



Les cellules souches et le cancer

Cédric BLANPAIN,

Lauréat du prix Francqui en 2020, Prix Momentum Awards (Boston) en 2023,
Directeur du laboratoire «Cellules souches et Cancer» à la Faculté de Médecine de l'ULB

QU'EST-CE QUE QU'UNE CELLULE SOUCHE ?

Une cellule souche est en quelque sorte la mère de toutes les cellules d'un tissu ou d'un organisme. Une cellule souche est une cellule indifférenciée qui a deux capacités principales :

- le renouvellement
- la différenciation

Dans les différents sous-types de cellules qui constituent un tissu, entre les cellules différenciées, donc celles qui accomplissent une fonction donnée, et la cellule souche il y a parfois (mais pas toujours) des cellules qu'on appelle progénitrices ou cellules à amplification transitoire, ce qui permet d'augmenter le pool de cellules qui pourront se différencier. Cela diminue donc le nombre de divisions cellulaires qu'une cellule souche doit faire pour donner beaucoup de cellules différenciées. Pour donner une idée du renouvellement cellulaire qui se passe dans tous nos tissus, il faut savoir que l'entièreté de notre système digestif (de notre intestin grêle et de notre côlon) se renouvelle environ en une semaine. Notre peau, elle, se renouvelle toutes les deux semaines à un mois. Ce remplacement est assuré par les cellules souches qui donnent naissance à toutes ces cellules différenciées.

On peut classer les cellules souches en différents types :

- les cellules souches pluripotentes, qui vont donner lieu à l'animal entier ou à l'être humain,
- les cellules souches embryonnaires, qui permettent le développement embryonnaire dans le ventre de la mère,
- les cellules souches adultes, qui remplacent au jour le jour toutes nos cellules comme celles évoquées pour l'intestin grêle ou la peau,
- un nouveau type de cellules souches récemment découvert : les cellules souches cancéreuses.

Les cellules souches embryonnaires

Considérons l'œuf qui vient d'être fécondé par le spermatozoïde. La cellule se divise une fois, puis 2 fois, puis 4, puis 6, etc. On arrive très rapidement à ce qu'on appelle le blastocyste. On peut prélever de cet embryon très précoce des cellules que l'on cultivera in vitro, et donc elles sont tout à fait immortelles, on peut les remettre dans l'embryon en gestation ! Pas chez l'homme, bien sûr, pour des raisons éthiques évidentes. Mais ces cellules souches-là, on peut les manipuler génétiquement et les étudier. Le prix Nobel de médecine 2007 a ainsi récompensé Mario R. Capecchi, Sir Martin J. Evans et Oliver Smithies, trois chercheurs qui ont découvert le principe de l'introduction de modifications génétiques spécifiques chez la souris par l'utilisation de cellules souches embryonnaires.

Clonage

On dépeint souvent le développement embryonnaire sous la forme d'une montagne, avec différentes vallées. Plus la cellule est primitive, plus elle se trouve haut dans la montagne, et puis elle peut descendre dans une vallée, ce qui correspond à un organe ou un

tissu différent. Ce qui est extraordinaire, c'est qu'on a pensé pendant très longtemps que quand on était tombé dans une vallée, on ne pouvait plus revenir en arrière et en quelque sorte être reprogrammé au stade le plus primitif. Les deux lauréats du prix Nobel 2012 de médecine, le Britannique John Gurdon et le Japonais Shinya Yamanaka, ont été récompensés pour avoir réussi à obtenir des cellules souches à partir de cellules différenciées, soit le chemin inverse de celui suivi lors de la différenciation d'une cellule. Ces cellules, qu'on appelle cellules souches pluripotentes induites (ou IPS), présentent le même intérêt que les cellules souches embryonnaires ou adultes, mais elles ont l'avantage de poser moins de problèmes éthiques. Le professeur John Gurdon avait découvert dès la fin des années 60 que l'on pouvait prendre une cellule différenciée (en l'occurrence une cellule intestinale), extraire le noyau de cette cellule et le réimplanter dans un œuf fécondé de grenouille. Il avait ainsi montré que cette transplantation de noyau permettait la reformation de grenouilles identiques, prouvant qu'une cellule différenciée conserve toute l'information génétique nécessaire pour produire tous les types cellulaires. C'est ce qu'on appelle le clonage. Il a donc reçu le prix Nobel cinquante ans après sa découverte.

