

Cancer de la peau / Une découverte sur le mécanisme de progression de la maladie

Une autre origine cellulaire révélée

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus qui requiert l'accumulation de mutations dans les descendants d'une cellule. Mais pour la plupart des cancers, la cible cellulaire de ces mutations initiales reste aujourd'hui toujours inconnue. Les responsables les plus probables sont les cellules souches, car elles existent et se divisent durant de longues périodes, ce qui augmente leur possibilité d'accumuler ces différentes mutations.

Pour comprendre ce mécanisme, afin de mieux soigner les patients atteints et savoir distinguer plus rapidement quels seront les cancers à forte agressivité, les chercheurs de l'équipe du professeur Cédric Blanpain, chercheur FNRS-FRS à l'IRIBHM-ULB, ont choisi un modèle, celui du carcinome basocellulaire, le cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme qui touche plus d'un million de patients par an à travers le monde.

Dans un article publié ce lundi dans *Nature Cell Biology*, les chercheurs ont identifié les cellules à l'origine du carcinome basocellulaire. Grâce à l'utilisa-

tion d'une approche génétique chez la souris, Kass Youssef et ses collègues ont montré que les carcinomes basocellulaires ne se développent pas à partir des cellules souches des follicules pileux comme on le pensait. « Nous avons tous été vraiment surpris », explique Khalil Kass Youssef, premier auteur de cette étude. « Nous pensions réellement que ce cancer se développerait à partir des cellules souches du follicule pileux. Quand nous avons réalisé que ce qui est écrit dans les livres et enseigné aux étudiants de médecine se voyait remis en question, nous avons été tous très enthousiasmés par cette découverte. »

Au cœur de l'épiderme interfolliculaire

Pour y arriver, les chercheurs de l'ULB ont utilisé une nouvelle méthode génétique permettant d'activer le gène responsable de ce cancer dans des cellules épidermiques isolées et de suivre leur devenir au cours du temps. Ils ont découvert que le carcinome basocellulaire prenait son origine dans les cellules souches de l'épiderme interfolliculaire, partie de la

L'ESSENTIEL

- Contrairement à ce que disent tous les livres de médecine, le cancer cutané le plus fréquent chez l'homme ne se développe pas à partir des cellules souches des follicules pileux.
- Cette découverte de l'Institut de recherche en biologie humaine et moléculaire de l'ULB remet en cause l'origine cellulaire d'autres cancers. Et pourrait améliorer le traitement offert.

peau qui se trouve entre les follicules pileux. Les chercheurs ont aussi découvert qu'une fois atteintes par ce gène muté, toutes ces cellules souches évoluèrent inexorablement vers le cancer, montrant que le développement de ce cancer ne requiert pas de nombreuses et rares modifications génétiques ou épigénétiques.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes sous-jacents à la progression cancéreuse et pour améliorer dans le futur le traitement des patients atteints. Cette découverte est également importante pour les autres cancers car elle démontre clairement que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne signifient pas nécessairement leur origine cellulaire. ■

FRÉDÉRIC SOUMOS

« Comprendre, c'est mieux prédire »

ENTRETIEN

Le docteur Cédric Blanpain dirige une équipe de recherche de l'Institut de recherche en biologie humaine et moléculaire de l'ULB.

Pourquoi choisir un cancer certes très fréquent mais généralement bénin ?

C'est vrai qu'il est le plus souvent bénin sous nos latitudes, du moins s'il est traité. Nous l'avons choisi car on connaît généralement les gènes actifs dans le déclenchement d'un cancer, mais pas les cellules « premières » où tout commence. Avant notre recherche, on pensait que le carcinome basocellulaire prenait son origine dans les follicules pileux étant donné leur grande ressemblance histologique et biochimique. C'était notre hypothèse de base et, à notre grande surprise, elle a été complètement invalidée ! Et

c'est cette conclusion elle-même qui est précieuse, car cela veut dire que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne signifient pas nécessairement leur origine cellulaire. Bref, qu'il faut peut-être rouvrir des portes qui avaient été fermées : l'origine de certains cancers n'est peut-être pas là où l'on croit. Celui-ci, au microscope, ressemble à un follicule pileux mal fichu, mais ce n'en est pas un ! Quelle est l'innovation utilisée ?

