

Miroir acoustique

Les ultrasons brûleront des tumeurs dans le cerveau.

Dans *L'affaire Tournesol*, le professeur excentrique invente une machine où un faisceau d'ultrasons détruit la matière. À l'École supérieure de physique et chimie industrielle de Paris, Jean-Louis Thomas et Mathias Fink ont mis au point une expérience qui permettra, dans un proche avenir, de concentrer des ultrasons grâce à un miroir acoustique à retournement temporel pour brûler les tumeurs dans le cerveau d'un malade.

Une source acoustique ponctuelle émet une onde sphérique dont l'intensité diminue avec le carré de la distance. En revanche, les ondes réfléchies par le miroir acoustique mis au point par les chercheurs se concentrent à leur point d'émission, de la même manière que si l'on projetait le film de la chute d'une pierre dans l'eau à l'envers, les vagues convergeraient vers le point d'impact du caillou dans l'eau, même si le milieu traversé est hétérogène.

Depuis 1987, M. Fink et son équipe construisent ces miroirs à renversement temporel, constitués de réseaux de transducteurs piézo-électriques, des cristaux qui, comme le quartz, transforment une contrainte mécanique (une pression acoustique, par exemple) en tension électrique et réciproquement.

Une onde, émise à partir d'une source acoustique plongée dans un milieu où la vitesse du son varie d'un endroit à l'autre, est déformée par le milieu, et se propage jusqu'au réseau de transducteurs. Ceux-ci enregistrent la forme de l'onde reçue et renvoient les mêmes signaux selon la séquence inverse de leur arrivée. L'onde converge alors vers la source qui lui a donné naissance, quelles que soient les hétérogénéités de vitesse du son du milieu de propagation.

En médecine, de nombreuses applications sont envisageables, en particulier pour détruire des parties

malades à l'intérieur du corps. On détruit les calculs rénaux, par exemple, en émettant directement un faisceau d'ultrasons sur les calculs. Malheureusement, les calculs se déplacent rapidement dans le corps lors de la respiration et la plupart des «tirs» manquent leur but. En utilisant un miroir à retournement temporel, M. Fink a construit un appareil permettant de traquer le calcul dans ses déplacements, afin de toucher au but à tous les coups.

Pour l'application au cerveau, on cherche à faire converger un faisceau d'ultrasons de grande puissance à travers le crâne pour la destruction des tumeurs cérébrales. Bien que, par imagerie médicale, la position de la tumeur puisse être localisée précisément, la focalisation d'une onde ultrasonore à travers le crâne est difficile : l'os du crâne, milieu poreux, a une vitesse du son très diffé-

rente de celle du cerveau et atténue fortement les ultrasons.

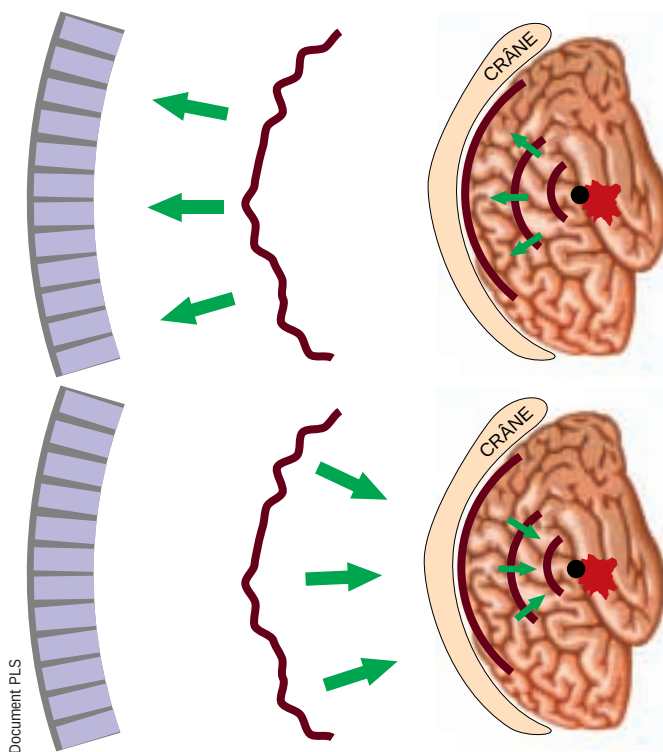
TRAVERSÉE DU CRÂNE DIFFICILE

Alors que l'hétérogénéité de vitesse du son est facilement compensée, l'atténuation des ondes est liée à un phénomène irréversible (la dissipation de l'énergie acoustique en chaleur) qui brise l'invariance par renversement du temps des ondes acoustiques et empêche donc la concentration des ondes à leur origine. Aussi, les physiciens ont mis au point une technique de focalisation qui ajoute à l'opération de retournement temporel une compensation de l'amplitude. Ainsi, l'amplitude des signaux qui doivent être renvoyés selon une chronologie inversée est corrigée pour compenser les effets de la dissipation lors de la propagation inverse.

L'expérience est réalisée à l'aide d'un réseau de 128 transducteurs piézo-électriques. Un transducteur isolé placé à l'intérieur d'une maquette de crâne jouait le rôle de la tumeur. Une onde émise par ce transducteur est rayonnée en direction du miroir. Après traversée du crâne et enregistrement par le réseau de transducteurs, on effectue les deux opérations, renversement du temps et

compensation des amplitudes. L'onde renvoyée par le miroir converge alors à travers le crâne vers la source avec une qualité de focalisation (tache focale de deux millimètres) comparable à celle que l'on aurait obtenue en l'absence de crâne. L'équipe de physiciens a aussi réussi à focaliser l'onde dans toute la zone située dans un rayon de deux centimètres autour de la source.

Un tel résultat ouvre des perspectives pour l'hyperthermie ultrasonore : on espère ainsi brûler à travers le crâne différentes zones préalablement repérées par imagerie médicale. Dans le cas d'une pathologie réelle, l'opération nécessiterait un acte chirurgical assez peu invasif (comme une biopsie) qui consiste à déposer au contact de la tumeur un marqueur acoustique (qui réfléchit bien les ondes acoustiques) de faible dimension. Après d'autres essais en laboratoire, cette technique sera utilisée lors d'essais cliniques dans le service de neurochirurgie de l'Hôpital du Val de Grâce. □



On implante un marqueur acoustique (disque noir) près d'une tumeur. Un miroir actif émet des ultrasons dans toutes les directions. Ces ondes sont réfléchies par le marqueur vers le miroir (en haut). L'onde est déformée par la traversée du crâne. Le miroir enregistre les caractéristiques de cette onde. Il peut ensuite émettre une onde de mêmes caractéristiques selon une chronologie inverse en augmentant la puissance (en bas), de sorte que l'onde se concentre à son point de départ et brûle la tumeur.

Les progrès dans la lutte contre le cancer

JOHN RENNIE • RICKI RUSTING

Si un remède unique du cancer n'est pas encore envisageable, les progrès des connaissances se traduisent par de meilleurs traitements, une meilleure prévention et un meilleur pronostic.

Le président Richard Nixon, deux jours avant Noël 1971, engageait les États-Unis dans une «guerre» contre le cancer. Pendant les 25 années qui se sont écoulées depuis, la bataille a été menée à travers toute la planète dans les laboratoires, dans les hôpitaux, dans nos propres maisons et dans nos corps.

Nous sommes submergés de rapports – en provenance du front de la recherche – sur les progrès scientifiques, faisant état de découvertes, élémentaires ici, plus importantes là, et de «véritables percées» médiatisées, mais dont les applications pratiques sont d'une frustrante rareté. Les mises en garde d'hier contre divers dangers cancérogènes sont aujourd'hui remplacées par de nouveaux conseils qui contredisent parfois les oukases antérieurs.

Dans les faits, qu'est-ce que les sciences médicales ont appris de plus sur le cancer au cours de ce dernier quart de siècle? De quelles armes réelles disposons-nous aujourd'hui pour combattre ce fléau, et que signifient ces multiples découvertes disparates pour un public inquiet? Le nombre de décès dus au cancer augmente toujours. Entre 1973 et 1992, la dernière année pour laquelle nous disposons de données complètes, le taux de mortalité dû au cancer a augmenté de 6,3 pour cent dans les pays industrialisés (ce taux est calculé en nombre de décès pour 100 000 personnes, et il est «ajusté en fonction de l'âge» – une correction qui tient compte des progrès contre les autres maladies et de l'augmentation de la longévité de la population). Les personnes défavori-

sées, les personnes âgées de plus de 65 ans sont particulièrement frappées ; dans ces deux groupes, le taux global de mortalité a augmenté d'environ 16 pour cent.

Les épidémiologistes prévoient que, cette année, aux États-Unis, près de 555 000 patients cancéreux mourront – une augmentation de 331 000 décès par rapport à 1970. Quelque 40 pour



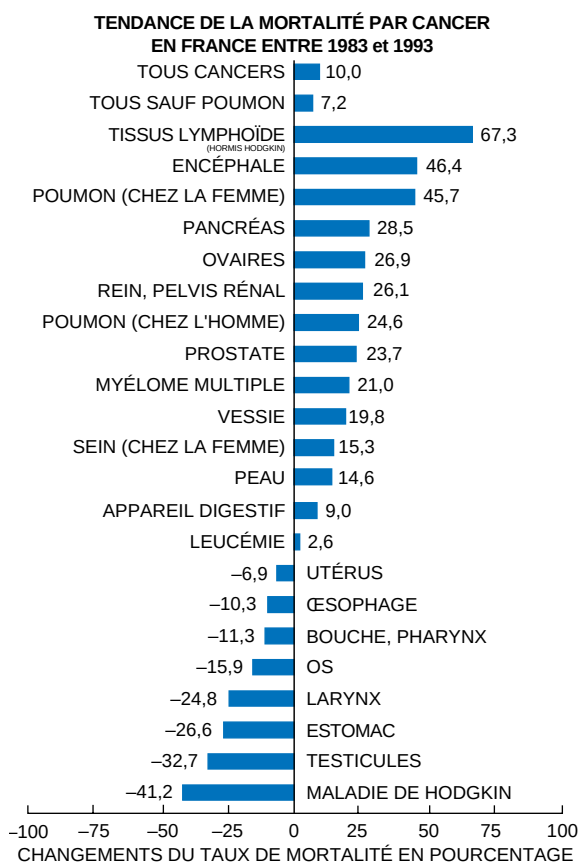
cent des Américains seront un jour touchés par la maladie, plus d'un sur cinq finira par en mourir ; les tendances sont essentiellement les mêmes pour la plupart des pays industrialisés. L'Organisation mondiale de la santé estime que le cancer tue environ six millions de personnes chaque année.

Ces sombres statistiques ne doivent pas masquer des succès exaltants, et non moins réels. Par exemple, une réduction marquée des décès dus à certains cancers, spécifiquement la maladie de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, le cancer des testicules, certains cancers des os et des muscles, et toutes sortes de tumeurs malignes affectant les enfants. Depuis 1960, le nombre de décès dus au cancer chez les enfants a chuté de 62 pour cent.

Le nombre de victimes des cancers les plus meurtriers a également commencé à baisser, du moins pour certaines catégories de la population. La mortalité due au cancer du poumon chez les hommes est stabilisée, un effet dû à la diminution du nombre des fumeurs au cours des dernières décennies. Le taux de mortalité du cancer du sein a chuté de plus de cinq pour cent entre 1989 et 1993. Cette diminution semble résulter d'une combinaison de moyens : détection précoce et amélioration des traitements. Enfin la mortalité des cancers du côlon et du rectum a chuté d'environ 17 pour cent entre 1973 et 1992, grâce à la détection précoce et aux modifications des stratégies de traitement.

En fait, l'analyse détaillée des données sur la mortalité (voir la figure sur cette page) incite à un optimisme prudent. Le nombre énorme des victimes du cancer du poumon masque les progrès généraux qui ont été faits. Si l'on excepte le cancer du poumon (une maladie que l'on peut essentiellement prévenir), le nombre des victimes de tous les autres types de cancers a diminué de 3,4 pour cent depuis 1973 – et de 13,3 pour cent chez les personnes de moins de 65 ans.

