

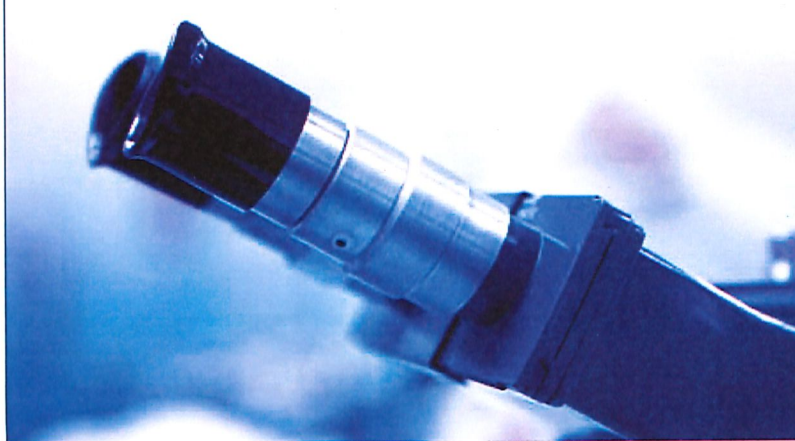
# LA PISTE DES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES

Les cellules souches sont surtout connues pour leurs propriétés "miraculeuses". À l'origine de toutes les cellules de notre corps, celles-ci sont en effet capables de s'auto-renouveler quasi indéfiniment et de se différencier en autant de cellules "spécialisées" nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme. Depuis peu, certaines d'entre-elles sont pourtant suspectées de jouer un rôle déterminant dans l'apparition et dans la progression de nombreux cancers. Les intenses recherches suscitées par la découverte de ces cellules souches cancéreuses pourraient bien bouleverser le diagnostic et le traitement de nombreuses tumeurs...

La plupart des tissus adultes comme l'épiderme, l'épithélium intestinal ou le système hématopoïétique continue de se renouveler tout au long de la vie. Ce sont les cellules souches (CS) qui assurent ce processus de renouvellement cellulaire appelé homéostasie tissulaire en produisant les cellules qui remplaceront les cellules mortes ou différenciées, et en contribuant à la réparation des tissus endommagés suite à différents traumatismes ou infections. Véritable source de vie, ces cellules aux propriétés uniques ont la capacité de se renouveler tout au long de la vie et de se différencier dans toutes les lignées cellulaires qui composent leur tissu d'origine !



Fasciné par les mécanismes du cerveau, Cédric Blanpain avait d'abord pensé se diriger vers la psychiatrie. C'est pourtant dans le domaine de la biologie moléculaire et cellulaire qu'il brille aujourd'hui. Docteur en Médecine de l'ULB (1995), c'est dans cette même université qu'il obtiendra son doctorat en Sciences médicales (2001). Après une spécialisation en médecine interne (2002), il se rend aux États-Unis où il poursuit un cycle post-doctoral dans un laboratoire réputé de la Rockefeller University (2002-2006). En 2006, Cédric se voit attribuer un mandat de chercheur qualifié du FNRS qui pèsera dans sa décision de rejoindre le sol belge. Il conduit désormais ses recherches au sein de l'IRIBHM (Institut de recherche interdisciplinaire en Biologie humaine et moléculaire) de l'ULB. Avec le groupe de chercheurs qu'il dirige depuis un an et demi, il s'intéresse principalement aux mécanismes qui président au destin des cellules souches au cours de l'embryogenèse et, d'une manière générale, aux processus de renouvellement cellulaire. Le projet qui lui a valu d'être financé par le Conseil européen de la Recherche devrait notamment permettre une meilleure compréhension du rôle joué par les cellules souches cancéreuses dans le développement de certaines tumeurs.

