

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.

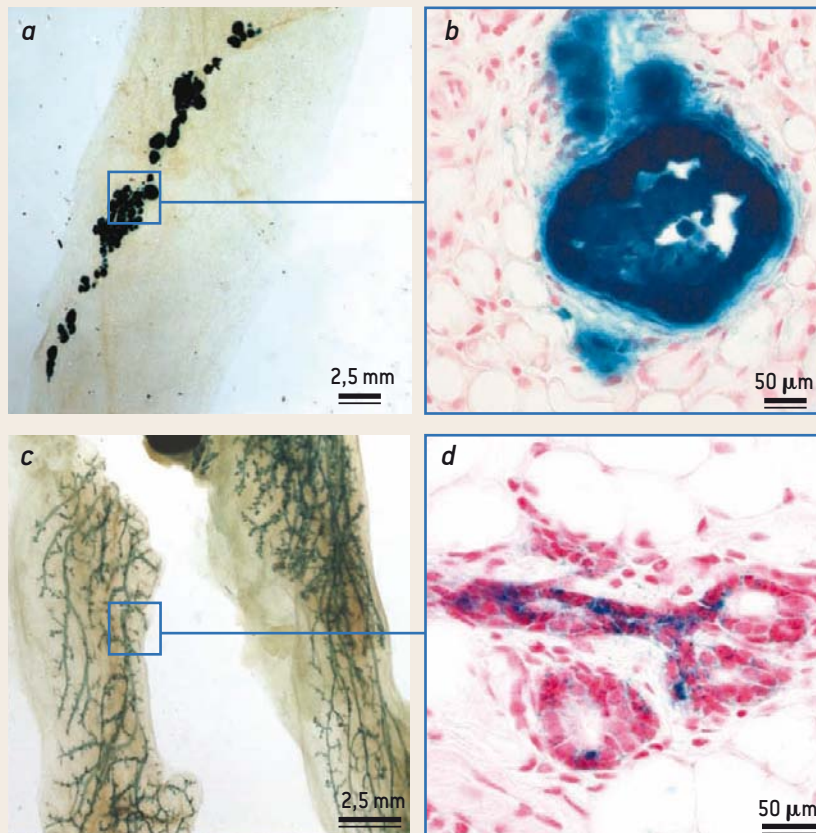
d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.

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 ontophylogénèse, 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

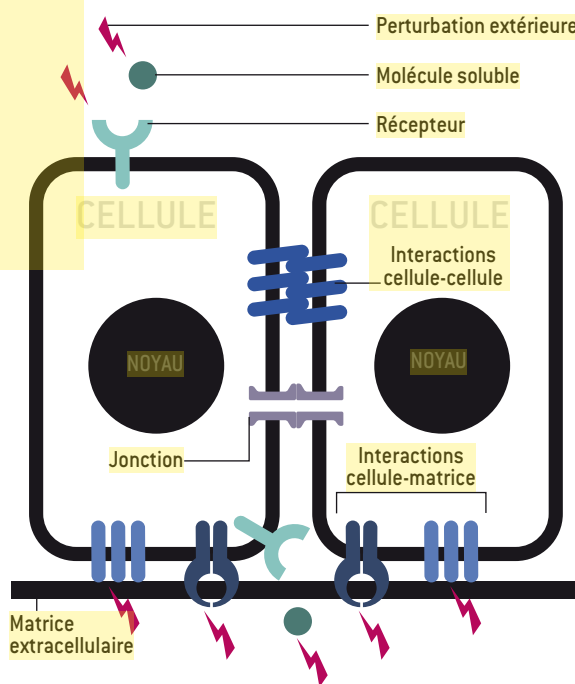
Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones. Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la Faculté de médecine de l'Université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses.

Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer ? Elles seraient un effet collatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur. Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable : dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au

cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapidement que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective : la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne



LA PERTURBATION DE MOLÉCULES intervenant dans les interactions des cellules avec leur environnement serait à l'origine des cancers en déstabilisant l'organisation du tissu. Ces molécules sont des composés solubles tels que des facteurs de croissance ou des hormones, mais aussi leurs récepteurs, des protéines d'interaction ou de jonction entre cellules, ou encore des protéines de la membrane cellulaire interagissant avec la matrice extracellulaire.

trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un cadre théorique expliquant de nombreuses propriétés cancéreuses. C'est notamment le cas de travaux montrant que les cellules cancéreuses se « normalisent » lorsqu'elles interagissent avec des cellules normales (voir l'encadré page 40).

Cette compréhension nouvelle de l'origine des cancers aiderait à développer une intervention thérapeutique réellement efficace. Depuis les débuts des chimio- et radiothérapies, les phénomènes de

résistance sont connus, décrits et craints. De plus, on s'aperçoit que les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler aux chimiothérapies standards, avec une efficacité toutefois (très) limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances. L'une d'elles concerne les cellules souches cancéreuses. Celles-ci prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement à leurs cellules-filles – les cellules plus différenciées qu'elles produisent et qui, elles, ont un pouvoir prolifératif immense. Or la majorité des traitements chimio- et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives. Les cellules souches cancéreuses échapperaient ainsi au traitement et accumuleraient les altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs cellules-filles, ce qui provoquerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Cette théorie des cellules souches cancéreuses a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici : la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer, d'une manière ou d'une autre, la différenciation des cellules souches cancéreuses 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 cellules souches cancéreuses ou de cibler les

« niches » où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis 30 ans, avec toutefois très 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