On a ensuite cloné un grand nombre d'animaux. Outre les grenouilles de John Gordon, Ian Wilmut est le premier à avoir cloné un mammifère en 1996. Qui ne connaît pas la brebis Dolly ? Depuis lors, on a cloné des vaches, des chiens, des cochons, et même des singes. On a même essayé de cloner des mammoths en prenant de l'ADN congelé et le réimplantant dans un utérus d'éléphant. Malheureusement la grossesse n'a pas été conduite à son terme. On ne peut bien sûr pas cloner des hommes, c'est tout à fait interdit par la loi.

Le prix Nobel accordé à John Gordon a aussi été accordé en même temps à un professeur de l'université de Kyoto, Shinya Yamanaka, qui a réussi à déprogrammer une cellule différenciée pour lui faire retrouver un état de cellule souche. En 2006, à partir de fibroblastes de peau de souris, puis en 2007 à partir de fibroblastes humains. Pour cela, il a transfecté ces fibroblastes avec quatre gènes dont l'expression est associée aux cellules souches embryonnaires.

Puisque l'on peut remonter la cellule différenciée à son stade le plus primitif, on peut imaginer reconstruire à partir de là tous les tissus que l'on veut : on peut reconstruire des cellules cardiaques, des cellules sanguines, des neurones pour les gens qui ont la maladie de Parkinson, etc. C'est une découverte incroyable puisque cela permettrait de faire des cellules souches autologues, c'est-à-dire à partir de soi-même. On pourrait donc utiliser en thérapie des cellules identiques à ce qu'on est nous-mêmes, sans risque de rejet comme lorsqu'on fait des transplantations d'organes entre personnes différentes.

Cellules souches et médecine cardiaque

Dès sa création, le laboratoire du conférencier a été très intéressé d'essayer de développer une cellule pluripotente en une cellule cardiaque. Cédric Blanpain et Antoine Bondué ont découvert qu'un gène qu'on appelle MESP1 agit comme un interrupteur moléculaire, qui accélère et augmente considérablement la différenciation cardiovasculaire des cellules souches pluripotentes. Il est ainsi possible de produire dans une boîte de Petri des cellules cardiaques à partir de cellules souches pluripotentes. Elles peuvent être utilisées en thérapie. Par exemple, on a injecté ces cellules cardiaques à une souris à qui on avait provoqué expérimentalement un infarctus du myocarde et on a pu montrer que ces cellules cardiaques s'étaient bien intégrées. On peut dès lors imaginer que dans l'avenir on puisse utiliser les cellules cardiaques dérivées de cellules souches pluripotentes pour pouvoir soigner certaines pathologies cardiaques. Le problème, c'est qu'il faut être assez rapide pour pouvoir les générer, puisqu'elles doivent être données juste après l'infarctus.

Traçage cellulaire

Dans le laboratoire de Cédric Blanpain, on utilise le traçage de cellules pour essayer de comprendre l'origine des différentes cellules qui composent un tissu et comment ces cellules se renouvellent tout au long de la vie. L'idée est de marquer d'une manière permanente une cellule grâce à une protéine de fluorescence qu'on peut visualiser au microscope. Si on exprime cette protéine de fluorescence dans une cellule souche, on peut étudier ce qui reste de la fluorescence dans la descendance de la cellule souche.

Lors de son stage postdoctoral à New York, Cédric Blanpain avait isolé des cellules souches d'un follicule pileux, les avait transplantées dans une souris immunodéficiente qui n'avait pas

de poils et à sa grande surprise avait vu apparaître des poils une quinzaine de jours après la transplantation. Quand on avait fait une analyse microscopique de cette partie où on avait procédé à la greffe, on a vu que ces cellules souches pouvaient donner naissance à l'épiderme, aux follicules pileux, à la glande sébacée et aux cellules souches elle-mêmes. Cela montrait qu'on pouvait, en transplantant une seule cellule, reformer une peau entière. Malheureusement pour les chauves, il n'est pas possible de transplanter des cellules souches de souris sur la tête d'êtres humains...