Pour la première fois, on a pu induire l'expression d'une cellule sur 500 et suivre son évolution. Et le résultat est que 95 % de ces cancers croissent en fait entre ces follicules. De façon surprenante, après leur mutation, ils expriment exactement les mêmes marqueurs biologiques que ces follicules.

Ils prennent une fausse identité ?

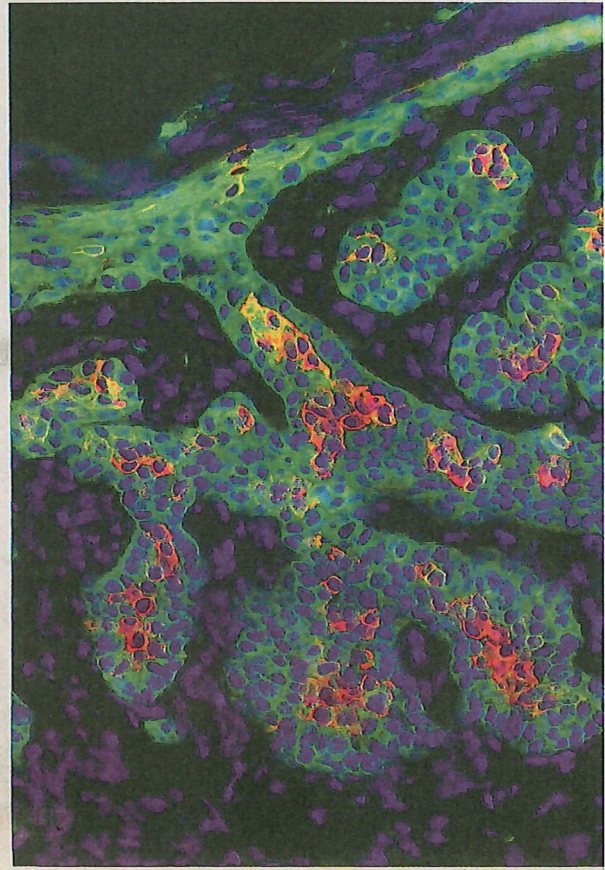
Exactement, ils se cachent sous l'appar-

rence de ce qu'ils ne sont pas. Avant leur mutation, ils grandissent, comme les autres cellules de la peau, vers le haut, afin de protéger le derme contre les agressions extérieures. Mutés, ils poussent vers le bas, comme un follicule.

Le comprendre est-il important ?

Oui, parce que la compréhension des mécanismes primordiaux des cancers est essentielle pour savoir s'il faut les traiter, si un traitement doit être arrêté ou pas, s'il s'agit d'une tumeur bénigne ou maligne. La compréhension de cette progression et de ces mécanismes est un outil prédictif important. Ensuite, établir que certaines caractéristiques finales d'une tumeur ne sont pas corrélées avec leur tissu d'origine remet en question une certaine vision, manifestement trop déterministe, de la maladie. ■

Propos recueillis par Fr. So



SUR CETTE RECONSTRUCTION EN 3-D, les cellules cancéreuses, en vert, qui prennent naissance, de manière surprenante, entre deux follicules. © DR.

Cancer de la peau : belle avancée

Des chercheurs de l'IRIBHM identifient les cellules à l'origine du carcinome baso-cellulaire, le cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme.