Comme le décrivent Samuel Hellman et Everett Vokes dans *Les progrès des traitements actuels contre le cancer* (page 86), ce succès est le fruit de nouvelles



techniques thérapeutiques, ainsi que d'une meilleure efficacité de leurs combinaisons et de la planification du traitement dans le temps. Parmi les avancées thérapeutiques, on compte notamment le recours plus fréquent à des interventions chirurgicales conservatrices (qui épargnent les organes) et la diminution des effets secondaires de la thérapie. Les aspects émotionnels liés au diagnostic d'un cancer et à son traitement reçoivent également une plus grande attention. En d'autres termes, un verdict de cancer n'est plus toujours attaché au même pronostic lugubre que par le passé.

Il y a certainement encore beaucoup à faire. Le potentiel de la prévention reste sous-exploité. Le tabagisme est responsable d'un pourcentage étonnant (30 pour cent) de cancers mortels, et un nombre égal de décès est lié au mode de vie, notamment aux habitudes alimentaires et au manque d'exercice : de façon lapidaire, la meilleure façon d'éviter le cancer est « de courir d'un buffet de salades à un autre ». Selon certaines estimations, un effort plus important du gouvernement, des autres autorités et des individus pour modifier les comportements à risque per-

mettrait d'épargner jusqu'à 200 000 vies chaque année, même si aucun nouveau traitement n'était découvert.

L'avalanche de découvertes sur la manière dont le cancer se développe et progresse est porteuse d'espoir. Ces connaissances, récoltées ces 20 dernières années, laissent entrevoir des thérapies nouvelles exploitant les caractéristiques des anomalies moléculaires des cellules cancéreuses.

Malheureusement, des enjeux politiques et économiques font obstacle à l'amélioration de la prévention et menacent la recherche centrée sur le problème de la prise en charge des malades. Le financement de la lutte contre le cancer, qui atteint aux États-Unis environ deux milliards de dollars pour 1996, est à peine maintenu par rapport à l'inflation, ces dix dernières années. Ces restrictions signifient qu'aujourd'hui des centaines de bonnes pistes ne peuvent être suivies, du fait du manque de crédits. L'ensemble du financement consenti chaque année par le gouvernement américain pour la recherche contre les deux cancers majeurs diagnostiqués aux États-Unis chez l'homme (cancers de la prostate et du poumon) est inférieur au prix de trois nouveaux avions de combat.

Selon les scientifiques, la volonté de maîtrise des coûts risque fort de freiner encore les progrès. Les compagnies d'assurances rechignent de plus en plus à prendre en charge le coût des soins prodigués dans le cadre des essais cliniques, qui sont pourtant la seule façon de tester la valeur des nouvelles options thérapeutiques.

Pour la majorité des individus, cependant, les questions brûlantes ne sont pas d'ordre statistique ni politique, mais personnel et médical. Quelles sont les dernières découvertes sur les mécanismes de développement des cancers ? Comment leur évolution conduit-elle à la mort ? Quelles sont les théories avérées concernant la prévention, la détection et le traitement du cancer ? Quelles sont les découvertes les plus prometteuses pour prolonger et sauver des vies ? Les réponses

à ces questions sont données dans les pages qui suivent.

Dans leur ensemble, ces articles nous laissent entrevoir un futur où les médecins pourront, à partir d'une simple goutte de sang ou d'urine, déterminer si une personne présente des risques de cancer, ou si elle porte une tumeur microscopique, encore indétectée. Pour les personnes à risque, diverses stratégies de prévention seront disponibles – depuis des changements de comportement jusqu'à une médication prophylactique. Pour ceux qui ont déjà un cancer, l'analyse des gènes de la tumeur révélera sa malignité. Elle permettra de savoir si un traitement lourd est nécessaire et dira quelles sont les meilleures stratégies thérapeutiques. En adaptant les démarches de prévention et de traitement aux caractéristiques de la maladie, les médecins rendront le cancer moins meurtrier et beaucoup moins effrayant. Ce sont des étapes que nous sommes capables de franchir, pas des promesses que nous sommes incapables de tenir.

Certains chercheurs travaillant vers ces objectifs commencent à considérer le cancer comme une maladie susceptible d'être maîtrisée, même quand elle est incurable. Éradiquer chaque cellule menaçante du corps d'un patient cancéreux est un objectif difficile – et, dans nombre de cas, cela peut ne pas être possible ou nécessaire. Après tout, des millions de personnes vivent en dépit de maladies chroniques comme le diabète ou l'asthme. La capacité d'aider des patients actuellement incurables à mieux profiter de quelques années sans souffrances est une réussite significative. Nous ne maîtrisons pas le cancer, mais les outils de la médecine ne sont pas inefficaces.

Bien entendu, le but ultime reste inchangé. Robert Weinberg remarque : « Nous ne devons pas perdre de vue l'objectif final – qui est de tuer la tumeur. » La recherche médicale ne renonce pas à guérir le cancer. En attendant, il est réconfortant de savoir que dans cette guerre, même si la victoire finale n'est pas en vue, des stratégies de combat existent.

John RENNIE et Ricki RUSTING sont les éditeurs de *Scientific American*.

L'orientation de la recherche sur le cancer

JEAN-PAUL THIERY

Les protocoles des essais pourraient être réexaminés.

Tristes malversations : les errements de l'ARC pénaliseront immédiatement la recherche et les chercheurs ; à plus long terme, les patients. L'argent est rare : qui ne comprend la méfiance des donateurs ?

Aussi la réflexion sur l'optimisation des recherches est une nécessité pressante, et l'équilibre entre la recherche fondamentale et la recherche clinique peut être reconsidéré.

Le premier pas de la recherche d'un principe actif est le choix d'une cible : c'est l'objet de la recherche fondamentale. Cette cible peut-être les gènes associés à la formation des tumeurs ou les tumeurs elles-mêmes, à divers stades.

Les efficacités des actions contre ces cibles sont étudiées par les chercheurs et exposées dans les publications. Les laboratoires pharmaceutiques s'inspirent de ces travaux et valident l'intérêt des cibles en criblant, par des méthodes automatisées, des dizaines de milliers de molécules. Cette recherche, qui passe par des essais *in vitro* et sur des animaux, prend cinq à six ans avant que ne commencent les essais cliniques en phase 1 sur l'homme. Au cours de cette première phase, on mesure l'absence immédiate d'effet nocif du médicament (en dehors de son effet curatif principal). La phase 2 est destinée à l'observation des effets curatifs, mais, dans le cas du cancer, où l'on estime les effets bénéfiques à cinq ans, la confirmation des résultats est longue. La phase 3 décide des protocoles d'administration, en comparaison avec les traitements connus.

Ce protocole, long et coûteux, pose des problèmes éthiques ; si le médicament semble efficace, les longues précautions et les comparaisons économiques de plusieurs principes actifs, imposées par les règles actuelles sont

pénalisantes pour les malades qui souhaitent bénéficier au plus vite des bénéfices de nouveaux traitements. Des accélérations existent, mais ne peuvent être la règle : le protocole des trois phases n'est pas aisément amendable.

Le déploiement des recherches a été fructueux, mais la prolifération des nouvelles cibles gonfle les investissements nécessaires, et les industriels ne peuvent suivre toutes les voies tracées.

D'autant que les protocoles sont lourds et que les cliniciens n'ont peut-être pas la marge de manœuvre nécessaire à une bonne gestion de la recherche cancérologique. Les vérifications des activités dans les différentes phases sont stéréotypées, et la genèse de l'idée qui a amené le choix du principe actif est souvent trop lointaine pour que le clinicien puisse pleinement participer, par des observations parallèles, à des modifications du produit. Les travaux cliniques sont devenus par trop routiniers et standardisés. D'autre part, ces essais sont lourds, et le personnel hospitalier est pénalisé par une charge supplémentaire, parfois insupportable.

Si le système conventionnel des essais cliniques est satisfaisant en cardiologie, par exemple, il ne l'est plus en cancérologie. Les recherches sur le cancer devraient être plus ciblées en fonction des résultats de la recherche fondamentale et porter sur des idées nouvelles. Biologistes et cliniciens pourraient examiner ces idées et choisir des options concertées. L'une d'entre elles pourrait être les traitements de la tumeur par des inhibiteurs de la néovascularisation ou par des inhibiteurs des enzymes impliquées dans la capacité invasive des cellules tumorales. Le défi résultant du tarissement des ressources peut être regardé en face.

L'apparition des cancers

ROBERT WEINBERG

On découvre enfin les phénomènes moléculaires qui concourent à la formation des cancers. Les découvertes fondamentales devraient aboutir à de nouveaux traitements.

On commence à comprendre comment naît un cancer. Au cours des 20 dernières années, les biologistes ont identifié plusieurs mécanismes moléculaires fondamentaux de formation des tumeurs. Ces progrès ne seront pas remis en cause : ce sont des bases saines sur lesquelles on peut fonder de nouvelles approches thérapeutiques. On ignore quand apparaîtront ces traitements qui corrigeront les anomalies moléculaires des cellules cancéreuses ; on sait seulement que l'application clinique des découvertes fondamentales est généralement longue et coûteuse.

On désigne par «cancer» plus d'une centaine de maladies, la quasi-totalité des tissus de l'organisme pouvant être atteints (pour certains, plusieurs types de cancers sont possibles). Chaque cancer présente des caractéristiques qui lui sont propres, mais les mécanismes qui engendrent ces tumeurs sont communs. Dans cet article, nous utiliserons le terme générique de «cancer» pour désigner l'ensemble des différentes formes, et nous considérerons des cancers particuliers

pour illustrer les mécanismes communs.

Les trente mille milliards de cellules d'un organisme sain forment une communauté complexe, où chaque groupe de cellules règle la prolifération des autres. Les cellules normales ne se divisent que sur ordre des cellules environnantes. Cette collaboration incessante garantit, à chaque tissu, une taille et une architecture adaptées aux besoins de l'organisme.

Au contraire, les cellules cancéreuses échappent au contrôle des autres cellules : elles ignorent les signaux qui limitent la prolifération et n'obéissent qu'à leur propre programme de réplication. De surcroît, elles ont une propriété encore plus menaçante : elles s'échappent de leur site d'origine et migrent vers d'autres tissus. Les tumeurs issues de telles cellules malignes sont de plus en plus agres-

sives, et elles deviennent mortelles quand elles se développent dans les organes indispensables à la survie, dont elles bloquent le fonctionnement.

Tout cela n'est pas nouveau, mais les mécanismes fondamentaux qui régissent le développement du cancer restaient inconnus ; ils ont été découverts au cours des 20 dernières années. Aujourd'hui, on sait que toutes les cellules d'une tumeur sont issues d'une unique cellule, dont la division est devenue anormale, bien avant que la tumeur ne soit détectée (généralement plusieurs dizaines d'années). En outre, la transformation maligne de la cellule responsable de la tumeur survient en raison de l'accumulation de mutations dans certains de ses gènes. Ces gènes sont la clé des mécanismes responsables du cancer humain.

Les gènes sont portés par les molécules d'ADN qui constituent les chro-

Une tumeur se développe par étapes

La formation d'une tumeur maligne, dans un tissu épithélial, est schématisée ci-dessous. Les cancers épithéliaux, nommés carcinomes, sont les plus fréquents. On a considéré ici que quatre gènes étaient mutés, mais le nombre des gènes qui participent aux tumeurs, dans la réalité, varie.

CELLULE GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉE

HYPERPLASIE

DYSPLASIE

1 Le développement tumoral commence quand une cellule (*en orange*) d'une population normale (*en beige*), subit une mutation génétique qui déclenche sa prolifération, tandis qu'elle ne devrait pas se diviser.

2 La cellule modifiée et ses cellules filles gardent un aspect normal, mais se reproduisent trop vite : c'est la phase d'hyperplasie. Quelques années plus tard, une de ces cellules sur un million (*en rose*) subit une nouvelle mutation qui endommage davantage le système de régulation de la croissance.

