

CELLULES SOUCHES

Surprise à la jonction
des épithéliums

Entre deux épithéliums, ces couches de cellules qui tapissent les organes creux et la surface du corps, on trouve des régions appelées zones de transition. Les cellules souches qui les composent ont des propriétés particulières : grâce à leur plasticité, ce sont les gardiennes de l'intégrité des épithéliums qui les entourent. Mais, hélas... elles sont peut-être impliquées dans le développement de cancers.

« Dans le monde de la recherche, peu de gens savent ce que sont les zones de transition », constate **Géraldine Guasch-Grangeon**, chercheuse au Centre de recherche en cancérologie de Marseille. Elle-même a appris leur existence assez tardivement, lors d'un post-doc effectué à l'université Rockefeller de New York. Pourtant, ces zones, situées entre deux épithéliums de types différents, sont importantes à plusieurs égards. D'un point de vue clinique, elles sont le lieu de développement de plusieurs maladies, dont certains cancers. Celui du col de l'utérus, par exemple, prend naissance dans la zone de transition située entre les épithéliums endocervical, qui tapisse le canal utérin, et exocervical, qui recouvre la cavité du vagin au niveau du col.

On trouve des zones de transition au niveau des yeux, de l'œsophage ou encore de la région ano-rectale. C'est à cette dernière que le groupe de recherche de **Géraldine Guasch-Grangeon** s'est intéressée. Les chercheurs ont montré que les cellules souches qui composent cette zone sont capables de se différencier en un type de cellule ou l'autre, selon qu'elles sont destinées à former l'un ou l'autre des épithéliums qui bordent cette région. « Nos épithéliums se renouvellent en permanence, rappelle

la chercheuse. Pour cela, ils disposent de leurs propres cellules souches. Mais si ces dernières viennent à manquer, les cellules souches de la zone de transition peuvent venir en renfort. Elles constituent une sorte de réservoir d'urgence, qui assure l'homéostasie – c'est-à-dire l'équilibre des tissus. »

Pour parvenir à ces observations, les chercheurs ont travaillé sur des souris, mais aussi sur des organoïdes : des structures in vitro en trois dimensions, réalisées avec des cellules souches et qui miment fidèlement les tissus étudiés. C'était la première fois qu'un organoïde de zone de transition était réalisé ! Sur ces modèles, les chercheurs ont caractérisé les cellules souches de la région ano-rectale une à une, grâce à des techniques de cellule unique¹. Puis, ils ont suivi leur évolution grâce à une méthode appelée traçage de lignée² (lineage tracing). Ainsi, ils ont découvert qu'en situation de stress,

le processus était perturbé. « En situation normale, les cellules souches de la zone de transition ano-rectale ne renouvellent que l'épithélium anal, rapporte **Géraldine Guasch-Grangeon**. Mais en cas de blessure, de lésion ou d'inflammation au niveau de l'épithélium rectal, on observe un changement de propriétés chez ces cellules souches. Elles vont alors renouveler le tissu pour le réparer. En quelque sorte, on peut dire qu'elles sont les gardiennes de l'intégrité des épithéliums. »

Reste à savoir si ce phénomène a un lien avec certaines pathologies, et notamment le développement des cancers. « Au niveau de ces zones, l'environnement qui se trouve sous les cellules épithéliales, le stroma, exprime des marqueurs anormaux – qui n'apparaissent habituellement qu'en cas de lésions. Notre hypothèse, c'est que la présence de ces marqueurs rend les cellules de la zone plus susceptibles au développement de tumeurs. » En outre, c'est bien un dérèglement de l'homéostasie qui se trouve à l'origine des cancers. Ceci pourrait expliquer pourquoi les cancers ano-rectaux se développent davantage au niveau de cette zone de transition, où ils sont particulièrement agressifs. C'est précisément ces hypothèses que les auteurs des travaux testent désormais. **Bruno Scala**

¹ **Technique de cellule unique.** Technique de séquençage haut débit qui permet de caractériser séparément toutes les cellules d'un échantillon

² **Traçage de lignée.** Technique de biologie cellulaire permettant de suivre le devenir d'une cellule et de sa lignée, grâce à un marquage fluorescent

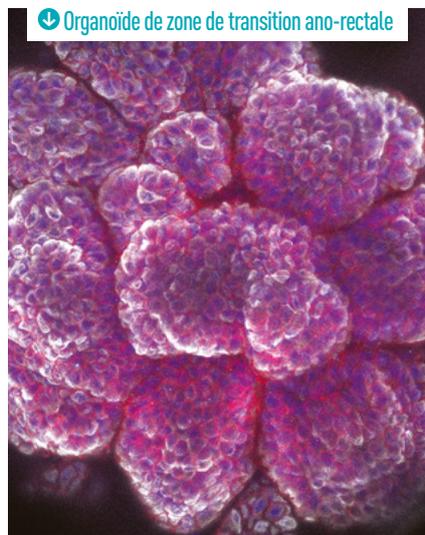
Géraldine Guasch-Grangeon : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université

L. Mitoyan et al. *Nat Commun.*, 12 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23034-x



Cellule dans l'épithélium pigmentaire de rétine de rat

© Inserm/Zhao Min



Organoïde de zone de transition ano-rectale

© Lucienne Mitoyan