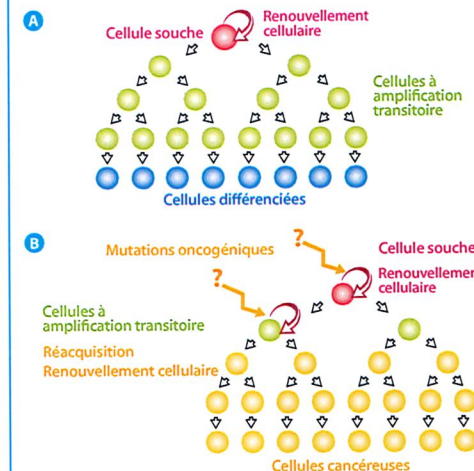


## DES CELLULES SOUCHES DÉVIANTES

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse s'appuie sur l'accumulation d'un ensemble de mutations dans un certain nombre de gènes-clés. Néanmoins, pour la plupart des cancers, la cible cellulaire de ces mutations initiales n'a toujours pas pu être identifiée avec précision. Une hypothèse qui retient actuellement l'attention des chercheurs consiste à penser que les CS adultes, étant donné leur longévité, sont les cellules les plus susceptibles d'être la cible des mutations à l'origine du développement d'un cancer. Mais un obstacle majeur empêchait jusqu'à présent la validation de cette hypothèse : aucun marqueur n'était disponible pour permettre l'isolation des CS normales issues des divers tissus adultes dans lesquels les cancers apparaissent naturellement. Au cours des dernières années, différents groupes de recherche ont réussi à isoler des cellules malignes un peu particulières hors de diverses tumeurs telles que leucémies, glioblasto-

me (une tumeur du cerveau fréquente et particulièrement agressive), cancer du sein ou du colon. Présentes en nombre relativement restreint dans leur milieu d'origine, celles-ci ont révélé une plus grande capacité que les autres cellules à reformer une tumeur après transplantation. C'est ainsi qu'elles ont été nommées "cellules souches cancéreuses" (CSC), par référence aux cellules souches normales dont le potentiel prolifératif élevé est désormais bien connu.

## À LA SOURCE DES MUTATIONS ONCOGÉNIQUES



**A** Les cellules souches des tissus adultes présentent deux caractéristiques essentielles : leur très grande capacité de renouvellement cellulaire et leur capacité à se différencier dans l'ensemble des sous-types cellulaires qui composent leur tissu d'origine. En général, les cellules souches donnent naissance à des cellules filles qui ont une capacité de prolifération

limitée et se différencient dans les différentes cellules matures de leur tissu.

**B** Les cancers résultent de l'accumulation de mutations oncogéniques dans une seule et même cellule, et se répercutent sur toute sa descendance. Mais pour la plupart des cancers, le type cellulaire qui est à l'origine de cette déviance n'a toujours pas pu être identifié. Dans la mesure où les cellules souches existent et prolifèrent dans les tissus pendant des périodes prolongées, il est fort probable qu'elles soient à l'origine de la cancérisation. Une autre hypothèse consiste toutefois à penser que ce sont des cellules à amplification transitoire qui acquièrent des propriétés de renouvellement à long terme suite à une mutation oncogénique et assurent la croissance tumorale.

La découverte des CSC ouvre des perspectives fascinantes pour la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de la cancérisation. Mais les chercheurs doivent maintenant affronter une masse de questions inédites. Quel est le rôle précis des CSC dans les processus de croissance tumorale et de dissémination métastatique ? À quel rythme

ces cellules prolifèrent-elles ? Comment répondent-elles aux traitements chimio ou radiothérapeutiques ? Sont-elles responsables de la récurrence tumorale après les traitements anticancéreux ? Partagent-elles des caractéristiques communes à travers les différents types de cancers où il est possible de les rencontrer ? Et enfin : sont-elles la cible idéale des anticancéreux de demain ?

Cédric Blanpain a décidé de s'attaquer à ces interrogations en utilisant les cancers cutanés – qui sont parmi les tumeurs les plus fréquentes chez l'être humain – comme modèle expérimental. Le projet, porteur de grands espoirs, a retenu l'attention du Conseil européen de la Recherche qui a décidé de lui apporter un soutien financièrement déterminant.

