

de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène. Cependant, même alors, chaque séquençage concernera toujours une population cellulaire limitée et les séquences obtenues ne représenteront qu'une moyenne du génome des cellules de la zone considérée (les altérations peu fréquentes, par exemple, ne seront pas détectées).

Or depuis 2012 et les premiers séquençages de génomes de cellules uniques issues de tumeur, on sait que l'hétérogénéité génétique va jusqu'à l'échelle de la cellule individuelle. Et puisque les génomes sont parfois très hétérogènes d'une cellule cancéreuse à l'autre, il est donc aussi probable que les cellules d'une même zone de la tumeur soient génétiquement divergentes. Dans des cas de cancer du rein, il n'a même pas été possible de détecter de mutation motrice commune dans des cellules séquencées individuellement.

C'est bien sûr un coup dur pour les défenseurs des thérapies ciblées contre des altérations génétiques spécifiques, car, au moins dans certains cas, des cellules d'un même cancer ne semblent pas avoir beaucoup d'altérations génétiques en commun,

voire aucune. Mais c'est aussi une remise en question du modèle génétique de l'origine des cancers : si aucune mutation motrice commune n'est observée, comment imaginer que des mutations sont à l'origine du processus ? On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi se demander s'il n'est pas nécessaire de revoir notre conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. De fait, un autre facteur est à considérer : l'hétérogénéité intratumorale n'est pas seulement génétique. Les tumeurs présentent aussi une hétérogénéité à d'autres niveaux moléculaires qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie et de résistance thérapeutique.

Depuis quelques années, on sait qu'au sein d'une tumeur, les cellules n'ont pas toutes la même activité. Certaines voies de signalisation sont activées différemment selon les cellules. Ces voies sont constituées de cascades de réactions biochimiques dans la cellule. Elles commencent souvent

Glossaire

Expression des gènes :

Lecture et traduction du matériel génétique d'une cellule. Elle a un caractère aléatoire, car elle dépend des rencontres entre diverses molécules dans la cellule.

Mutation motrice :

Altération d'un gène qui joue un rôle important dans la progression d'un cancer, par opposition aux mutations passagères.

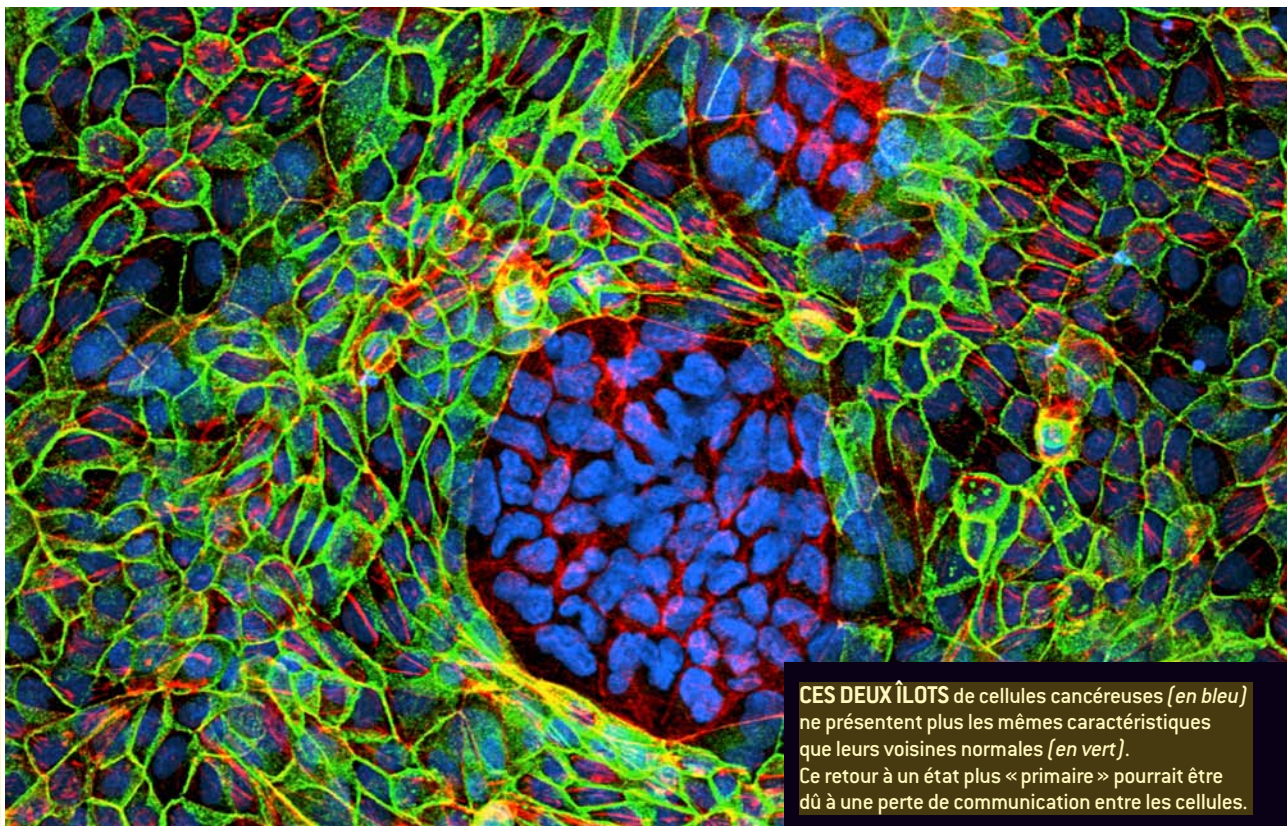
Différenciation :