Cellules souches et réparation de la peau

Un autre type de cellules souches intéressantes sont celles qui permettent de construire notre couche protectrice, celle qui nous isole du monde extérieur : l'épiderme interfolliculaire. On a montré qu'il existe dans l'épiderme deux sous-types de cellules souches :

- des progéniteurs qui ont une durée de vie limitée, mais qui permettent néanmoins la maintenance de la peau tout au long de la vie, tout en étant incapables de réparer une plaie cutanée ;
- un autre sous-type de cellules, qui se divisaient plus lentement, mais qui sont essentielles à la cicatrisation cutanée.

Dans la situation de tous les jours, quand on perd une cellule, on stimule la division d'une cellule souche pour maintenir le système en équilibre, c'est ce qu'on appelle l'homéostasie. Si on ne maintient pas le système en équilibre, soit on a trop de cellules ce qui peut conduire à un cancer, soit on en a trop peu et on risque une atrophie tissulaire et potentiellement une fragilité des différents tissus. Par contre, au cours de la croissance, on doit générer plus de cellules que ce qu'on en perd. On a ainsi découvert les régulateurs moléculaires qui permettent cette croissance cellulaire au cours de la vie adulte. Cela ne concerne pas que la croissance ! Emmenés par Cédric Blanpain, des chercheurs de la Faculté de Médecine, dont Mariaceleste Aragona, ont identifié la manière dont l'étirement active les cellules souches de la peau pour induire l'expansion tissulaire. Cette découverte est particulièrement importante pour les patientes dont on a dû enlever un sein en raison d'un cancer. Grâce à la chirurgie plastique on peut reconstruire un sein : on injecte en dessous de la peau une prothèse qu'on va progressivement gonfler et ce gonflement va étirer la peau. On procède de manière semblable quand on a une cicatrice disgracieuse : on produit un excès de peau pour pouvoir l'enlever. Ce que Mariaceleste a découvert, c'est toute la séquence d'événements à partir du moment où on étire les cellules de l'épiderme. Cet étirement va conduire à une force qu'on exerce sur le tissu. Celle-ci va engendrer une cascade d'activation de gènes qui vont permettre d'augmenter la division des cellules souches et donc l'expansion du tissu.

Les grands brûlés

L'étude des cellules souches de la peau permet aussi de réaliser des choses extraordinaires. Le professeur Howard Green du MIT a découvert dans les années 80 une manière de cultiver des cellules souches de la peau dans une boîte de Petri. Grâce à cette culture de cellules souches de la peau, on peut reconstruire un petit morceau de peau de la taille d'un timbre, ce qui est utile pour le traitement des grands brûlés. On prend un peu de leur peau, on cultive cette peau dans une boîte de Petri, on reconstruit ainsi de la peau qu'on greffe sur le bras, les jambes, etc. Le patient retrouve alors une peau tout à fait normale.

Épidermolyse bulleuse congénitale

On peut même aller plus loin ! Le professeur de Luca, directeur du centre de médecine régénérative de Modène, s'est intéressé à une maladie génétique épouvantable, l'épidermolyse bulleuse congénitale. C'est une maladie dans laquelle il y a une fragilité de la peau exceptionnelle, sensible au moindre frottement. En compression, la peau s'ulcère et c'est extrêmement douloureux. En 2015 arrive à la frontière allemande un petit enfant syrien dans un état désespéré : il avait perdu 80% de sa peau à cause de cette maladie. La seule solution est d'essayer de reconstruire de la peau et lui greffer . Mais on en a profité pour en même temps corriger son anomalie génétique grâce au génie génétique. Près de dix ans plus tard, cet enfant vit parfaitement bien, est retourné à l'école, joue au foot, etc. Cela montre bien à quel point ce genre d'études est important pour la santé des gens.