3 La descendance de cette cellule prolifère anormalement ; les cellules filles (*en rose*) ont une taille et une orientation anormales : c'est la phase de dysplasie. Puis, une fois de plus, après quelque temps, une nouvelle mutation perturbe le comportement cellulaire (*en violet*).

mosomes, dans le noyau cellulaire. L'expression d'un gène s'effectue en deux temps : d'abord la cellule crée une molécule d'ARN messager à partir de la séquence d'ADN qui correspond au gène, puis elle utilise les informations de l'ARN messager pour assembler des acides aminés et synthétiser ainsi la protéine codée par le gène. Une mutation d'un gène, c'est-à-dire une modification de sa séquence, risque de modifier la quantité ou l'activité de la protéine produite.

Deux classes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Normalement ils coordonnent l'ensemble des réactions biochimiques du cycle cellulaire, c'est-à-dire du développement et de la division des cellules : les proto-oncogènes stimulent la croissance, tandis que les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations de ces deux classes de gènes sont responsables de la prolifération cellulaire incontrôlée à l'origine des cancers.

Les proto-oncogènes mutés deviennent parfois des oncogènes qui favorisent une multiplication excessive des cellules : ils produisent soit une quantité excessive de leur protéine, laquelle stimule la croissance, soit une quantité normale d'une forme hyperactive de cette protéine. Inversement, les gènes suppresseurs de tumeurs contribuent à l'apparition du cancer quand ils sont inactivés par des mutations : normalement ils produisent une protéine qui

inhibe la division cellulaire, mais quand cette protéine n'est pas produite ou n'est pas fonctionnelle, la cellule prolifère sans restriction.

Les tumeurs apparaissent quand plus d'une demi-douzaine de gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire sont mutés. Des anomalies d'autres classes de gènes participeraient également à l'apparition de la malignité, en conférant un caractère invasif aux cellules tumorales ; capables de migrer, elles envahissent alors tout l'organisme et fondent des métastases à distance de la tumeur initiale.

La perturbation des systèmes de signalisation

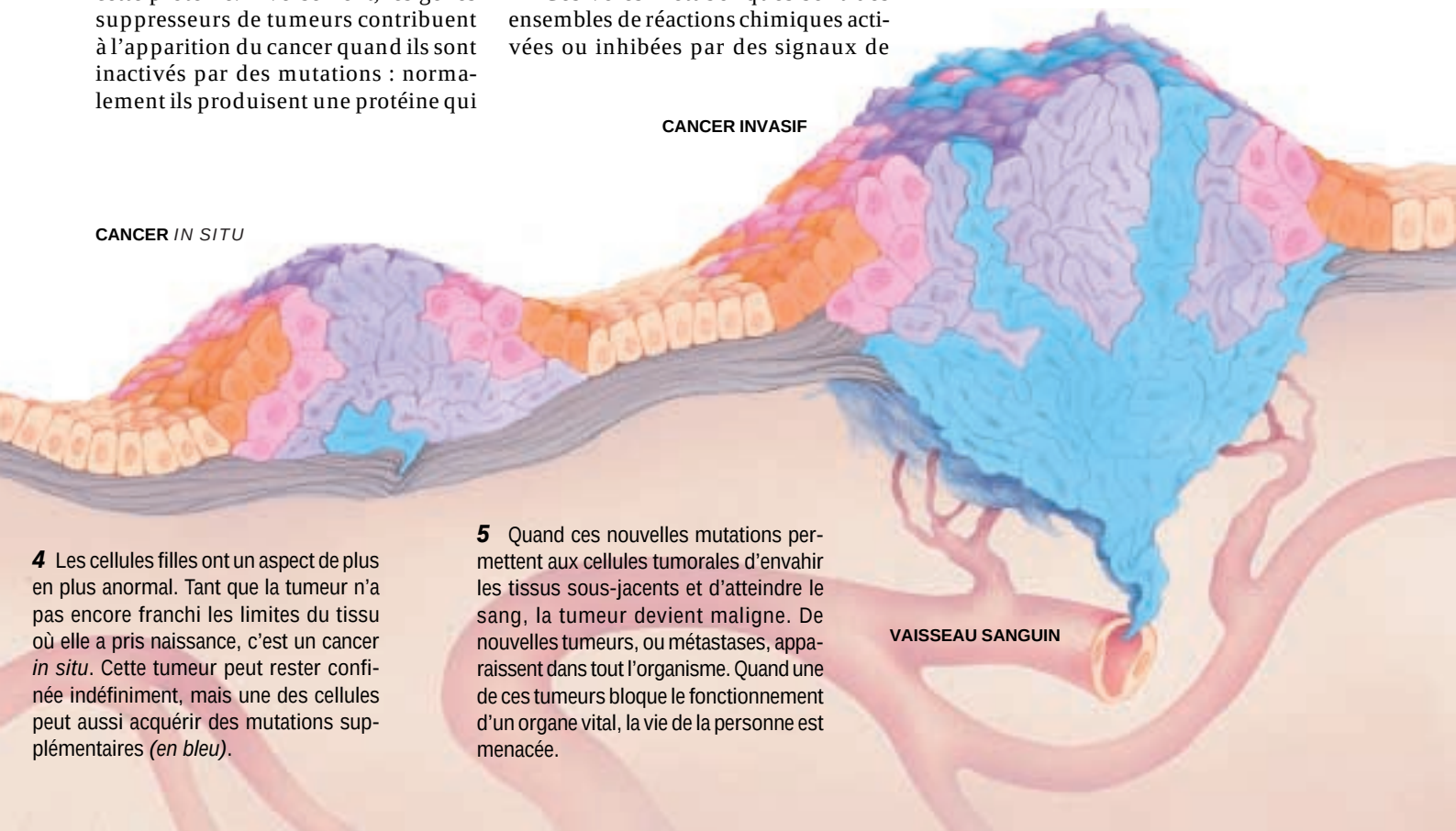
On a déterminé la fonction des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs en étudiant celle de leurs formes normales. De longues recherches ont élucidé les fonctions normales de ces gènes.

De nombreux proto-oncogènes codent des protéines relais qui transmettent à l'intérieur de la cellule les signaux externes stimulant sa croissance. La croissance d'une cellule est perturbée lorsqu'une mutation d'un proto-oncogène active sans interruption une voie métabolique de la croissance, qui devrait être au repos.

Ces voies métaboliques sont des ensembles de réactions chimiques activées ou inhibées par des signaux de

stimulation de la croissance transmis par d'autres cellules. La signalisation intercellulaire commence souvent par la libération de facteurs de croissance qui diffusent dans le milieu intercellulaire et se lient à des récepteurs spécifiques, à la surface de cellules voisines. Les récepteurs sont des molécules qui jouent le rôle d'antennes ancrées dans la membrane externe des cellules cibles ; ils ont une extrémité dans l'espace extracellulaire et l'autre dans le milieu intracellulaire, nommé le cytoplasme. Lorsqu'un facteur stimulateur de croissance se lie à un récepteur, ce dernier transmet un signal de prolifération relayé par des protéines du cytoplasme, qui transmettent des signaux stimulateurs jusqu'au cœur de la cellule, le noyau. Dans le noyau, les protéines nommées facteurs de transcription activent enfin divers gènes qui déclenchent le cycle de la croissance cellulaire.

Certains oncogènes déclenchent une surproduction de facteurs de croissance. Par exemple, les sarcomes et les gliomes (respectivement des cancers du tissu conjonctif et d'autres cellules cérébrales, notamment les astrocytes) libèrent des quantités excessives de facteurs de croissance des plaquettes sanguines. D'autres cancers sécrètent trop du facteur de croissance



4 Les cellules filles ont un aspect de plus en plus anormal. Tant que la tumeur n'a pas encore franchi les limites du tissu où elle a pris naissance, c'est un cancer *in situ*. Cette tumeur peut rester confinée indéfiniment, mais une des cellules peut aussi acquérir des mutations supplémentaires (en bleu).

5 Quand ces nouvelles mutations permettent aux cellules tumorales d'envahir les tissus sous-jacents et d'atteindre le sang, la tumeur devient maligne. De nouvelles tumeurs, ou métastases, apparaissent dans tout l'organisme. Quand une de ces tumeurs bloque le fonctionnement d'un organe vital, la vie de la personne est menacée.

nommé TGF- α . Ces facteurs agissent sur les cellules environnantes, mais peuvent aussi déclencher la prolifération des cellules qui les ont produits.

Les gènes codant les récepteurs peuvent aussi être des oncogènes : les récepteurs anormaux codés par ces derniers émettent des signaux de prolifération dans le cytoplasme de la cellule, même en l'absence de facteurs de croissance. Par exemple, les cellules de cancer du sein portent parfois des molécules réceptrices Erb-B2 qui se comportent ainsi.

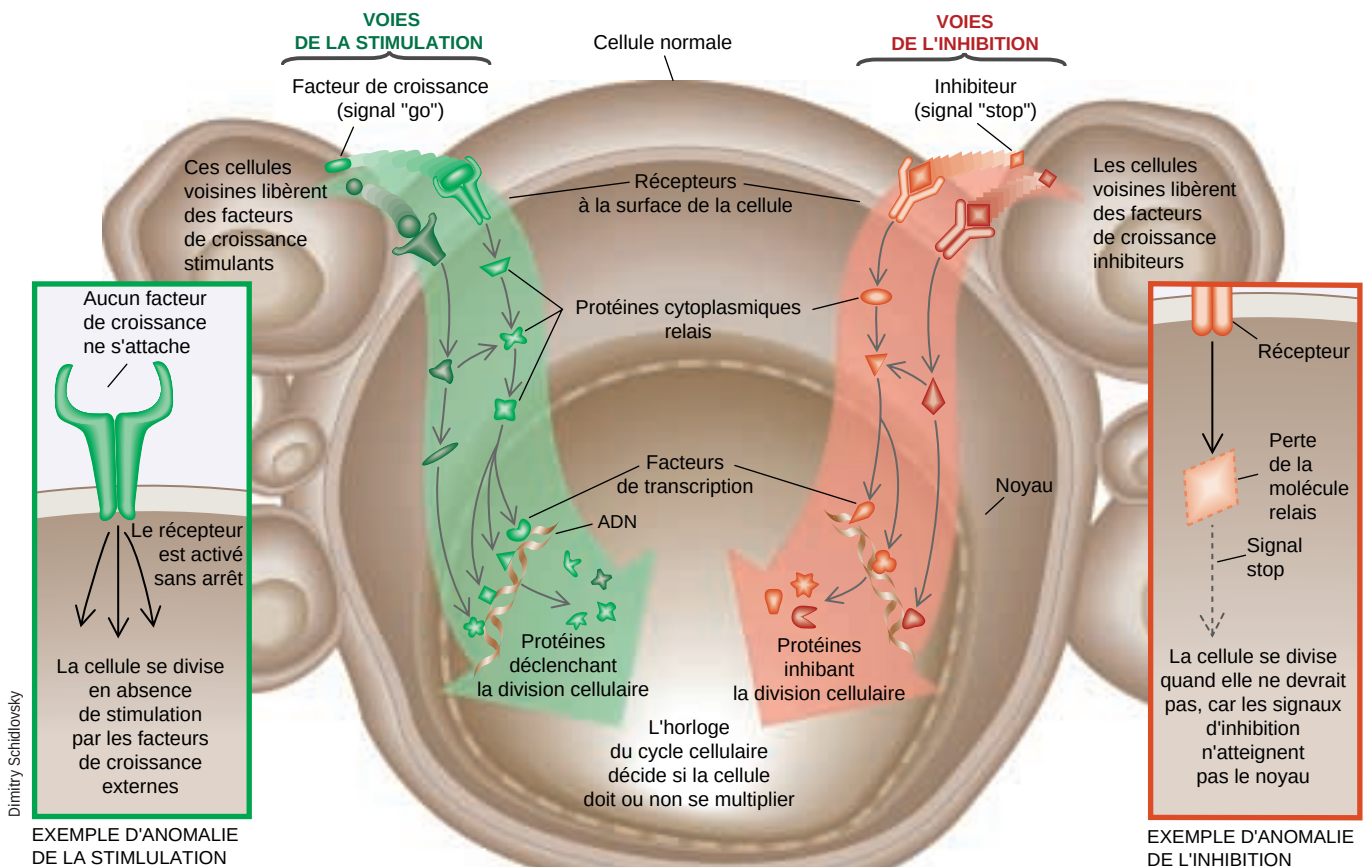
D'autres oncogènes, encore, perturbent la cascade des signaux cytoplasmiques. Ainsi les protéines codées par des gènes *ras* normaux transmettent des signaux de stimulation, des récepteurs des facteurs de croissance jusqu'à d'autres protéines qui agissent en aval. Toutefois, les protéines codées

par des gènes *ras* mutés sont continuellement actives, même en l'absence de signaux émis par les récepteurs des facteurs de croissance. Des protéines Ras hyperactives sont présentes dans une tumeur humaine sur quatre, par exemple dans les carcinomes du côlon, du pancréas et du poumon (les carcinomes sont les cancers les plus fréquents ; ils naissent dans les tissus épithéliaux, qui recouvrent les cavités de l'organisme et composent la couche externe de la peau).