*La découverte des CSC ouvre des perspectives fascinantes pour la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de la cancérisation.*

#### MODÈLE PERTINENT POUR RECHERCHES PROMETTEUSES

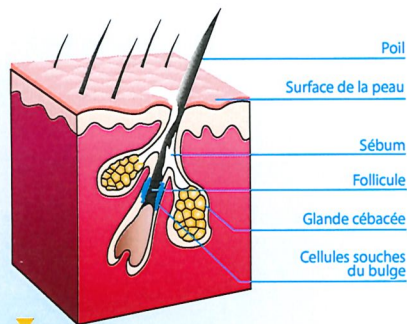
Le follicule pileux est une annexe de l'épiderme cutané qui permet la création du poil (voir illustration). Celui-ci contient des CS multipotentes situées dans une région particulière appelée "bulge". Il y a peu, Cédric Blanpain et son équipe ont réussi à développer de nouvelles stratégies permet-

tant d'isoler les CS du bulge par cytométrie de flux (une technique de triage et d'identification cellulaire très précise), mais aussi de les caractériser dans leur niche naturelle. Ces méthodes, en permettant le marquage et l'isolement spécifique des CS du bulge, tracent une nouvelle voie de recherche : l'étude de la relation entre CS normales et cancer dans un modèle pertinent de cancer.

Les objectifs que Cédric Blanpain s'est fixés à travers son projet de recherche sont multiples. Il s'agira tout d'abord de déterminer si les CS constituent bien le réservoir des cellules précancéreuses des cancers de la peau, et si des mutations oncogéniques doivent spécifiquement se produire dans les CS normales pour engendrer un cancer. Il est également important de comprendre dans quelle mesure les cancers cutanés, à l'image des tissus normaux,

se développent grâce à la présence des cellules souches cancéreuses (CSC). Un autre objectif sera d'élucider la question de la résistance des CSC face aux traitements anticancéreux et d'identifier avec précision le rôle que celles-ci jouent très probablement dans le processus de récurrence tumorale.

L'ensemble de ces investigations pourrait marquer un tournant décisif dans la compréhension des mécanismes de cancérisation, et avoir d'importantes implications diagnostiques et thérapeutiques. Mieux comprendre le rôle joué par les CSC dans la cancérisation permettrait en effet de développer de nouvelles stratégies pour la détection précoce des cancers et pour une meilleure évaluation du pronostic de chaque patient. Au-delà des cancers cutanés, c'est l'ensemble des tumeurs solides qui pourrait bénéficier d'une approche thérapeutique renouvelée !

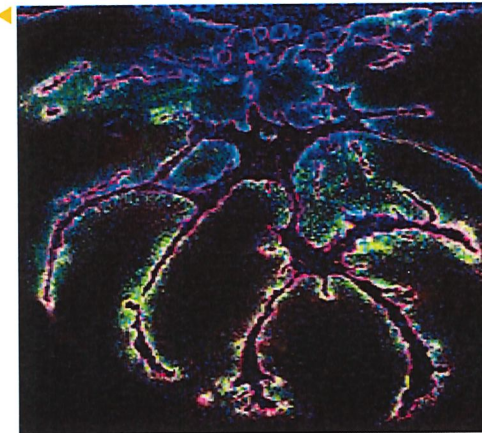


Le follicule pileux est une annexe de l'épiderme cutané. Cette structure contient des cellules souches (en bleu) qui permettent la régénération du poil et la réparation des tissus.

#### Cellules souches cancéreuses

Au sein des cancers cutanés, toutes les cellules ne se divisent pas de la même manière.

Les cellules qui prolifèrent activement (représentées en vert) sont ici localisées le long de la membrane basale (rouge). De nombreux indices laissent penser qu'il pourrait s'agir de cellules souches cancéreuses, distinctes des nombreuses autres cellules tumorales situées à distance de la membrane basale et ne se divisant pas activement.



#### DES MUTATIONS SOUS L'ŒIL DU MICROSCOPE

Le modèle murin de cancer cutané le plus fréquemment utilisé par les scientifiques est un protocole de mutagenèse chimique en deux étapes. Dans la première étape, appelée initiation, les souris reçoivent une faible dose d'un produit chimique (mutagène) qui induit des mutations oncogéniques. Dans une seconde phase, appelée promotion, les souris reçoivent un stimulant de la prolifération épidermique qui induira des tumeurs bénignes (papillomes) parmi lesquelles certaines seulement se développeront en tumeurs malignes (carcinomes).