Reconstruction de la cornée

Quant à l'épouse du professeur de Luca, Gabriela Pellegrini, elle s'est spécialisée dans la reconstruction des cornées. On peut parfois abîmer sa cornée, suite à différents accidents ou traumatismes chimiques. On prend des cellules souches de la cornée du patient, on les cultive in vitro, on « fabrique » de la cornée en boîte de Petri et on la greffe. Les patients peuvent alors retrouver une vision complètement normale.

CELLULES SOUCHES ET CANCERS

Abordons maintenant le côté sombre des cellules souches : elles peuvent parfois être à l'origine de cancers. Et quand un cancer se produit, elles peuvent potentiellement permettre au cancer de grandir, de se disséminer et de résister à la chimiothérapie.

Le cancer n'est pas toujours une maladie héréditaire, mais c'est toujours une maladie génétique. La cellule cancéreuse acquiert des mutations dues au hasard, au soleil, au tabac ou à d'autres mutagènes. Ces mutagènes changent le code génétique, ce qui peut activer par exemple la division cellulaire d'une manière incontrôlable. Par contre, dans quelle cellule ces gènes doivent-ils s'accumuler pour pouvoir donner des cancers ?

Pour essayer de mieux comprendre le processus, on a de nouveau utilisé la méthode de traçage cellulaire pour pouvoir identifier l'origine des cancers. On active le gène qui donne des cancers dans différents sous-types de cellules au sein d'un tissu afin de détecter la cellule à l'origine du cancer. On a procédé de la sorte dans deux grands tissus : la glande mammaire et les cellules de la peau. Les cancers de la peau et du sein sont de loin les cancers les plus fréquents.

Cancers du sein

L'objet des recherches était de découvrir quelles étaient les cellules souches cancéreuses dans la glande mammaire. Tous les cancers du sein ne sont pas équivalents : il n'y a jamais de gentil cancer, mais il y a des cancers moins agressifs que d'autres et il y a des cancers qu'on peut mieux traiter que les autres. L'œstrogène et la progestérone peuvent aider certaines cellules du cancer du sein à se développer. On trouve des récepteurs d'œstrogènes (ER) et des récepteurs de progestérone (PR) à la surface ou à l'intérieur de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement ou la croissance des cellules. Les cellules du cancer du sein qui ont des ER et des PR ont besoin de ces hormones pour croître et se diviser. Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide donc les médecins à prévoir le degré d'efficacité de l'hormonothérapie et quels autres traitements pourraient faire effet. Clairement l'origine des cancers conditionne le type de cancer qui va se développer et leur agressivité. Cela présente une grande importance pour le pronostic de guérison.

Carcinomes basocellulaires

On a beaucoup étudié le cancer de la peau, le carcinome basocellulaire. C'est un cancer qui, s'il est pris à temps, ne pose pas beaucoup de problèmes, il métastase extrêmement rarement. Quand on regarde ce cancer au microscope, cela ressemble à un follicule pileux en mauvais état. Il était donc acquis qu'un carcinome basocellulaire vient d'un follicule pileux. Khalil Kass Youssef, Gaëlle Lapouge, Alexandra Van Keymeulen et Cédric Blanpain ont toutefois montré que ce n'était pas du tout le cas. Ce cancer provient en fait de cellules interfolliculaires qui sont progressivement reprogrammées en un follicule pileux. Cette importante découverte signifie que la différenciation d'un cancer ne peut pas être utilisée pour extrapoler son origine cellulaire : des phénomènes de reprogrammation peuvent conduire à nous induire en erreur quand on pense que la similitude de marqueurs est un bon critère pour pouvoir supputer son origine cellulaire. Khalil Kass Youssef a ensuite découvert la séquence d'événements moléculaires qui conduit à cette reprogrammation, ce qui lui a permis de découvrir des molécules qui permettent de bloquer cette reprogrammation, et d'ainsi bloquer complètement l'initiation tumorale. Cela montre bien que la compréhension des mécanismes fondamentaux à l'origine des cancers, peut éventuellement conduire à de nouvelles approches permettant de prévenir l'occurrence du cancer.