D'autres oncogènes, notamment ceux de la famille *myc*, perturbent l'activité des facteurs de transcription, dans le noyau. Normalement, les cellules produisent des facteurs de transcription Myc après avoir été stimulés par des facteurs de croissance qui arrivent à la surface de la cellule. Une fois synthétisées, les protéines Myc

activent des gènes de la croissance cellulaire. Pourtant, dans de nombreux types de cancers, tels ceux des tissus hématopoïétiques (qui fabriquent les cellules sanguines), les concentrations en protéine Myc sont très élevées, même en l'absence de facteurs de croissance.

La découverte de ces voies de signalisation entre la surface cellulaire et le noyau devrait avoir des conséquences thérapeutiques. Ainsi, plusieurs laboratoires pharmaceutiques tentent d'élaborer des médicaments qui inhiberaient la stimulation ininterrompue, entretenue par les récepteurs des facteurs de croissance. D'autres recherchent des composés qui bloqueraient la synthèse des protéines Ras anormales. On dispose déjà de substances qui bloquent la signalisation excessive dans des cellules cancéreuses en culture, mais on ignore quel serait leur action sur la



1. DES GROUPES DE PROTÉINES transmettent des messages qui modulent la croissance, de la surface des cellules jusqu'à leur noyau. Un dispositif moléculaire, nommé horloge du cycle cellulaire, traite les différents messages et décide si la cellule doit ou non se diviser. Les cellules cancéreuses prolifèrent, parce que les mutations génétiques activent les voies de stimulation (*en vert*), qui émettent alors trop de signaux de division, ou parce que les voies d'inhibition (*en rouge*) cessent d'émettre des signaux

d'arrêt de la division. Une voie de stimulation devient hyperactive quand un composant ayant subi une mutation, par exemple le récepteur d'un facteur de croissance (*le cartouche de gauche*), émet des messages de stimulation autonomes, sans attendre les ordres émis en amont. Inversement, les voies inhibitrices sont inactivées quand un constituant, tel un relais cytoplasmique (*le cartouche de droite*), est éliminé, interrompant la chaîne de signalisation inhibitrice.

croissance de tumeurs chez l'animal ou chez l'homme.

Des suppresseurs inactivés

Pour qu'une cellule devienne maligne, il ne suffit pas que la machinerie qui déclenche sa croissance soit hyperactivée. Elle doit aussi échapper aux signaux qui freinent la croissance, émis par les cellules voisines normales. Ces messages d'inhibition sont normalement transmis au noyau – tout comme les signaux stimulateurs –, par l'intermédiaire d'une chaîne de réactions biochimiques. Dans les cellules cancéreuses, les puissants signaux inhibiteurs qui arrivent à la surface sont sans effet, parce que des composants de cette machinerie inhibitrice, codés par des gènes suppresseurs de tumeurs, sont absents ou inactifs dans de nombreux types de cellules cancéreuses.

Ainsi le facteur de croissance TGF- β , bloque la croissance de divers types de cellules normales, mais certaines cellules du cancer du côlon deviennent insensibles au TGF- β par inactivation d'un gène qui code un des récepteurs de ce facteur. Dans certains cancers du pancréas, par exemple, le gène *DPC4* est inactivé : la protéine codée par ce gène intervient en aval du récepteur du facteur de croissance. Plusieurs cancers sont caractérisés par l'absence de la protéine p15, dont la synthèse est normalement activée par le TGF- β et dont la fonction normale est l'interruption de la division cellulaire.

Les protéines codées par les gènes suppresseurs de tumeurs ont d'autres façons d'inhiber la prolifération cellulaire. Certaines bloquent les signaux par l'intermédiaire de circuits stimulateurs de croissance. L'une de ces protéines, présente dans le cytoplasme, est produite par le gène *NF-1*. Elle inhibe la protéine Ras avant que cette dernière n'émette ses instructions de croissance. Dans les cellules dépourvues de protéines NF-1, les protéines Ras agissent sans entrave : elles déclenchent une prolifération incontrôlée.

Quand on réintroduit un gène suppresseur de tumeurs dans des cellules cancéreuses qui en sont dépourvues, on observe, *in vitro*, le retour à un comportement cellulaire partiellement normal. Pourrait-on vaincre le cancer, en introduisant, dans les cellules cancéreuses, des gènes suppres-

Certains gènes associés au cancer chez l'homme

Des gènes nommés proto-oncogènes codent des protéines qui stimulent la division cellulaire ; certaines formes mutées de ces gènes, les oncogènes, codent des formes hyperactives des protéines de stimulation, entraînant la prolifération excessive des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent des protéines qui inhibent la division cellulaire. Des mutations peuvent inactiver ces protéines, et priver les cellules des freins qui limitent la prolifération.

ONCOGÈNES

Gènes codant des facteurs de croissance ou leurs récepteurs

<i>PDGF</i>	Code le facteur de croissance des plaquettes associé au gliome (un cancer du cerveau).
<i>erb-B</i>	Code le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme. Associé au glioblastome (un cancer du cerveau) et au cancer du sein.
<i>erb-B2</i>	Également nommé <i>HER-2</i> ou <i>neu</i> . Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer du sein, des glandes salivaires et de l'ovaire.
<i>RET</i>	Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer de la thyroïde.

Gènes codant des relais cytoplasmiques dans les voies de stimulation

<i>Ki-ras</i>	Associé au cancer du poumon, de l'ovaire, du côlon et du pancréas.
<i>N-ras</i>	Associé aux leucémies.

Gènes codant des facteurs de transcription qui activent les gènes favorisant la croissance

<i>c-myc</i>	Associé aux leucémies et au cancer du sein, de l'estomac et du poumon.
<i>N-myc</i>	Associé au neuroblastome (un cancer des cellules nerveuses) et au glioblastome.
<i>L-myc</i>	Associé au cancer du poumon.

Gènes codant d'autres molécules

<i>Bcl-2</i>	Code une protéine qui, normalement, bloque le suicide cellulaire. Associé aux lymphomes des lymphocytes B.
<i>Bcl-1</i>	Également nommé <i>PRAD1</i> . Code la cycline D1, un activateur de l'horloge du cycle cellulaire. Associé au cancer du sein, de la tête et du cou.
<i>MDM2</i>	Code un antagoniste de la protéine produite par le gène suppresseur de tumeurs <i>p53</i> . Associé aux sarcomes (des cancers du tissu conjonctif) et à d'autres cancers.

GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEURS

Gènes codant des protéines du cytoplasme

<i>APC</i>	Associé au cancer du côlon et de l'estomac.
<i>DPC4</i>	Code une molécule qui sert de relais dans une voie de signalisation inhibant la division cellulaire. Associé au cancer du pancréas.
<i>NF-1</i>	Code une protéine qui inhibe une protéine stimulante (Ras). Associé au neurofibrome, au phéochromocytome (des cancers du système nerveux périphérique) et à la leucémie myéloïde.
<i>NF-2</i>	Associé au méningiome et à l'épendymome (des cancers du cerveau), ainsi qu'au schwannome (qui atteint les gaines des nerfs périphériques).

Gènes codant des protéines du noyau

<i>MTS1</i>	Code la protéine p16, un frein de l'horloge du cycle cellulaire. Associé à divers cancers.
<i>RB</i>	Code la protéine RB, un frein essentiel du cycle cellulaire. Associé au rétinoblastome et au cancer des os et de la vessie, ainsi qu'au cancer du poumon à petites cellules et au cancer du sein.
<i>p53</i>	Code la protéine p53, qui peut interrompre la division cellulaire et déclencher le suicide des cellules anormales. Associé à divers cancers.
<i>WT1</i>	Associé à la tumeur de Wilms du rein.

Gènes codant d'autres protéines

<i>BRCA-1</i>	Associé au cancer du sein et de l'ovaire.
<i>BRCA-2</i>	Associé au cancer du sein.
<i>VHL</i>	Associé au cancer des cellules rénales.

seurs de tumeurs qui ont été perdus lors de la cancérisation? Bien que le principe de ce traitement soit séduisant, la thérapie génique pose encore plusieurs problèmes. Ainsi, on ne parvient pas à introduire les gènes thérapeutiques dans une proportion suffisante de cellules, au sein d'une tumeur. Tant que cet obstacle ne sera

pas levé, la thérapie génique restera un objectif lointain.

L'horloge du cycle cellulaire

Au cours des cinq dernières années, les biologistes ont identifié les cibles des signaux activateurs et inhibiteurs :

ils convergent tous dans le noyau de la cellule, vers ce que l'on nomme souvent l'horloge du cycle cellulaire. Cette horloge, qui est le directeur exécutif de la cellule, semble dérégulée dans presque tous les types de cancers. Dans la cellule normale, l'horloge traite tous les signaux régulateurs de la croissance reçus par la cellule, et décide si la cel-

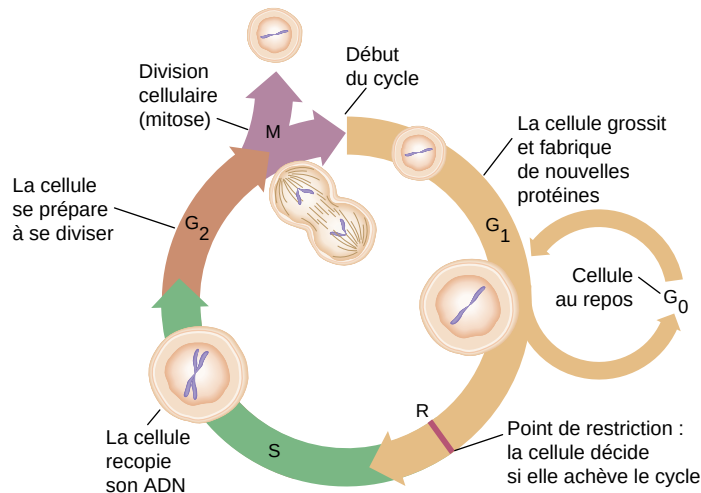
L'horloge du cycle cellulaire et le cancer

La plupart des cancers humains, sinon tous, se développent à la fois parce que les voies de signalisation dans les cellules sont perturbées, et parce que l'horloge du cycle cellulaire se dérègle. Cette horloge, composée d'un assemblage de protéines qui interagissent dans le noyau, exécutent normalement les messages transmis par les voies de stimulation et d'inhibition ; quand les messages de stimulation l'emportent, l'horloge fait progresser la cellule dans son cycle de croissance et de division. Les quatre étapes du cycle cellulaire (a) sont commandées par une élévation de la concentration en

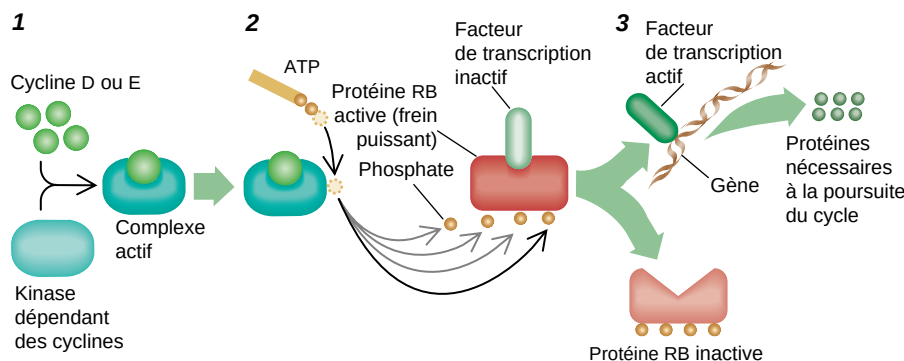
quatre protéines, nommées cyclines : d'abord la cycline D, puis les cyclines E, A et B.

