

Laurent Degos
Christine Chomienne
Jean-Pierre Abita
Pierre Lehn
François Dautry

Une cellule maligne peut-elle devenir normale?

Le découplage des fonctions de différenciation et de reproduction qui caractérise la cellule cancéreuse peut-il être réversible? Laurent Degos a posé la question à quatre spécialistes et tire lui-même les conclusions de ce débat.

La transformation d'une cellule maligne en cellule normale se fait souvent en plusieurs étapes. La question centrale est de savoir si les cellules malignes sont capables de maturation sous certaines conditions d'environnement ou si le défaut est complet et ne peut pas être changé.

Mises dans un environnement provoquant une différenciation importante, des cellules malignes peuvent donner des tissus normaux : les cellules de tératocarcinome placées dans un embryon peuvent devenir des cellules nerveuses, musculaires ou autres; des cellules leucémiques injectées dans des embryons de souris au dixième jour de gestation peuvent fournir chez l'adulte des granulocytes normaux. La cellule maligne peut donc se différencier vers des cellules normales.

Des mutants thermosensibles d'un virus leucémogène (virus de Friend) peuvent changer de phénotype suivant la température à laquelle les cellules infectées par ce virus sont placées. Par simple différence de température une cellule paraît maligne ou normale. Des expériences similaires ont été faites avec des mutants thermosensibles du virus SV40. Ces conditions sont tout à fait artificielles et de telles mutations ne doivent pas exister dans la nature.

C'est pourquoi des lignées de cellules leucémiques en culture fournissent le moyen d'étudier l'induction de la différenciation. Normalement un programme synchrone de prolifération contrôlé par des facteurs de croissance et d'initiation de différenciation existe.

Les cellules leucémiques ont subi une séquence de changement génétique qui altère ce programme plus ou moins profondément.

Ainsi, les cellules leucémiques malignes peuvent récupérer une différenciation normale sous certaines conditions, et ceci est d'autant plus facile que les altérations étaient peu profondes.

Il existe maintenant de nombreux produits qui permettent de faire différencier des lignées de cellules leucémiques en culture : les phorbol di-esters, les télécidines, le DMSO, les rétinoïdes, le butyrate de sodium, les métabolites de la vitamine D, l'interféron, certains antimétabolites comme la cytosine arabinoside, et le méthotrexate, à très faible concentration.

Il existe parfois une spécificité de certains agents différenciants avec l'aspect de la cellule en culture (myéloblaste, promyélocyte, myélo-monoblaste, monoblaste). Cependant, lorsque la cellule apparaît très franchement indifférenciée, ou lorsqu'il s'agit de myéloblastes de malades, les agents inducteurs sont beaucoup moins efficaces. C'est pourquoi les combinaisons d'agents inducteurs peuvent être mis dans les cultures, et ces combinaisons sont tantôt synergiques, tantôt antagonistes. Grâce à ces combinaisons, certaines cellules très immatures peuvent encore se différencier.

Des essais thérapeutiques sont ainsi faits avec la cytosine arabinoside à faible dose, des dérivés des rétinoïdes, des dérivés de la vitamine D₃, l'interféron. Certains produits ne peuvent pas être utilisés car ils sont toxiques, et pourraient même par leur potentiel promoteur des tumeurs, aggraver la maladie in vivo (comme les phorbol di-esters, ou les télécidines). D'autres provoquent des inconvénients majeurs (comme le DMSO qui est rejeté par l'haleine et exhale une odeur insupportable d'ail). C'est pourquoi des essais ont été faits avec

RÉFÉRENCE

1. Sachs L. Constitutive uncoupling of the controls for growth and differentiation in myeloid leukemia and the development of cancer. *JNCI* 1980; 65 : 675-9.

la cytosine arabinoside à faible dose (leucémies aiguës myéloblastiques), les rétinoïdes (leucémies aiguës promyélocyaires), les dérivés de la vitamine D₃ (fibroses malignes), l'interféron (leucémies à tricholeucocytes), le butyrate.

Quelle pourrait en être l'action ? Ces produits agiraient-ils parce qu'ils modifient le promoteur, parce qu'ils agissent sur un activateur, ou, au contraire, sur un gène suppresseur ? Ont-ils une action contre les facteurs de croissance par compétition sur le récepteur (comme l'interaction entre les télécidines et le facteur de croissance épidermique) ? Peuvent-ils changer l'épissage des ARN messagers et donc former un produit non dangereux ?

Laurent Degos

Maître de conférences agrégé en hématologie clinique.