Afin de déterminer fonctionnellement si les CS du bulge sont le réservoir des cellules précancéreuses dans la peau, Cédric Blanpain et son équipe initieront des mutations précancéreuses et isoleront après quelques semaines les différentes populations de cellules épidermiques. Les fractions prélevées seront ensuite transplantées

chez des souris immunodéficientes. Après ré-épithélialisation, le potentiel tumoral des différentes fractions épidermiques pourra être déterminé lors de la promotion tumorale. Si les CS du bulge représentent bien le réservoir de cellules précancéreuses de la peau, il devrait alors être possible d'observer des tumeurs uniquement chez les souris greffées avec des cellules du bulge.

Pour comprendre si le renouvellement cellulaire propre aux CS favorise le développement des cancers, une approche génétique sera adoptée. Celle-ci permettra l'activation ciblée d'oncogènes dans des compartiments spécifiques de la peau (y compris les CS du bulge). Pour s'assurer que le modèle soit bien représentatif de la manière dont un cancer peut survenir de manière naturelle, il est important de réguler l'expression spatio-temporelle des deux voies oncogéniques les

plus souvent impliquées dans les cancers de la peau, et de s'assurer que tous les tissus testés expriment bien le même niveau d'oncogène. À cette fin, une stratégie basée sur la "recombinaison homologue" sera adoptée : il sera ici question d'activer spécifiquement les cascades de signaux qui caractérisent les cancers de la peau dans différents sous-compartiments de l'épithélium cutané. Si seules les souris exprimant l'oncogène dans les CS développent des cancers, cela signifiera que la transformation des CS est bien nécessaire à la tumorigenèse. À l'inverse, si les tumeurs se développent aussi dans les souris exprimant l'oncogène dans des compartiments cellulaires plus différenciés, cela impliquera que l'expression de l'oncogène permet la réacquisition de propriétés de renouvellement à des cellules normalement destinées à la différenciation terminale.

## LA VIE SECRÈTE DES MARCHÉS

### DES RÔLES À ÉLUCIDER

Afin de déterminer le rôle des cellules souches cancéreuses (CSC) dans la croissance tumorale, Cédric Blanpain et ses collaborateurs se concentreront sur les modèles murins de cancers cutanés humains les plus fréquents. L'objectif sera d'analyser s'il existe au sein des tumeurs cutanées une fraction des cellules tumorales qui expriment des marqueurs connus pour être exprimés ou réprimés spécifiquement par différents types de cellules souches. Par la suite, il faudra déterminer *in vitro* et *in vivo* si ces cellules tumorales présentent bien un potentiel prolifératif particulièrement élevé.

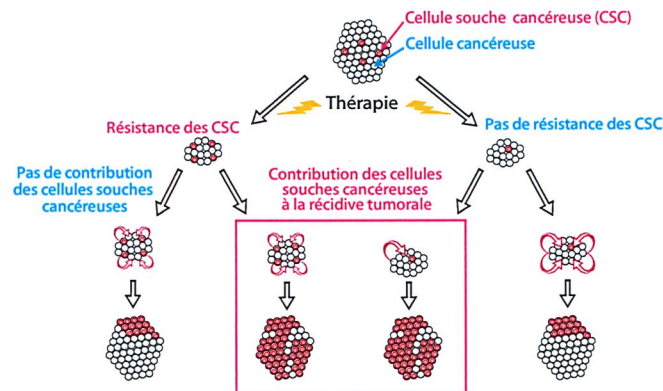
La plupart des cellules souches épithéliales normales ont comme caractéristique de proli-

férent plus rarement que les cellules filles qu'elles engendrent. Récemment, l'équipe de Cédric Blanpain a contribué au développement d'une méthode permettant de marquer les cellules peu actives d'un tissu et de les isoler vivantes. Cette méthode a permis d'isoler pour la première fois, et avec un degré de pureté assez remarquable, les cellules souches de l'épiderme cutané sans recourir à d'autres marqueurs. Une telle avancée devrait permettre de déterminer si durant la croissance tumorale, il existe des cellules tumorales moins actives que d'autres, et si ces cellules sont enrichies en CSC.