La fin de l'étape G1 est cruciale : c'est le moment où la cellule décide d'achever ou non le cycle cellulaire. Quand une cellule dépasse ce stade (le «point de restriction» R) et entre dans la phase S, un commutateur «moléculaire» doit passer de la position «fermé» à la position «ouvert». Ce commutateur fonctionne de la façon suivante (b) : à mesure que les concentrations en cycline D, puis en cycline E, augmentent, ces protéines s'associent à des enzymes, les kinases

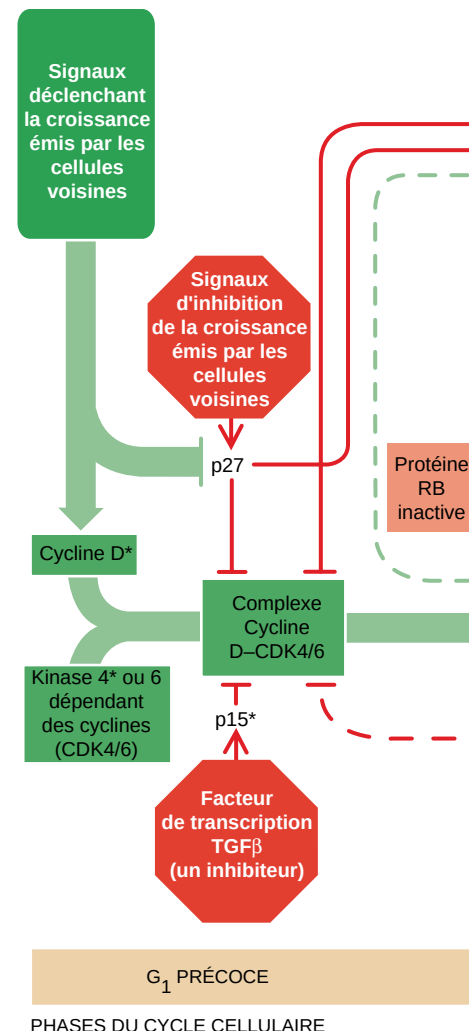
a ÉTAPES DU CYCLE CELLULAIRE



b COMMUTATEUR MOLÉCULAIRE



c L'HORLOGE DU CYCLE CELLULAIRE EN ACTION



lule doit ou non se diviser. Quand la cellule doit se diviser, l'horloge du cycle cellulaire coordonne l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la division.

Quatre étapes se succèdent au cours d'un cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1 (pour «Gap», qui signifie intervalle en anglais), la cellule gros-

sit et la duplication de l'ADN se prépare. Cette duplication a lieu au cours de la deuxième étape, nommée S (pour «synthèse») : tous les chromosomes sont précisément recopiés. Puis, pendant la période G2, la cellule se prépare à la mitose (M), au cours de laquelle la cellule mère se divise en deux cellules filles, pourvues cha-

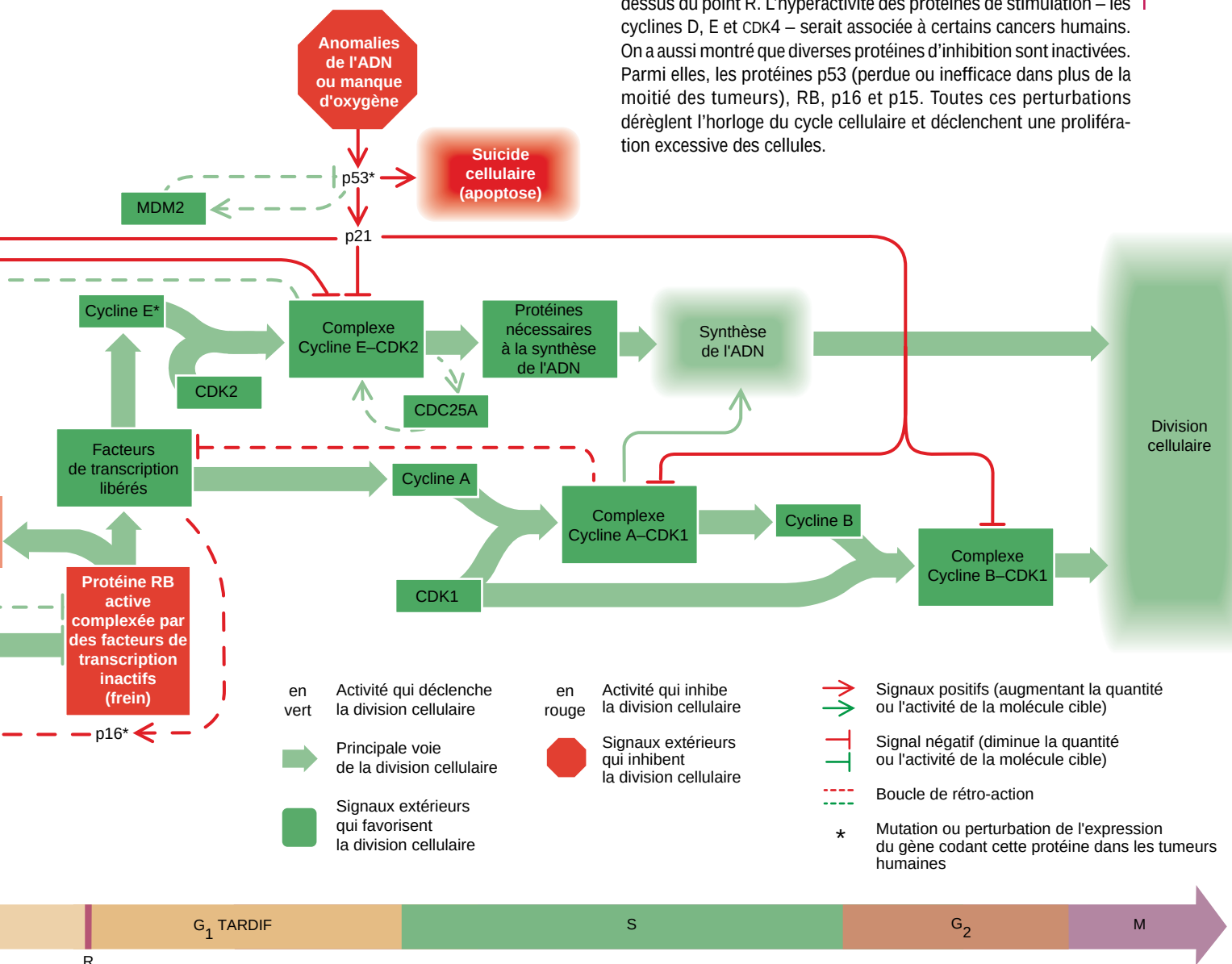
cune d'un jeu complet de chromosomes. Les nouvelles cellules filles entrent en phase G1, et peuvent alors soit recommencer un cycle complet, soit interrompre ce cycle, temporairement ou définitivement.

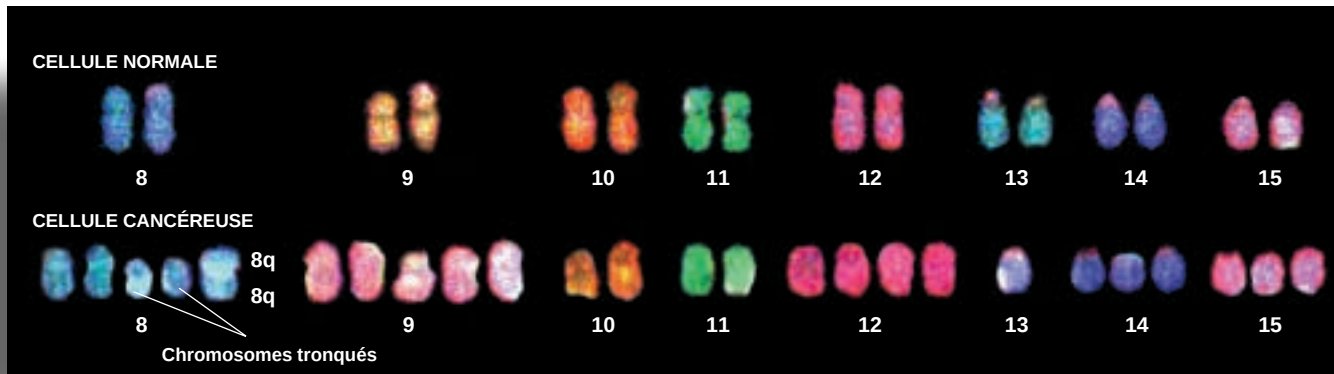
L'horloge du cycle cellulaire programme cette succession d'événements à l'aide de nombreuses mo-

dépendant des cyclines, et les active (1). Ces kinases intégrées à des complexes cycline-kinase arrachent des groupes phosphate (2) à des molécules d'ATP (adénosine triphosphate) et les transfèrent à la protéine RB, le principal frein de l'horloge du cycle cellulaire. Lorsque la protéine RB manque de groupes phosphate, elle bloque le cycle (maintenant le commutateur sur la position «fermé») et piège divers facteurs de transcription. Au contraire, lorsque les com-

plexes cycline-kinase fournissent des groupes phosphate à la protéine RB, le frein cesse de fonctionner (3, *en bas*) et libère les facteurs de transcription qui agissent sur les gènes (3, *en haut*). Les facteurs libérés déclenchent la production des diverses protéines nécessaires à la poursuite du cycle cellulaire.

Dans le schéma c, on a remplacé le commutateur dans le contexte des diverses interactions moléculaires qui règlent le cycle cellulaire. L'action du commutateur en position «ouvert» est représentée au-dessus du point R. L'hyperactivité des protéines de stimulation – les cyclines D, E et CDK4 – serait associée à certains cancers humains. On a aussi montré que diverses protéines d'inhibition sont inactivées. Parmi elles, les protéines p53 (perdue ou inefficace dans plus de la moitié des tumeurs), RB, p16 et p15. Toutes ces perturbations dérèglent l'horloge du cycle cellulaire et déclenchent une prolifération excessive des cellules.





2. LES CHROMOSOMES HUMAINS d'une cellule normale en cours de division (*en haut*) sont appariés (*seuls les chromosomes 8 à 18 ont été photographiés*). Au contraire, les chromosomes d'une cellule d'un tumeur du col de l'utérus présentent plusieurs anomalies (*en bas*) : des copies surnuméraires ; des délétions de matériel génétique ; des

ruptures et des assemblages erronés de segments chromosomiques (*le chromosome 8 de droite*). Les pertes d'une des deux copies d'un chromosome sont fréquentes, comme c'est le cas pour le chromosome 13. Ces anomalies favorisent la progression tumorale quand elles activent un oncogène, quand elles augmentent le nombre d'exem-

plécules, telles les cyclines et les kinases dépendant des cyclines (CDK), qui s'associent pour déclencher les différentes étapes du cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1, par exemple, les cyclines de type D s'associent aux kinases CDK 4 ou CDK 6, formant des complexes moléculaires qui agissent sur la protéine RB, un puissant inhibiteur de la croissance. Cette interaction lève l'action inhibitrice due à la protéine RB : la cellule s'engage dans la phase S de synthèse de l'ADN.

Diverses protéines inhibitrices arrêtent le cycle. Parmi elles, les protéines p15 et p16 bloquent l'activité des kinases CDK associées à la cycline et préviennent le passage à la phase S. Un autre inhibiteur des kinases CDK, la protéine p21, agit durant tout le cycle cellulaire. Son expression est régulée par la protéine p53 codée par un gène suppresseur de tumeurs ; p53 contrôle la santé de la cellule, l'intégrité de son ADN et le bon déroulement des différentes étapes du cycle cellulaire.