*Directeur de l'Unité de recherches d'immunogénétique de la transplantation humaine (Inserm U93).
Hôpital Saint-Louis, 2,
place du Dr-A.-Fournier,
75475 Paris Cedex 10.*

Les cultures de cellules leucémiques

La transformation d'une cellule normale en une cellule maligne implique une série de modifications, dont des modifications chromosomiques (mutationnelles ou épigénétiques). La cellule maligne, immortalisée grâce à un renouvellement autonome, se bloque à un stade précoce de différenciation, au cours duquel la cellule acquiert des spécificités propres à son expression phénotypique et à sa fonction. Le fait que certaines tumeurs et leucémies murines et humaines peuvent être amenées à se différencier, permet d'évoquer la possibilité que la cellule maligne n'a pas complètement perdu les gènes régulateurs de la

pousse et de la différenciation normale, et peut, dans certaines conditions, redevenir normale.

La reversion de la malignité a été obtenue par ségrégation chromosomique et par échanges chromosomiques après hybridation entre différents types cellulaires. Mais la reversion à un phénotype non malin a aussi été possible en l'absence d'échanges chromosomiques. En effet, la culture de progéniteurs de blastes en milieu semi-solide a montré que certaines cellules de colonies leucémiques pouvaient se différencier et garder les modifications chromosomiques de la leucémie aiguë initiale (ce marqueur devenant par la suite indispensable pour vérifier l'origine clonale leucémique des cellules différenciées de la descendance). Les modifications chromosomiques responsables de la transformation maligne impliqueraient donc des modifications au niveau de gènes autres que ceux responsables de l'induction de la différenciation.

Dans la cellule maligne, les gènes qui maintiennent l'équilibre entre prolifération et différenciation demeurent accessibles mais non fonctionnels. L'existence de lignées cellulaires immortelles de phénotype normal montre que les fonctions de prolifération et de différenciation sont génétiquement séparées. Ces gènes doivent néanmoins garder des liens puisqu'il est actuellement habituel d'observer une différenciation cellulaire concomitante à un arrêt de prolifération. La cellule normale ou maligne, sous l'action de facteurs exogènes, donne naissance à une famille de cellules complètement différenciées à potentiel mitotique faible, vouées à la destruction. L'arrêt de la prolifération est alors secondaire au processus de différenciation. Des études in vitro montrent cependant que la provocation d'un arrêt de prolifération des cellules malignes permet, en rétablissant l'équilibre normal prolifération/différenciation, de déclencher la différenciation cellulaire.

L'intérêt récent porté aux oncogènes cherche à identifier les gènes responsables de l'immortalisation et de la maturation anormale des cellules malignes. L'expression génétique

de certains oncogènes est augmentée dans les lignées malignes. Ce fait, associé aux découvertes liant les produits protéiques de certains de ces gènes à des récepteurs membranaires de facteurs de croissance, semble confirmer l'hypothèse de Sachs [1], à savoir que l'origine du processus malin pourrait être dû au passage d'un état induit à un état constitutif de l'expression des gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire. L'étude des cellules leucémiques après différenciation cellulaire, montre en outre que l'état différencié est associé à une diminution de l'amplification de ces oncogènes (c-myc, N-ras) dans les neuroblastomes et dans les lignées promyélocyaires humaines.

Le processus malin apparaît donc réversible in vitro avec l'apparition de cellules mures, fonctionnellement compétentes. Les agents induisant la différenciation de cellules malignes sont maintenant nombreux, mais leur mécanisme d'action peu connu. Il demeure en effet difficile à l'heure actuelle de déterminer si les modifications observées au cours du processus de différenciation sont liées à l'action de la drogue ou au processus de différenciation lui-même. Paradoxalement, beaucoup d'inducteurs de la différenciation sont des agents connus comme induisant des tumeurs (les phorbol di-esters) ou comme des cancérigènes ou mutagènes, dont la plupart des drogues antinéoplasiques (5-azacytidine, bromodeoxyuridine, méthotrexate, actinomycine D, cytosine arabinoside...). Peut-on en conclure que leur action en tant que cancérigène est applicable à leur effet différenciateur ?

On se souviendra néanmoins que l'analogue de base cytidine, la 5-azacytidine, entraîne une hypométhylation quand elle est incorporée au niveau de l'ADN et provoque ainsi l'expression de gènes de différenciation. Des lésions nucléiques, proches de celles responsables de traits cancérigènes ou mutationnels, peuvent être responsables de mutations ou de modifications de l'expression de gènes régulateurs de la prolifération et/ou de la différenciation cellulaire. D'autres agents,