

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.

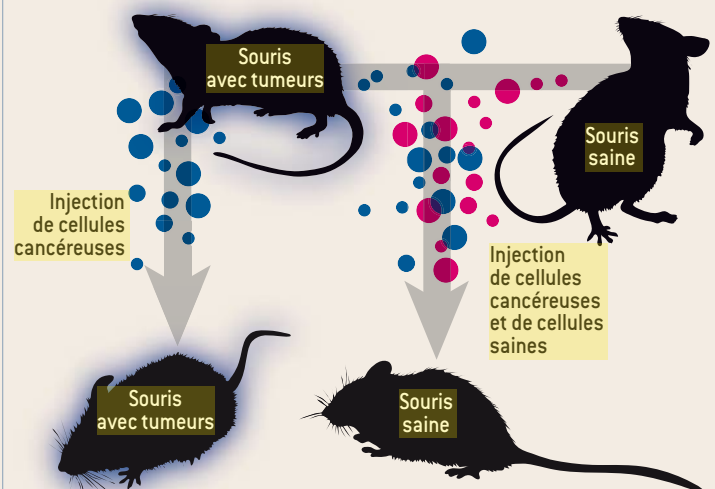
Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche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



Les cellules souches sont peut-être une clé pour comprendre ce rôle. Elles sont caractérisées par une expression des gènes particulièrement variable et généralisée. Au contraire, les cellules différenciées (les cellules-filles des cellules souches qui se sont spécialisées en un type cellulaire) expriment moins de gènes et de façon plus homogène et plus stable. Cette stabilisation de l'expression se produit au cours du développement et de la différenciation, lorsque les cellules sont peu à peu prises dans un réseau d'interactions et de communications cellulaires propres au tissu où elles se différencient. Reste à comprendre comment se produit cette stabilisation.

Selon la vision classique, déterministe, de la biologie moléculaire, cette stabilisation est programmée dans le génome : des régulations spécifiques de gènes aboutissent à la différenciation selon un schéma codé dans le génome. Toutefois, la réalisation

BIBLIOGRAPHIE

N. McGranahan et C. Swanton, **Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution**, *Cancer Cell*, vol. 27, pp. 15-26, 2015.

J.-P. Capp, **Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer**, *Med. Sci.*, vol. 30, pp. 693-698, 2014.

A. Marusyk et al., **Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer ?**, *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, pp. 323-334, 2012.

J.-P. Capp, **Nouveau regard sur le cancer. Pour une révolution des traitements**, Belin-Pour la Science, 2012.

J.-J. Kupiec, **L'origine des individus**, Fayard, 2008.

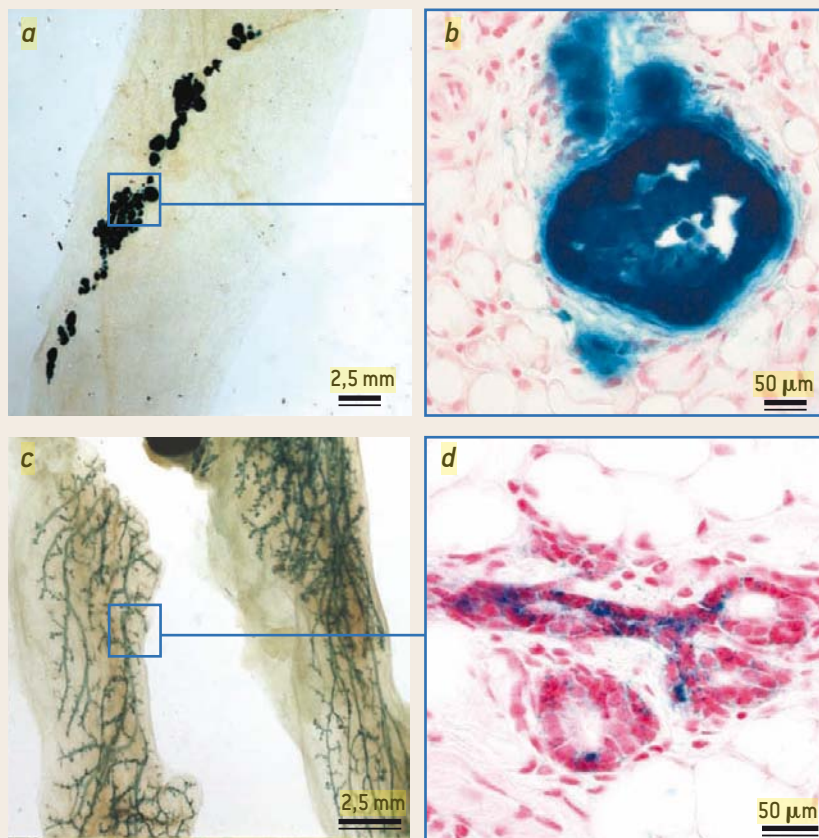
d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.

Une théorie alternative serait de considérer que les gènes sont exprimés de manière probabiliste et que l'apparition des phénotypes, en particulier des caractéristiques de différenciation ou métaboliques, 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. Les interactions établies entraîneraient une signalisation cellulaire qui conduirait à la stabilisation. La différenciation et la quiescence (le repos des cellules, qui ralentissent leur rythme de division) seraient ainsi les conséquences de cette stabilisation.

Une maladie du développement ?

Cette théorie du développement, nommée ontophylogenèse, a été proposée à partir du début des années 1980 par le biologiste Jean-Jacques Kupiec, membre du Centre Cavallès, à l'École normale supérieure à Paris. Elle constitue une alternative aux schémas centrés sur les gènes, car ici, le génome produit des protéines de manière aléatoire, et l'environnement sélectif constitue le facteur déterminant dans l'acquisition de phénotypes stables.

Si la structure tissulaire est le fruit d'un tel équilibre trouvé lors de la « canalisation » des cellules au cours de la différenciation, toute rupture de cet équilibre pourrait déstabiliser les cellules différenciées. Dans ce cas, la différenciation et la quiescence des cellules ne seraient plus maintenues, car l'expression des gènes, aléatoire, ne serait plus contrôlée par le microenvironnement cellulaire. La variabilité de l'expression des gènes serait donc globalement augmentée, comme si les cellules différenciées redevenaient indifférenciées – se « dédiffénciaient ».



INJECTÉES SEULES DANS LA GLANDE MAMMAIRE d'une souris, des cellules mammaires cancéreuses (en bleu) produisent des tumeurs (a, b). En revanche, injectées avec des cellules mammaires normales (en rose), elles contribuent à la maturation de la glande (c, d).

Adapté avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd. Oncogene, B. W. Booth et al., vol. 30, pp. 679-689 © 2011