Les cellules des tumeurs du sein produisent souvent trop de cyclines D et E. Dans de nombreux mélanomes, les mélanocytes (des cellules de l'épiderme) ont perdu le gène qui code la protéine inhibitrice p16. La moitié de toutes les tumeurs humaines sont dépourvues de protéine p53 fonctionnelle. Enfin dans les cancers du col de l'utérus qui sont déclenchés par les papillomavirus, les protéines RB et p53 sont souvent inactives, de sorte que deux des principaux régulateurs de l'horloge du cycle cellulaire sont

court-circuités : l'horloge tourne en ignorant tous les signaux extérieurs qui indiquent de s'arrêter. Si l'on parvenait à museler les cyclines et les kinases CDK actives au cours du cycle cellulaire, on empêcherait les cellules cancéreuses de se développer.

Nous avons vu comment les tissus normaux évitent le cancer en privant les cellules des facteurs qui stimulent la croissance ou en les inondant de facteurs qui inhibent la prolifération. Inversement, les cellules en voie de cancérisation échappent souvent à ces contrôles : elles s'autostimulent et deviennent insensibles aux signaux inhibiteurs. Les cellules sont équipées de systèmes de sécurité qui les protègent contre les divisions incontrôlées, mais de nouvelles mutations annihilent ces défenses et contribuent à l'apparition du cancer.

Défaillance des systèmes infailibles

L'un des systèmes de sauvegarde, présent dans chaque cellule, provoque le suicide, ou «apoptose», des cellules endommagées ou dérégulées. Les lésions de l'ADN, l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs déclenchent l'apoptose. Bien que la cellule endommagée disparaisse, cette destruction ne nuit pas à l'organisme et élimine les menaces potentielles que représentent des mutations cancérogènes. Les tumeurs qui apparaissent dans les tissus naissent des rares cellules génétiquement

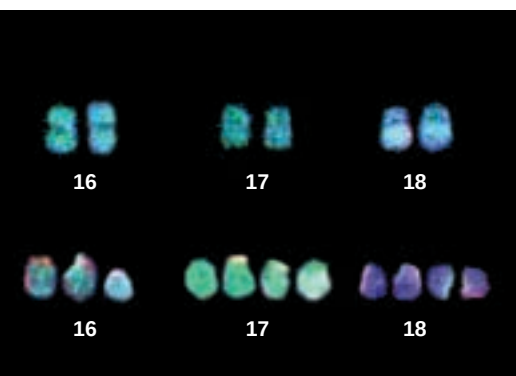
modifiées qui échappent aux mécanismes d'apoptose.

Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose de diverses façons. Comme la protéine p53 participe au déclenchement du suicide cellulaire, son inactivation, dans de nombreuses cellules tumorales, est un premier moyen. De même, les cellules cancéreuses produisent aussi un excès de la protéine Bcl-2, qui inhibe les mécanismes de l'apoptose.

Cette résistance à l'apoptose menace les patients, d'une part en favorisant l'expansion de la tumeur et, d'autre part, en rendant les tumeurs insensibles aux traitements. Pendant longtemps, on a cru que la radiothérapie et la chimiothérapie détruisaient directement les cellules malignes, en détériorant leur ADN, mais on sait aujourd'hui que les traitements endommagent peu l'ADN ; en revanche, les cellules où ces dégâts ont lieu détectent que les lésions subies seraient trop difficiles à réparer et elles s'autodétruisent rapidement. Il en résulte que les cellules cancéreuses qui peuvent éviter l'apoptose sont peu sensibles aux traitements. Inversement, des traitements qui restaureraient l'apoptose amélioreraient l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

L'immortalisation des cellules

Les cellules sont pourvues d'un deuxième mécanisme de défense contre la prolifération, distinct de l'apoptose :



plaires d'un oncogène ou quand elles éliminent un gène suppresseur de tumeurs. Cette photographie a été obtenue par une nouvelle méthode de visualisation des chromosomes : le caryotype spectral.

il limite le nombre total de divisions que peut subir une cellule.

Quand on cultive des cellules d'embryon humain ou d'embryon de souris, on observe que leur population double à peu près chaque jour. Toutefois, après une cinquantaine de divisions (dans le cas des cellules humaines), les divisions cessent et une sénescence apparaît. Cependant les cellules dont les gènes *RB* et *p53* sont mutés continuent à se diviser à un stade où les cellules normales s'arrêtent, et elles atteignent finalement un stade « de crise », où nombre d'entre elles meurent. Certaines survivent toutefois à cette étape et deviennent immortelles : elles-mêmes et leurs cellules filles se divisent ensuite à l'infini.

Ces observations montrent, dans une population cellulaire, qu'un mécanisme dénombre les divisions cellulaires. On l'a récemment découvert : c'est le raccourcissement des télomères. Ces segments d'ADN, localisés aux extrémités des chromosomes, « enregistrent » le nombre de divisions cellulaires. Comme les embouts en plastique qui terminent les lacets de chaussure, les télomères protègent les extrémités des chromosomes. Dans la plupart des cellules humaines, ils raccourcissent un peu à chaque réplique des chromosomes, au cours de la phase S du cycle cellulaire. Lorsqu'ils sont devenus trop courts, ils envoient un message d'alarme qui ordonne aux cellules d'entrer en sénescence. Quand les cellules n'entrent pas en sénescence, un raccourcissement

supplémentaire du télomère finit par déclencher la crise : plusieurs chromosomes de la cellule fusionnent ou se disloquent, créant un chaos génétique fatal pour la cellule.

Si les télomères dénombreraient correctement les divisions cellulaires dans les cellules cancéreuses, la prolifération cesserait bien avant que les tumeurs ne grossissent. Les divisions seraient interrompues par le programme de sénescence ou par la perturbation des chromosomes. Toutefois, ce dernier rempart contre le cancer est franchi en raison de l'activation du gène qui code l'enzyme nommée télomérase.

Absente de la quasi-totalité des cellules saines, cette enzyme est présente dans presque toutes les cellules tumorales, où elle remplace les segments de télomères éliminés à chaque division cellulaire. Elle préserve ainsi l'intégrité des télomères et permet aux cellules de se répliquer sans fin. Malheureusement, l'immortalité ainsi conférée aux cellules permet aux tumeurs de se développer, tandis que les cellules précancéreuses ou déjà cancéreuses accumulent les mutations supplémentaires, qui favorisent leur capacité à se diviser, à envahir les tissus et à métastaser.

Si la télomérase est une faiblesse cellulaire, parce que sa seule activation rend les cellules immortelles, elle est aussi un espoir de traitement : si l'on parvenait à inhiber la télomérase des cellules cancéreuses, leurs télomères se raccourciraient à chaque division et les cellules finiraient par se détruire. De nombreuses équipes recherchent des médicaments qui auraient la télomérase comme cible.

Les cancers précoces

La transformation cancéreuse, avec l'accumulation des mutations qui causent la malignité, dure généralement plusieurs dizaines d'années. Néanmoins, chez certaines personnes, les tumeurs se développent beaucoup plus vite, et le cancer apparaît des dizaines d'années avant l'âge moyen d'apparition. Pourquoi la formation des tumeurs est-elle alors accélérée ?

Beaucoup de ces personnes ont hérité d'un de leurs parents un gène muté qui peut provoquer un cancer. Lorsqu'un œuf fécondé commence à

se diviser, tous les gènes du spermatozoïde et de l'œuf sont recopiés, de sorte que toutes les cellules de l'organisme en ont une copie. Pour cette raison, des mutations de gènes essentiels au contrôle de la croissance, par exemple, se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Le terrain est ainsi préparé : le développement tumoral peut s'effectuer en un ou deux ans, au lieu des 30 à 40 ans généralement nécessaires ; en outre, les gènes mutés sont transmis de génération en génération, de sorte que plusieurs membres d'une famille risquent d'avoir un cancer précoce.

Une forme de cancer du côlon est ainsi clairement familiale. La plupart des cancers colorectaux surviennent de façon sporadique, résultat de mutations génétiques aléatoires acquises au cours de la vie. Dans certaines familles, toutefois, plusieurs personnes ont des tumeurs précoces du côlon dues à un gène muté transmis aux enfants. Dans les cas sporadiques, une mutation inactive le gène suppresseur de tumeurs *APC* : certaines cellules de l'épithélium intestinal dont le génome est muté prolifèrent, un polype bénin apparaît, et ce dernier se transforme parfois en cancer. Dans certaines familles, le gène *APC* anormal est transmis de parent à enfant, et les personnes ayant hérité une copie mutée de ce gène ont très vite des centaines, voire des milliers de polypes, dont certains sont à l'origine de cancers.

La liste des cancers familiaux associés à la transmission de gènes suppresseurs de tumeurs mutés s'allonge. Ainsi, les mutations du gène qui code la protéine *RB* provoquent souvent un cancer de l'œil (un rétinoblastome) chez l'enfant ; ultérieurement, ces mutations augmentent le risque d'ostéosarcome (un cancer des os). Lorsqu'il est muté, le gène suppresseur de tumeurs *p53* provoque également des tumeurs de divers tissus : c'est le syndrome Li-Fraumeni (voir *Les causes du cancer*, par Dimitrios Trichopoulos, Frederick Li et David Hunter, page 56). Les gènes *BRCA-1* et *BRCA-2*, récemment isolés, semblent être responsables de l'essentiel des cancers du sein d'origine familiale : ils seraient responsables de 20 pour cent des cancers du sein survenant avant la ménopause et d'une proportion notable des cancers familiaux de l'ovaire.

Des mutations dans d'autres types de gènes participent aussi à certains cancers familiaux précoces. Toutefois, même lorsqu'ils sont «normaux» à la naissance, les gènes sont lésés tout au long de la vie par des agents cancérogènes soit exogènes, c'est-à-dire produits par l'environnement, soit endogènes, synthétisés par les cellules de l'organisme. De surcroît, des erreurs génétiques sont parfois introduites par les enzymes qui assurent la réplication de l'ADN. La plupart de ces erreurs génétiques sont rapidement corrigées par un système de réparation actif dans toutes les cellules, mais quand une erreur échappe au système de réparation, la lésion génétique devient permanente et elle est transmise à toute la descendance cellulaire.

Grâce à l'efficacité du système de réparation, des décennies s'écoulent avant que toutes les mutations nécessaires au développement de la malignité ne s'accumulent dans une même cellule. Toutefois, certains défauts héréditaires accélèrent le développement tumoral en empêchant les protéines qui réparent l'ADN endommagé d'agir : les mutations qui devraient s'accumuler lentement dans l'ADN se multiplient de façon inquiétante. Parmi les gènes mutés figurent toujours ceux qui commandent la prolifération des cellules.

C'est le cas pour un autre cancer du côlon : le cancer colorectal héréditaire sans polypose. Les personnes atteintes fabriquent des versions anormales d'une des protéines qui réparent les erreurs faites par le dispositif de réplication de l'ADN. Les cellules colorectales réparent alors mal les erreurs dans l'ADN, les mutations s'accumulent, et le cancer survient au moins 20 ans plus tôt que dans les formes sporadiques. Dans le cas du xéoderma pigmentosum, un syndrome familial qui prédispose au cancer, les personnes atteintes héritent d'une copie anormale d'un gène qui assure la réparation de l'ADN endommagé par les rayons ultraviolets : elles ont souvent des cancers de la peau déclenchés par le soleil.

De même, les cellules dont le gène *ATM* est muté détectent mal certaines anomalies de l'ADN et, de ce fait, réparent mal ces anomalies. Les personnes ont souvent des maladies neurodégénératives, des malformations des vaisseaux sanguins et divers cancers ; dix pour cent des cancers familiaux du sein seraient dus à la

transmission d'une copie défectueuse du gène *ATM*.

Au cours des prochaines années, la liste des gènes de susceptibilité au cancer devrait s'allonger, grâce au projet Génome humain, qui vise à identifier tous les gènes humains (voir *Adhérence cellulaire, communication et cancer*, par François Schweisguth et Jean Paul Thiery, page 50). En utilisant les outils de l'analyse moléculaire, on pourra prévoir quels membres des familles à risque ont hérité du gène normal et quels sont ceux qui ont eu la chance d'hériter de copies normales des gènes incriminés.