Adriana Sanchez, post-doctorante dans le laboratoire du conférencier, s'est posé la question de savoir quelles cellules sont à l'origine du carcinome basocellulaire : des cellules progénitrices qui se divisent rapidement ou des cellules souches qui se divisent lentement ? Étonnamment, ce n'est pas du tout celles qui se divisent rapidement qui donnent des cancers ! Ce sont les cellules souches, qui se divisent lentement, qui donnent des cancers . On a maintenant découvert ce qui confère cette capacité à développer un cancer. On a même trouvé un médicament qui bloque la molécule responsable dans les cellules souches, empêchant ainsi la formation des cancers.

L'importance de l'environnement cellulaire

Pourquoi des cellules mutées induisent-elles la formation d'un cancer à un endroit donné du corps, et pas à un autre ? Le fait d'être mutées et génératrices de cancer suffit-il à ce qu'un cancer se produise ? Ou d'autres mécanismes interviennent-ils ? Une équipe de chercheurs dirigée par Cédric Blanpain a apporté une réponse neuve à cette question. Pour résumer les choses simplement : plus que la nature de ces cellules, c'est l'environnement dans lequel elles se développent qui semble jouer un rôle essentiel. Nordine Bansacall s'était rendu compte que les cancers de la peau chez la souris se développent au niveau de l'oreille, mais pas au niveau de la peau du dos. Il a alors utilisé une nouvelle méthode de microscopie chez la souris vivante : on l'anesthésie, on la couche sur le microscope et on peut regarder le développement du cancer en temps réel. En implantant dans l'oreille des cellules mutées pour développer un cancer, on voit qu'elles se développent d'abord latéralement, sur un plan horizontal, puis commencent à se développer verticalement, en profondeur, avec toute l'apparence d'un cancer basocellulaire invasif. Mais si on fait la même chose sur le dos de la souris, avec le même type de cellules, on obtient un développement latéral, qui n'envahit pas le derme en profondeur, et ne provoque donc pas la formation de tumeur. Dans la peau du dos, ce n'est pas que les cellules ne sont pas capables de se diviser et de s'amplifier ! Elles s'amplifient mais ne se développent jamais en profondeur. L'explication ? La densité de collagène qui existe en dessous de la peau dans le dos. On ne va pas pouvoir vraiment agir sur le collagène chez tout un chacun parce que on serait tout à fait rigide et tout à fait déformé si on devait acquérir ce niveau de collagène suffisant à prévenir l'invasion des cancers. Néanmoins cela illustre un nouveau concept : le mauvais gène, celui qui donne des cancers, n'est pas suffisant. Il faut que ce mauvais gène soit exprimé dans un endroit du corps propice au développement des cancers. Peut-être que dans d'autres types de cancers, si on comprend ces facteurs propices, cela pourrait potentiellement fournir de nouvelles stratégies de prévention.

Les carcinomes spinocellulaires

Ces cancers peuvent toucher la peau, la bouche, le pharynx, du larynx, l'œsophage et même le poumon. La question que les chercheurs se sont posée est de savoir si la croissance tumorale est liée à l'existence de cellules souches cancéreuses. Le cancer n'est-il pas comme un tissu normal dans lequel il y a une cellule souche au sommet de la hiérarchie et des cellules qui ont une moins grande capacité de se diviser ? La méthode de traçage cellulaire a démontré formellement l'existence de cellules souches cancéreuses dans un cancer de la peau.

Les cellules tumorales circulantes

Ce que l'équipe du conférencier a également montré, c'est que les cellules souches cancéreuses doivent être dans un endroit qui les protège, qu'on appelle la niche des cellules souches cancéreuses. Cette niche, ce sont les vaisseaux sanguins. En fait les cellules souches cancéreuses sont très localisées autour des vaisseaux sanguins qui leur libèrent les nutriments dont elles ont besoin pour pouvoir survivre et se développer. Souvent dans le cancer, ce n'est pas la tumeur primitive qui tue les patients, mais ce sont les métastases. Des cellules cancéreuses s'échappent de la tumeur et vont circuler dans les vaisseaux sanguins, ce qu'on appelle les cellules tumorales circulantes. Elles vont ensuite atteindre différents organes comme le foie, le cerveau ou le poumon, et y établir une tumeur secondaire, développer des métastases.

