé sur ce principe. Pourquoi un tel échec alors que le principe semble être pertinent au vu des données les plus récentes de la biologie du cancer ?

Ces essais étaient fondés sur une vision très déterministe de la différenciation et tentaient de faire exprimer ou réexprimer par les cellules des gènes de la différenciation en partant du principe que cela suffirait à les stabiliser et à arrêter leur prolifération. Or nous avons vu que l'identité des cellules souches ne réside pas tant dans le fait d'exprimer ou non des gènes précis que dans le caractère instable de ces cellules, tant du point de vue génétique que phénotypique. C'est donc cette instabilité et cette plasticité qu'il faut viser en priorité, mais encore faut-il en comprendre l'origine. ■

Plutôt que déterminé par des facteurs intrinsèques aux cellules (à gauche), l'état de cellule souche cancéreuse (CSC) pourrait être lié à l'environnement dans lequel se trouvent les cellules (à droite) et à leur comportement aléatoire (lié à l'expression génique hautement aléatoire). Dans ce modèle dit stochastique ou dynamique, toutes les cellules cancéreuses pourraient devenir CSC.

BIBLIOGRAPHIE

E. BATLLE ET H. CLEVERS, Cancer stem cells revisited, *Nature Medicine*, vol. 23, pp. 1124-1134, 2017.

C. TOMASETTI ET B. VOGELSTEIN, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, vol. 347, pp. 78-81, 2015.

G. DRIESSENS ET AL., Defining the mode of tumour growth by clonal analysis, *Nature*, vol. 488, pp. 527-530, 2012.

J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur les cellules souches*, Éditions Matériologiques, 2015.