Par-delà la prolifération

Bien que nous ayons beaucoup appris sur les bases génétiques de la prolifération cellulaire, nous ignorons encore presque tout des gènes qui contribuent aux étapes ultérieures du développement tumoral : la prolifération des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur, l'invasion des tissus environnants et la formation des métastases. Toutefois, la recherche progresse rapidement (voir *Cancer et métastases*, par Erkki Ruoslahti, page 44 et *Des garrots sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

Nous sommes encore loin d'une description complète et détaillée de l'histoire des tumeurs humaines, de leur naissance jusqu'à la mort des personnes atteintes du cancer. Ces histoires sont écrites dans le langage des gènes et des molécules. Dans une dizaine d'années, nous les aurons sans doute précisées en identifiant la suite des événements qui jalonnent la transformation d'une cellule normale en une tumeur maligne, invasive.

Nous comprendrons alors pourquoi certaines masses localisées restent toujours bénignes, ne devenant jamais ni malignes ni invasives, et pourquoi on trouve de telles tumeurs bénignes dans presque tous les organes. Peut-être comprendrons-nous aussi pourquoi certains gènes mutés sont associés à certains types de cancers plutôt que d'autres. Ainsi, le gène suppresseur de tumeurs *RB* est souvent muté dans les rétinoblastomes, dans les carcinomes de la vessie et dans le cancer du poumon à petites cellules, mais il ne l'est presque jamais dans le cancer du sein ou dans le cancer colorectal. Les recherches en biologie du développement (en embryologie)

devraient répondre à plusieurs des questions ouvertes, par exemple : les gènes du développement ne sont-ils pas ceux qui, bien des années plus tard, seront responsables des cancers ?

La quantité d'informations accumulées au cours des 20 dernières années sur l'origine du cancer n'a pas d'équivalent dans l'histoire de la recherche biomédicale. Certains résultats ont déjà des applications : on a conçu des outils moléculaires pour dépister et évaluer l'agressivité de certains cancers. Toutefois, si l'on a amélioré le dépistage, les progrès thérapeutiques restent décevants. C'est notamment parce que les cellules tumorales diffèrent peu des cellules saines : une infime proportion des dizaines de milliers de gènes d'une cellule sont endommagés au cours de la transformation maligne. Comme les cellules normales et les cellules malignes ont presque le même aspect, toute attaque contre la tumeur détruit aussi des tissus sains.

Pourtant, le sort de la bataille semble changer. Pour infimes que soient les différences entre les cellules normales et les cellules cancéreuses, elles existent. Les caractéristiques spécifiques des tumeurs sont autant de cibles pour de nouveaux médicaments. Les molécules découvertes par hasard devraient bientôt être remplacées par des molécules conçues rationnellement, donnant des traitements anticancéreux ciblés. Je suis persuadé que les dix premières années du XXI^e siècle nous apporteront des traitements auxquels les cancérologues du XX^e siècle n'ont osé rêver.

Robert WEINBERG est professeur de biologie à l'Institut de technologie du Massachusetts

J. CAIRNS, *Cancer : Science and Society*, W.H. Freeman, 1978.

H. VARMUS et R.A. WEINBERG, *Genes and the Biology of Cancer*, Scientific American Library (distribué par W.H. Freeman), 1993.

B. VOGELSTEIN et K.W. KINZLER, *The Multistep Nature of Cancer*, in *Trends in Genetics*, vol. 9, n° 4, pp. 138-141, avril 1993.

J.M. BISHOP, *Cancer : The Rise of the Genetic Paradigm*, in *Genes and Development*, vol. 9, n° 11, pp. 1309-1315, 1^{er} juin 1995.

G.M. COOPER, *Oncogenes* (deuxième édition), Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995.

Cancer et métastases

ERKKI RUOSLAHTI

Des cellules tumorales envahissent l'organisme parce qu'elles n'obéissent plus aux ordres qui devraient les maintenir à leur place. Des molécules qui empêcheraient ces migrations seraient de nouvelles armes thérapeutiques.

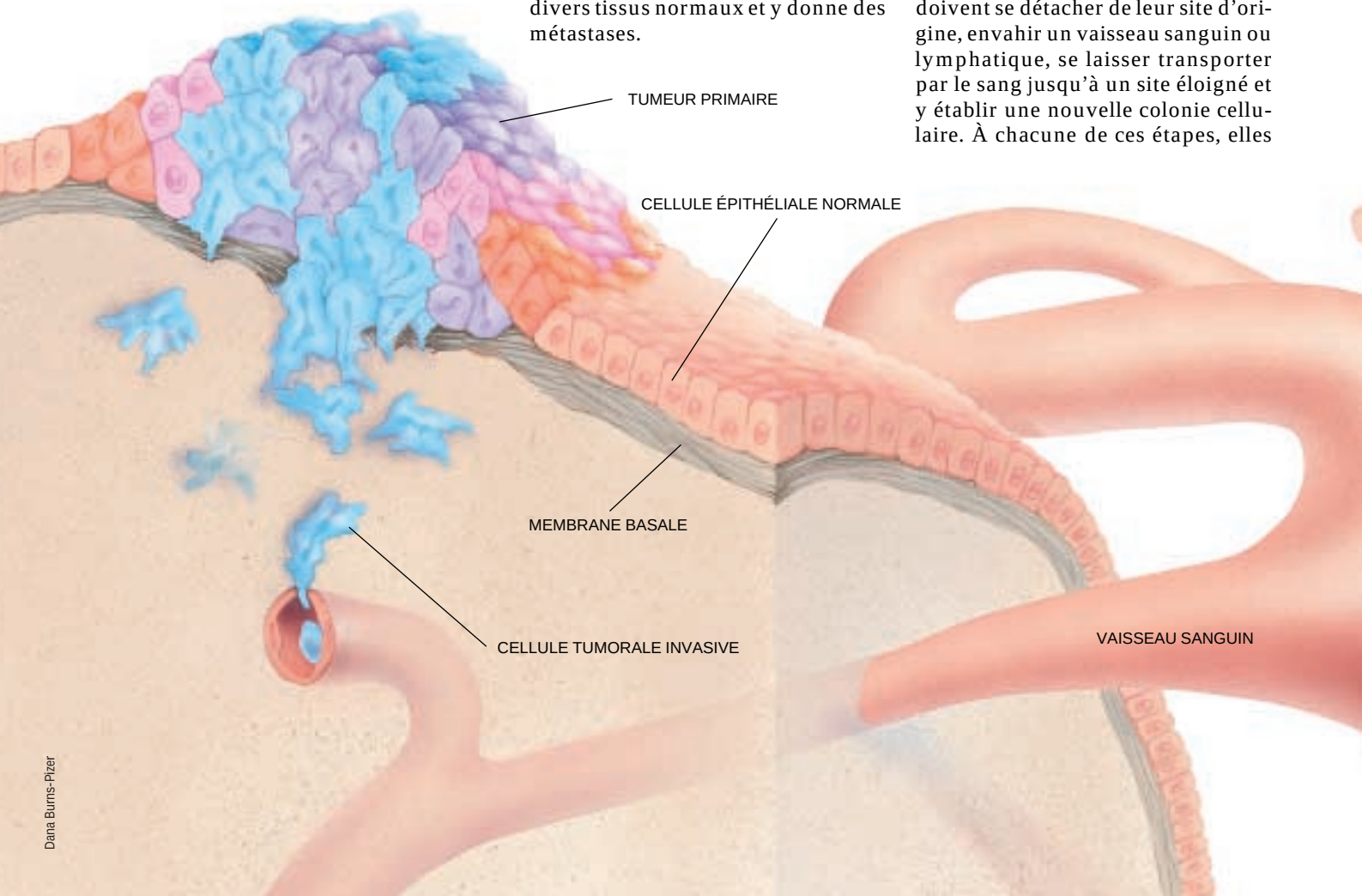
Tous les organismes pluricellulaires sont des communautés de cellules qui occupent chacune une place appropriée à la tâche qu'elle doit accomplir, pour que l'ensemble fonctionne correctement. À l'exception des globules blancs, qui patrouillent dans l'organisme à la recherche des micro-organismes envahisseurs et des lésions tissulaires, toutes les autres cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie intégrante. Au contraire,

les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus.

Les métastases, ou tumeurs secondaires dues à la dissémination de cellules cancéreuses dans divers tissus, font la gravité des cancers : si l'ablation chirurgicale d'une tumeur primaire est assez facile, on ne traite généralement pas un cancer métastasé par la chirurgie seulement, en raison de la multitude des tissus atteints. Une tumeur maligne libère des cellules cancéreuses qui envahissent divers tissus normaux et y donne des métastases.

Dans les pays dont la situation sanitaire est précaire, certaines personnes vivent avec des tumeurs grosses comme un ballon de football ; les cellules de ces tumeurs bénignes ont proliféré, mais, contrairement aux cellules malignes, elles n'envahissent pas les autres tissus et n'y créent pas de métastases.

Autrement dit, l'acquisition de la capacité de migrer vers d'autres tissus est un événement indispensable à l'acquisition de la malignité. Pour métastaser, les cellules cancéreuses doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. À chacune de ces étapes, elles



doivent échapper à de nombreux contrôles, qui surveillent que les cellules sont bien à leur place.

Pour comprendre les mécanismes qui permettent aux cellules tumorales d'échapper à ces contrôles, les biologistes ont donc étudié les signaux qui assignent leur place aux cellules normales, et qui les y maintiennent. Il y a une vingtaine d'années, on avait observé que les cellules nerveuses qui captent la lumière, dans la rétine, ont des prolongements jusque dans le cerveau et que les prolongements d'une zone rétinienne particulière se projettent toujours dans la même région du cerveau. L'hypothèse du «code postal», ou adressage, fut alors proposée : chaque cellule porterait une adresse qui lui imposerait sa place (cette adresse serait écrite sous forme d'un assemblage de molécules que d'autres molécules présentes sur d'autres cellules pourraient déchiffrer).

Si un tel adressage existait, il devait être erroné dans les cellules cancéreuses, qui ne restent pas à leur place. Plusieurs équipes montrèrent finalement que les molécules de l'adressage existent effectivement : ce sont des médiateurs de l'adhérence cellulaire, c'est-à-dire de l'ancrage des cellules aux structures adjacentes.

Dans les tissus normaux, les cellules adhèrent les unes aux autres et à une trame insoluble de protéines – la matrice extracellulaire –, présente dans l'espace intercellulaire. Une telle organisation caractérise les différents épithéliums, c'est-à-dire les couches de cellules qui constituent la surface externe de la peau et le revêtement interne de l'intestin, des poumons et de divers organes, sièges de la plupart des cancers. Les deux types d'adhérence jouent des rôles différents lors de l'invasion des tissus et de la formation de métastases.