La résistance au traitement

Quelle est l'importance de toutes ces recherches sur les traitements du cancer ? Si on tue les cellules souches cancéreuses, peut-être pourrait-on faire disparaître la tumeur ? Et quand on donne un traitement qui tue les cellules, peut-être les cellules souches cancéreuses vont-elles résister aux traitements anticancéreux et être responsables de la récurrence tumorale ?

Le professeur de Sauvage a découvert un médicament qui permet de faire fondre un carcinome basocellulaire : le *vismodégib*. Quand on traite les patients avec du *vismodégib*, la tumeur semble avoir complètement disparu. Le problème, c'est que le *vismodégib* altère un peu le goût. Dès lors, de nombreux patients arrêtent le traitement. Il y a alors souvent récurrence, ce qui veut dire qu'il existe des cellules qui ont résisté au traitement. C'est Adriana Sanchez qui a découvert quelles étaient ces cellules qui résistaient au traitement et elle a essayé de comprendre pourquoi. On a découvert que quand on administrait un autre médicament en même temps que le *vismodégib*, on pouvait éradiquer complètement ces cellules qui résistent au traitement.

L'année dernière, on a découvert qu'un médicament, le NP137, était capable d'empêcher la résistance à la chimiothérapie. On a montré ça à la fois chez la souris et dans des modèles pré-cliniques. Une équipe à Lyon poursuit toujours aujourd'hui des études cliniques qui combinent ce NP137 avec de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie pour les patients qui ont différents types de cancers.

L'année dernière, on a aussi découvert dans le laboratoire de Cédric Blanpain un gène qu'on appelle RhoJ, qui est responsable de la résistance aux traitements. Quand on enlève ce gène, la cellule tumorale devient tout à fait sensible à la chimiothérapie. Il semble donc bien que l'on pourrait conférer une sensibilité à la chimiothérapie à des cellules tumorales qui y seraient d'habitude résistantes.

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

Tout au long de sa présentation, Cédric Blanpain a insisté sur l'ensemble de l'équipe travaillant dans son laboratoire. C'est bien sûr lui qui conçoit les expériences et les interprète avec ses équipes, mais ce sont eux qui les réalisent sur le terrain et donc sans ce dévouement passionné de ses chercheurs, rien ne serait possible. Il y a des chercheurs doctorants, il y a des chercheurs post-doctorants ; il y a aussi une série de techniciens qui sont impliqués. Pour avoir une grande équipe d'une quarantaine de personnes comme c'est le cas, il faut avoir beaucoup de moyens financiers. Il faut trouver 40 fois entre 60 et 80000€ de salaire annuel, donc cela fait beaucoup d'argent. D'autant plus qu'il faut payer les réactifs utilisés. Or la Belgique n'est pas un pays avec des universités extrêmement riches. L'université, paie le salaire de deux ou trois personnes et c'est à peu près tout. Donc il faut en permanence trouver des moyens financiers : demandes de crédit au FNRS, à la région, à l'Europe. Et ce n'est pas encore suffisant. Il ne reste dès lors plus que la solution de faire appel à la générosité collective : Télévie, Fondation pour le cancer, Fondation ULB, etc. Et notre conférencier termine donc son exposé par un appel à notre générosité. Si vous désirez faire un don voici le compte bancaire :

Fondation ULB,

IBAN BE95 3630 4292 4358

(indiquez en communication « pour Cédric Blanpain »)

Il est également possible de faire un don en ligne via la page :

<https://fondationulb.be/fr/don>

Ces dons sont déductibles dès 40 euros.

* * * * *

Questions-réponses

- *Quelles sont les parts respectives dans vos recherches de l'intelligence artificielle et de l'empirisme ?* L'intelligence artificielle prend rapidement beaucoup de place dans la médecine. Mais jusqu'à présent, pour ma recherche, je n'y ai pas encore eu recours. Mais cela arrive progressivement, en particulier pour pouvoir analyser les données de

très grandes bases de données, où on séquence des milliers de gènes dans des milliers de cellules. J'ai maintenant dans mon laboratoire trois bio-informaticiens qui font des analyses statistiques poussées en utilisant l'intelligence artificielle. Mais c'est plutôt pour des projets en cours que des projets déjà publiés.

