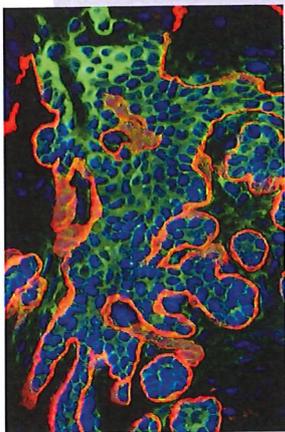


Une découverte importante

Pour la plupart des types de cancers, on ignore quelle est la cellule à l'origine de l'initiation tumorale. En mars, l'équipe du docteur Cédric Blanpain, chercheur qualifié du FNRS au sein de l'*Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire (IRIBHM)* de l'ULB, a bénéficié d'une publication dans *Nature Cell Biology* pour un article intitulé *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*, dont le premier auteur est Khalil Kass Youssef, boursier FRIA. Non seulement les chercheurs de l'ULB ont identifié les cellules à l'origine du carcinome basocellulaire (BCC), le cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme, mais ils ont aussi balisé une voie nouvelle, applicable à l'ensemble des tumeurs malignes, pour l'élucidation des mécanismes moléculaires se manifestant à chaque étape de la cancérisation.

Sur le plan histologique, le BCC ressemble à des follicules pileux désorganisés. Par ailleurs, il exprime les marqueurs folliculaires. *«Aussi la communauté scientifique a-t-elle cru, en toute bonne foi, que le carcinome basocellulaire trouvait son origine au niveau du follicule pileux»*, rapporte Cédric Blanpain. Misant sur une approche génétique ingénieuse permettant d'activer le gène (SmoM2) responsable du BCC dans différents sous-compartiments de la peau de souris transgéniques, les biologistes de l'ULB ont montré que cette attribution était erronée.



L'équipe de Cédric Blanpain a conçu et mis au point une nouvelle méthodologie, l'analyse clonale de l'origine des cancers, qui lui permet d'activer le gène responsable du BCC dans des cellules épidermiques isolées et de suivre leur devenir au cours du temps. *«Applicable également aux autres cancers, cet outil est très puissant pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la progression tumorale»*, commente Cédric Blanpain. Couplée à des analyses tridimensionnelles de la peau, cette technique révéla que le carcinome basocellulaire n'avait pas pour point de départ les cellules souches du follicule pileux, mais celles de l'épiderme interfolliculaire, dans 93% des cas, et celles de la jonction entre ce dernier et le follicule dans les autres cas.

Un autre élément intéressant mis en exergue par Cédric Blanpain, Khalil Kass Youssef et leurs collègues est que les progéniteurs issus des cellules souches mutées de l'épiderme interfolliculaire doivent avoir arrêté de se différencier et acquis une identité folliculaire avant de permettre le développement d'un cancer invasif. Ce qui, d'une part, explique pourquoi le BCC exprime les marqueurs folliculaires et, d'autre part, rend compte du fait que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne portent pas nécessairement la signature de son origine cellulaire.

Au-delà des travaux relatés dans *Nature Cell Biology*, l'équipe bruxelloise s'investit depuis plusieurs mois dans la caractérisation des événements moléculaires qui, étape après étape, conduisent de la mutation initiale de la cellule souche interfolliculaire au développement d'un cancer invasif. L'espoir est de trouver, dans un second temps, des molécules capables d'inhiber telle ou telle protéine critique du processus de cancérisation afin d'en provoquer l'arrêt.

Plusieurs molécules actuellement en cours d'étude seraient de nature, on l'espère, à réduire les risques de type cardiovasculaire. *«De toute façon, il existe un large consensus pour considérer que les anti-angiogéniques devront être combinés avec d'autres modalités thérapeutiques et délivrés dans une fenêtre temporelle bien précise, mais encore à définir»*, commente Agnès Noël.

La chercheuse insiste sur un autre problème: les tumeurs développent une résistance envers les traitements anti-VEGF. Comme l'eau qui se joue des obstacles jalonnant sa route, elles semblent contourner la difficulté au bout d'un moment en induisant l'expression d'autres facteurs angiogéniques que le VEGF, qui prennent le relais. Toujours selon elle, *«il est probable qu'on ne pourra pas se limiter à utiliser un seul anti-angiogénique, mais qu'il faudra bloquer différentes voies inductrices de l'angiogenèse.»*

Précisément, le LBTD a entrepris des travaux ayant pour objectif d'élucider les mécanismes de résistance des tumeurs vis-à-vis des anti-VEGF. Ces recherches (l'un des axes du programme

d'excellence *NeoAngio*), qui viennent à peine d'être initiées, en sont au stade du développement de modèles expérimentaux. Une hypothèse fait néanmoins son chemin: il se pourrait que ce soient les fibroblastes (3) présents dans les tumeurs qui, au terme du «dialogue» qu'ils entretiennent avec les cellules cancéreuses, induisent la résistance à l'égard des anti-VEGF en produisant des facteurs angiogéniques alternatifs.

Pour clore, signalons que les recherches sur l'angiogenèse, initialement polarisées sur le seul cancer, sont susceptibles de se forger des débouchés dans d'autres pathologies. Ainsi, depuis cinq ans environ, les anti-angiogéniques sont employés avec un certain succès pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *«C'est le seul traitement qui fait montre d'une réelle efficacité avec, dans certains cas, une récupération de l'acuité visuelle»*, signale le professeur Noël en guise de conclusion.

Philippe LAMBERT
ph.lambert.ph@skynet.be

(3) Cellules participant à la synthèse des constituants du tissu conjonctif.