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus qui requiert l'accumulation de mutations oncogéniques dans les descendants d'une cellule. Pour la plupart des cancers, la cible cellulaire de ces mutations initiales reste inconnue. Or, découvrir quelles sont les cellules à l'origine du cancer et comment les cancers se développent est essentiel à la fois pour la détection précoce et pour la mise au point de nouvelles stratégies de traitements. Les cellules souches pourraient être les cellules qui doivent être mutées initialement car elles existent et se divisent durant de longues périodes augmentant dès lors leur chance d'accumuler ces différentes mutations.

L'équipe de Cédric Blanpain, chercheur FNRS/FRS au sein de l'Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire (IRIBHM) vient de réaliser une belle avancée : les chercheurs ont identifié les cellules à l'origine du carcinome basocellulaire. Et ce cancer de la peau n'est autre que le plus fréquent chez l'homme avec plus d'un million de patients par an à travers le monde.

À L'ORIGINE

On pensait et on enseignait jusqu'alors que le carcinome basocellulaire prenait son origine au niveau des follicules pileux étant donné sa ressemblance histologique et biochimique avec ceux-ci.

Grâce à l'utilisation d'une approche génétique chez la souris qui mime d'une manière fidèle comment les cancers se développent naturellement chez l'homme, Kass Youssef et ses collègues de l'IRIBHM ont montré que c'était faux !

La surprise passée, restait une question-clé : quelle est l'origine cellulaire du carcinome basocellulaire ? Afin d'identifier précisément cette origine, les chercheurs de la Faculté de Médecine de l'ULB ont utilisé une nouvelle méthode génétique permettant d'activer le gène responsable de ce cancer dans des cellules épidermiques isolées et de suivre leur devenir au cours du temps.

PERSPECTIVES

Grace à cette technique, ils ont découvert que le carcinome basocellulaire prend son origine dans les cellules souches de l'épiderme interfolliculaire, la partie de la peau qui se trouve entre les follicules pileux.

Les chercheurs ont également découvert qu'une fois atteintes par ce gène muté, toutes ces cellules souches mutées évoluaient inexorablement vers le cancer, montrant que le développement de ce cancer ne requiert pas de nombreuses et rares modifications génétiques ou épigénétiques.

Publiée dans l'édition de mars de la revue *Nature Cell Biology*, cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes sous-jacents à la progression cancéreuse et pour améliorer dans le futur le traitement des patients atteints par ce cancer.

Cette découverte est également importante pour les autres cancers car elle démontre clairement que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne signifient pas nécessairement leur origine cellulaire.

> **Nathalie Gobbe**



Photo : J.D. Burton

Cellules souches et neurones

Une stratégie possible pour le traitement de maladies neurodégénératives est de transplanter dans le cerveau des cellules souches qui préviennent la mort des cellules nerveuses existantes.

La méthode a été validée avec succès dans différents modèles mais les mécanismes sous-jacents à l'effet neuroprotecteur observé sont encore inconnus.

Dans la revue PNAS de février, des chercheurs – parmi lesquels le Laboratoire de neurologie expérimentale, Faculté de Médecine de l'ULB, Massimo Pandolfo et Satyan Chintawar – montrent que des cellules souches transplantées dans des tissus nerveux endommagés ou menacés établissent rapidement des canaux directs vers les cellules nerveuses, appelés « jonctions communicantes ».

Les cellules souches ramènent à l'activité des neurones malades grâce aux « jonctions communicantes » qui permettent d'établir des communications directes entre le cytoplasme de différentes cellules. L'étude a montré que les cellules nerveuses étaient sauvées de la mort uniquement lorsque ces jonctions communicantes étaient formées.

Cette étude fait suite à une recherche menée à l'ULB et publiée en 2009 : emmenés par Massimo Pandolfo, les chercheurs avaient montré comment des greffes de cellules souches neurales retardent et limitent la neurodégénérescence dans un modèle murin d'atrophie du cervelet. De nouvelles perspectives s'ouvrent dans le traitement de dommages cérébraux et maladies neurodégénératives.

> **N.G.**