- *Quelle est la place des bisphosphonates dans vos recherches ?* Les bisphosphonates sont des molécules qu'on utilise pour traiter l'ostéoporose ou les métastases osseuses. Dans ma recherche, je ne m'y intéresse pas aujourd'hui mais cela peut bien sûr changer.
- *Quelle utilisation des cellules souches pour la maladie de Parkinson ?* Comme je vous l'ai dit, on peut partir de cellules souches pluripotentes. Parkinson est une maladie qui, en raison d'une baisse de la dopamine, détruit un certain type de neurones dans le cerveau. On peut effectivement pousser des cellules souches pluripotentes à devenir des cellules productrices de dopamine et les greffer dans le cerveau des patients. Donc oui, il y a des progrès qui se font. Est-ce que maintenant cela va être la panacée ? Il est trop tôt pour le dire, mais c'est prometteur.
- *Existe-t-il des collaborations interuniversitaires en Belgique ?* Oui, et cela permet de mutualiser les moyens, notamment financiers. Pour toute une partie de notre projet, on collabore avec des universités belges : la KUL, l'université de Gand et d'autres universités pour pouvoir mieux comprendre les communications cellulaires dans le cancer. Mais les subsides se raréfient, et on n'aura plus d'argent du tout dans trois ans pour faire des collaborations interuniversitaires en Belgique. Voilà, c'est très triste. Bien sûr, on collabore avec des gens sans qu'on ait de financement dédié à cet effet : avec l'université de Cambridge pour tout ce qui est développement mathématique, avec l'université de Dresde en Allemagne pour des analyses biophysiques, etc. Oui, les collaborations sont très importantes dans notre métier.
- *Qu'en est-il de la contribution des cellules souches de cordon ombilical ?* Pendant un certain temps, on avait beaucoup d'espoir que les cellules souches du centre du cordon ombilical puisse être utilisé à autre chose qu'à régénérer des cellules du sang. Il n'en est malheureusement rien. Les cellules du sang ne donnent que des cellules du sang, elles ne peuvent pas donner des cellules du cœur, des cellules du cerveau, etc... comme on l'avait cru à un moment. Donc le sang du cordon peut être utilisé pour traiter potentiellement des maladies du sang. Cela peut être intéressant dans le cas de leucémies et de lymphomes, où on donne des traitements très lourds pour tuer toutes les cellules du sang. Si on avait conservé le sang de cordon, on pourrait retransférer ces cellules souches du sang de cordon pour sauver des gens. Mais il y a quand même un bémol. On s'est rendu compte que quand on donnait des cellules d'un donneur par une greffe de moelle, il y avait un effet sur la leucémie du receveur. En d'autres termes, quand on réalise des greffes qu'on appelle allogéniques, donc de quelqu'un d'autre, elle a un double effet : un effet de sauver les cellules du sang, mais aussi un effet de tuer les cellules leucémiques résiduelles. Ce qu'on observe moins avec des greffes autologues. Mais oui, le cordon ombilical peut être quelque chose d'intéressant.
- *Est-il imaginable de stocker des cellules souches pour une utilisation ultérieure ?* C'est en théorie possible, mais faut-il vraiment les prendre aujourd'hui plutôt que quand on en a besoin ? C'est moins évident.
- *Nous avons vu qu'il y a des cellules cancéreuses qui circulent dans le sang. Est-il possible que lors d'une transfusion de sang, ces cellules cancéreuses donnent un cancer à la personne receveuse ?* La probabilité est vraiment très très faible ! Il est par contre plus plausible que des organes qu'on transplante puissent avoir des lésions cancéreuses qui se réveillent dix ou vingt ans plus tard. Mais cela reste extrêmement rare. Mais en médecine, il y a toujours une balance à faire entre risques et bénéfices.
- *Y a-t-il des aides européennes ?* Il y en a, mais peu. Il faudrait que les sommes octroyées par la Communauté Européenne soient destinées à la recherche plutôt qu'à d'autres choses.
- *Existe-t-il des cellules souches dans le cadre des maladies auto-immunes ?* Je pense que l'on peut dire que oui. Dans les maladies auto-immunes, certaines cellules impliquées dans la défense immunitaire, des globules blancs appelés lymphocytes,