Un dernier aspect du projet de Cédric Blanpain consiste à faire la lumière sur l'implication pos-

sible des CSC dans la résistance aux traitements anti-cancéreux et dans la récurrence tumorale. Pour ce faire, des souris présentant une tumeur cutanée recevront un traitement par radiothérapie ou par chimiothérapie. Au terme de cette étude, il devrait être possible de mieux comprendre les éventuels mécanismes de résistance des CSC aux traitements anti-cancéreux ainsi que le rôle que celles-ci jouent très probablement dans la récurrence tumorale (figure).

L'ensemble de ces recherches, on l'aura compris, pourrait bien initier un fantastique renouveau dans la manière d'anticiper, de diagnostiquer et de traiter de nombreux cancers !



L'action de la plupart des traitements anticancéreux actuels affecte principalement les cellules qui présentent un taux élevé de prolifération. Tout pousse donc à croire que les cellules souches cancéreuses, dont le taux de prolifération est faible, sont relativement peu affectées par ces thérapies... Cette hypothèse pourrait bien expliquer les grandes difficultés rencontrées actuellement à guérir une grande majorité de patients atteints de tumeurs solides métastatiques.

Pour beaucoup, la notion de marché évoque irrémédiablement l'effervescence des grandes places boursières. Mais le regard posé par l'économiste sur cette réalité n'a pas manqué de s'élargir et de s'affiner au cours du temps. Désormais, on a pris conscience que les marchés pouvaient prendre des formes très diverses, et que ceux-ci pouvaient être façonnés de multiples manières. Afin d'en optimiser le comportement, il est crucial de comprendre les mécanismes qui les régissent secrètement. C'est la tâche que s'est donné le *market design*, un nouveau courant de l'économie que certains n'hésitent pas à considérer comme un domaine à part entière.

Les types de marchés étudiés par les économistes peuvent parfois surprendre. C'est particulièrement le cas lorsque ceux-ci n'impliquent pas de transfert d'argent. Il est par exemple intéressant d'évoquer ce "marché" très particulier que représentent les dons d'organe. Ici, des vies humaines sont en jeu et la demande surpasse souvent l'offre... Il importe donc d'établir des procédures permettant d'attribuer les organes disponibles aux personnes qui en ont besoin selon des critères rationnels tels que l'urgence, la compatibilité des tissus ou l'âge du bénéficiaire. Les exemples de marchés pour lesquels le prix ne joue pas un rôle régulateur sont multiples (on aurait tout aussi bien pu évoquer celui des inscriptions

Estelle Cantillon entame son parcours scientifique poussée par un désir prononcé de comprendre le monde qui l'entoure. Elle passera ainsi de la physique à l'économie, discipline qui lui permet de se sentir en prise avec les enjeux sociétaux. Titulaire d'un *PhD in Economics* de l'Université d'Harvard (2000), et après une année post-doctorale à Yale (2001), elle devient *Assistant Professor* à la Harvard Business School pendant trois ans. En 2004, sous l'impulsion d'un mandat de Chercheur qualifié que le FNRS vient de lui confier, Estelle Cantillon revient en Belgique où elle travaille désormais au sein de l'ECARES (*European Centre for Advanced Research in Economics and Statistics*) de l'Université Libre de Bruxelles. Ses travaux actuels allient théorie et pratique, et se concentrent principalement sur les phénomènes de concurrence entre marchés et sur les mécanismes d'allocation de cours. Le projet que le Conseil européen de la Recherche vient de sélectionner devrait notamment lui permettre d'offrir une meilleure compréhension des forces qui animent les marchés et, parfois, les font basculer.



scolaires qui, récemment, a fait la une des médias belges). Face à ce genre de situations, la mission de l'économiste consiste en l'identification de critères permettant d'équilibrer l'offre

et la demande tout en tenant compte des contraintes spécifiques à chaque contexte. Car le bon fonctionnement d'un marché dépend bien de son organisation.