Processus par lequel des cellules se spécialisent en un type cellulaire.

Cellule souche : cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.

Cellules souches

cancéreuses : cellules cancéreuses aux propriétés de cellules souches.



CES DEUX ÎLOTS de cellules cancéreuses (en bleu) ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales (en vert). Ce retour à un état plus « primaire » pourrait être dû à une perte de communication entre les cellules.

au niveau d'un récepteur en surface de la cellule pour aboutir à des protéines qui, dans le noyau cellulaire, régulent l'expression des gènes, c'est-à-dire leur lecture et traduction en protéines. Ces variations entraînent des réponses aux thérapies différentes d'une cellule à l'autre – certaines survivant et d'autres non – sans que cela soit d'origine génétique.

Les cellules souches : une clé pour comprendre

Une même population de cellules portant des génomes identiques présente aussi en général différents profils d'expression des gènes, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique. De façon plus globale, lorsque des cellules cancéreuses génétiquement identiques sont utilisées pour reformer des tumeurs chez des animaux sains, les vitesses de prolifération

sont très hétérogènes, de même que les réponses thérapeutiques. C'est notamment ce qu'ont observé en 2013 Antonija Kreso, de l'Université de Toronto au Canada, et ses collègues en transplantant chez des souris des lignées de cellules issues de cancers colorectaux humains. La variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur est donc un élément majeur à prendre en compte.

D'où provient-elle ? Plusieurs origines sont possibles. Elle peut être causée par la variabilité épigénétique : des modifications biochimiques de l'ADN et des protéines autour desquelles elle s'enroule, les histones, régulent l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN. Différentes d'une cellule à l'autre, ces modifications introduisent une variabilité fonctionnelle.

Une autre source de variabilité est le microenvironnement cellulaire, c'est-à-dire les cellules et les molécules qui entourent la cellule considérée. Enfin, 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 d'une cellule à l'autre. Ce phénomène est lié au caractère aléatoire des événements à la base de 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, c'est son importance dans la réponse thérapeutique qui est souvent mise en avant. Mais il faut aussi s'interroger sur son rôle dans la genèse et la progression de la maladie elle-même.

Des cellules cancéreuses redeviennent normales

Placées dans un environnement adéquat, des cellules cancéreuses retrouvent un comportement normal, selon plusieurs études publiées ces dernières années. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux.

Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses « normalisées » et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris.

De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées : les ovocytes obtenus produisent

des cellules souches embryonnaires capables de donner une souris adulte.

Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs).

En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent

normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (voir la figure).

Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de

cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.