vont s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme. Dans ces cellules immunitaires, il y a des cellules mémoire, appelées ainsi car elles se souviennent longtemps des pathogènes qui nous ont infectés. Le parallélisme entre cellules souches et cellules mémoire est assez fort pour qu'on puisse dire que oui, il existe quelque part des cellules souches auto-réactives qui s'attaquent contre nous-mêmes dans les cellules immunitaires.

- *Quel est l'impact de l'épigénétique dans les cellules souches ?* Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à une « couche » d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. La régulation épigénétique est essentielle dans la régulation des cellules souches. Dans le cancer, on s'est rendu compte ces dernières années qu'il y avait énormément de mutations qui touchaient des régulateurs épigénétiques. Sans doute au moins 20% des mutations dans le cancer touchent des régulateurs épigénétiques.
- *Comment un laboratoire comme le vôtre peut-il valoriser le fruit de ses recherches pour obtenir des moyens financiers ?* Il y a deux sous-questions. Le premier aspect est purement académique. Le fait d'avoir bien publié et d'avoir découvert des choses importantes va faciliter l'obtention d'un crédit suivant. Le second aspect est lui commercial. De temps en temps on découvre des choses qui peuvent avoir une valorisation commerciale. On dépose alors des brevets, J'ai déposé quelques brevets, mais je n'ai encore jamais eu de retour financier de ces brevets. On peut également créer une spin-off. Mais il faut convaincre des investisseurs d'avancer de l'argent. Et on essaie avec cet argent de développer un médicament. Mais ça coûte assez cher de développer des médicaments, donc on va devoir procéder maintenant à une nouvelle augmentation de capital et trouver de nouveaux investisseurs. Si tout marche comme je l'espère, ce médicament devrait être testé chez l'homme d'ici quatre ans.
- *Dans le cas d'un carcinome basocellulaire, est-ce que l'opération est plus efficace que le médicament ?* La plupart du temps, on peut détruire le carcinome basocellulaire en le brûlant avec de la neige carbonique, avec un laser ou l'enlever avec un coup de bistouri . C'est pour cela qu'il faut agir le plus vite possible. Clairement, tous les dermatologues et les médecins vont toujours privilégier le fait de l'enlever plutôt que de donner des médicaments qui risquent quand même de donner des effets secondaires. Quand on n'arrive pas à opérer ou qu'on laisse le problème un peu trop traîner, alors à ce moment-là, on donne le médicament. Donc ce n'est pas à la carte : on fait ça séquentiellement quand on ne peut pas opérer.
- *Dans quel délai espérez-vous l'arrivée sur le marché de médicaments qui amèneront des progrès importants ?* Il ne faut pas minimiser les résultats déjà obtenus. Les trente dernières années ont vu une explosion de médicaments, avec des progrès extrêmement importants. On croit souvent que rien qui ne se passe, mais ce n'est pas vrai. L'immunothérapie existe depuis moins de dix ans et a déjà sauvé des millions de vies. Les anticorps monoclonaux, qu'on utilise pour le cancer du sein, ont sauvé des centaines de milliers de femmes. Pour certaines leucémies, l'acide rétinoïque et l'arsenic combinés ont guéri des milliers de gens. C'est vrai qu'aujourd'hui on meurt encore du cancer trop souvent et qu'il y a encore beaucoup de progrès à faire pour que le cancer soit une maladie complètement sous contrôle, mais il ne faut pas minimiser les progrès colossaux qui se sont déjà produits récemment.
- *Qu'est-ce que la kératose actinique ?* La kératose actinique est la lésion précancéreuse la plus courante, qui se forme sur la peau endommagée par une exposition chronique aux rayons du soleil et/ou d'un bronzage artificiel. Mais il n'y a que 3 à 5% au maximum des kératoses actiniques qui évoluent vers un cancer de la peau. On peut traiter la kératose actinique grâce au laser ou à la cryothérapie.