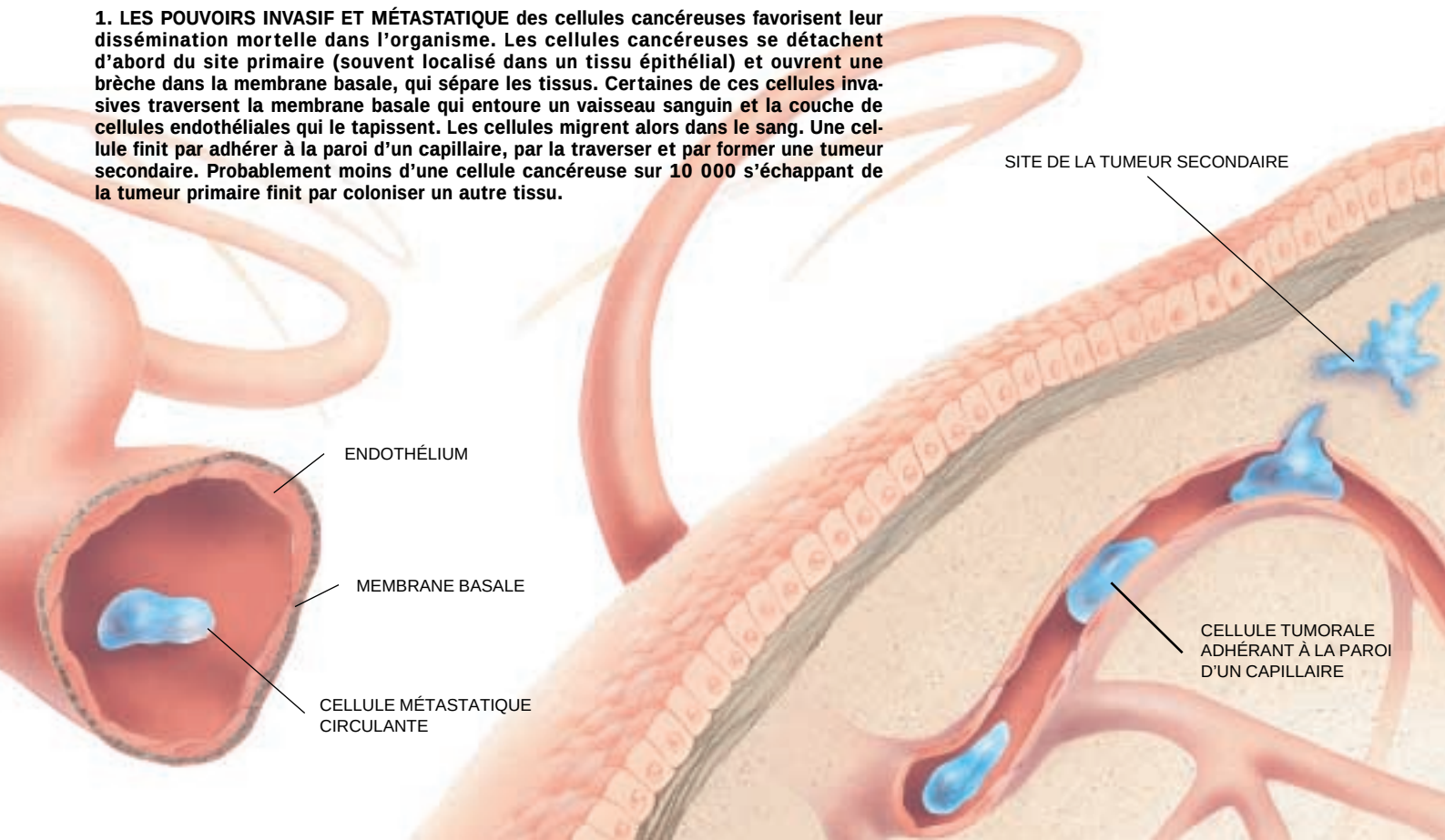
Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire maintiennent les cellules à leur place ; ces molécules sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses. Ainsi, dans divers types de cancers, la molécule d'adhérence cellulaire nommée Cadhérine-E est partiellement ou totalement absente. En modifiant cette molécule dans des cultures de cellules cancéreuses, on modifie la capacité des cellules à envahir de nouveaux tissus et à y former des tumeurs. Walter Birchmeier, du Centre Max Delbrück, à Berlin, fut le premier à montrer qu'un blocage de la Cadhérine-E peut rendre invasive une culture cellulaire qui ne l'est pas initialement ;

inversement, quand on restaure l'expression de la Cadhérine-E dans des cellules cancéreuses qui en sont dépourvues, on abolit leur capacité de former des tumeurs chez des souris à qui elles sont injectées. La perte de l'adhérence intercellulaire est probablement une des premières étapes des mécanismes invasifs.

Besoin d'adhérence

L'adhérence à la matrice extracellulaire, d'autre part, permet aux cellules de survivre et de proliférer. Depuis plusieurs années, on sait que les cellules ne peuvent se multiplier *in vitro* sans adhérer à une surface. Cet ancrage est assuré par des molécules présentes sur la surface cellulaire et liées à la matrice extracellulaire, les intégrines. Seules les intégrines assurent un ancrage correct. Pourquoi des cellules libres cessent-elles de croître quand l'adhérence n'est pas assurée ? Nous avons récemment découvert que l'activité de certaines protéines nucléaires (le complexe cycline E-CDK2) qui commandent la croissance et la division cellulaires diminue quand les cellules ne sont plus ancrées. Des substances inhibitrices présentes dans le noyau semblent alors inactiver cette protéine.

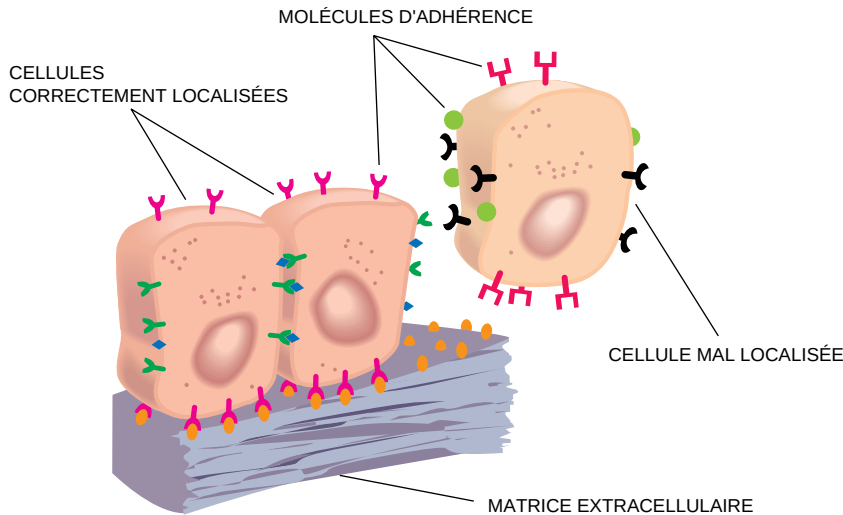
1. LES POUVOIRS INVASIF ET MÉTASTATIQUE des cellules cancéreuses favorisent leur dissémination mortelle dans l'organisme. Les cellules cancéreuses se détachent d'abord du site primaire (souvent localisé dans un tissu épithélial) et ouvrent une brèche dans la membrane basale, qui sépare les tissus. Certaines de ces cellules invasives traversent la membrane basale qui entoure un vaisseau sanguin et la couche de cellules endothéliales qui le tapissent. Les cellules migrent alors dans le sang. Une cellule finit par adhérer à la paroi d'un capillaire, par la traverser et par former une tumeur secondaire. Probablement moins d'une cellule cancéreuse sur 10 000 s'échappant de la tumeur primaire finit par coloniser un autre tissu.



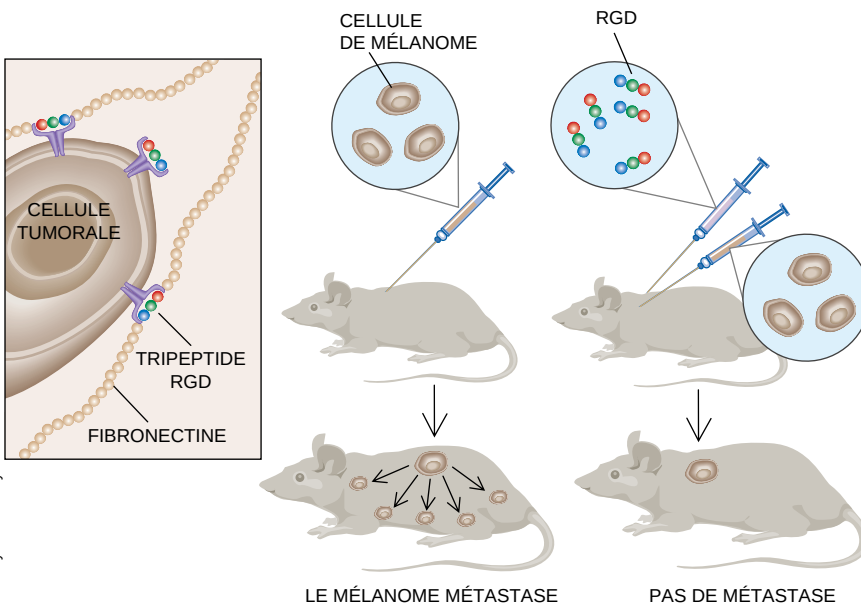
En outre, de nombreux types de cellules meurent quand elles ne sont plus ancrées : elles ne se divisent plus, et diverses modifications déclenchent une sorte de suicide, nommé apoptose. Les cellules ne survivent que si la matrice extracellulaire à laquelle elles adhèrent porte les molécules d'adressage correctes. Les cellules reconnaissent les tissus seulement quand elles portent une molécule d'intégrine qui en est spécifique.

Le suicide cellulaire déclenché par une absence d'ancrage ou par un ancrage insuffisant est probablement l'un des mécanismes qui assure l'intégrité des tissus : normalement, les cellules qui s'échappent d'un tissu pour s'établir ailleurs meurent en chemin. Au contraire, les cellules cancéreuses se disséminent, car elles n'ont pas besoin d'être ancrées pour survivre. Leur complexe cycline E-CDK2 reste actif, que les cellules soient ancrées ou non.

Pourquoi cette autonomie ? On l'ignore encore, mais les oncogènes en seraient la cause (les oncogènes sont des versions mutées de gènes normaux nommés proto-oncogènes ; leurs mutations peuvent transformer des cellules normales en cellules malignes). Les protéines produites par ces oncogènes transmettent au noyau un message erroné, indiquant que la cellule est correctement ancrée, alors qu'elle ne l'est pas ; la croissance n'est pas bloquée, et la mort par apoptose n'est pas déclenchée.



2. DES MOLECULES D'ADRESSAGE indiquent aux cellules leur destination : ce sont des molécules d'adhérence et des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules. Au cours du développement, les cellules normales reconnaissent leur place dans l'organisme, parce que leurs molécules d'adhérence correspondent à celles des cellules voisines et de la matrice extracellulaire. Ce système de localisation est perturbé dans le cancer.



3. LE POUVOIR MÉTASTATIQUE est inhibé quand on perturbe les propriétés d'adhérence des cellules cancéreuses. Des injections de fragments de fibronectine (RGD) à des souris ont empêché des cellules de mélanome d'envahir les poumons. Les molécules RGD bloqueraient les récepteurs dont les cellules cancéreuses circulantes ont besoin pour se fixer à la fibronectine de la matrice extracellulaire des tissus.

La destruction du soutien

Les cellules cancéreuses ne doivent pas seulement résister à l'absence d'ancrage ; elles ont d'autres obstacles à éviter. Les cellules épithéliales, à l'origine de nombreux cancers, sont séparées du reste de l'organisme par une membrane basale, une mince couche d'une matrice extracellulaire spécialisée. Les membranes basales forment une barrière infranchissable pour la plupart des cellules normales, mais pas pour les cellules cancéreuses.

On observe cette différence quand on cultive des cellules au contact d'une membrane basale naturelle ou reconstituée : contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses la traversent ; en outre, les cellules issues de tumeurs métastatiques traversent généralement la membrane plus vite que les cellules issues de tumeurs localisées. Les globules blancs sont des exceptions : même normaux, ils pénètrent dans les tissus et traversent les membranes basales. Comme les cellules cancéreuses, ils se font un chemin en libérant des enzymes, les métalloprotéases, qui dissolvent les membranes basales et diverses matrices extracellulaires. Les cellules normales produisent peu de métalloprotéases et beaucoup d'inhibiteurs de ces enzymes.

Quand une cellule cancéreuse a traversé la membrane basale qui la sépare du reste du tissu, elle rencontre une autre membrane basale, autour d'un petit vaisseau sanguin (des vaisseaux sanguins passent généralement à proximité, car les tumeurs déclenchent la formation de vaisseaux pour assurer leur subsistance). Après avoir traversé cette seconde membrane basale et la couche de cellules endothéliales qui

forment le revêtement interne du vaisseau, la cellule cancéreuse atteint le sang et migre ainsi vers d'autres sites de l'organisme.

Des techniques nouvelles améliorent la détection des cellules cancéreuses dans le sang des malades. On a identifié des marqueurs moléculaires qui révèlent l'origine d'une cellule (le tissu ou le type de tumeur), et l'on sait aujourd'hui détecter ces molécules par des techniques très sensibles, fondées sur la méthode d'amplification des gènes – la PCR – ou sur l'emploi d'anticorps monoclonaux. Avec ces méthodes, on peut montrer que des cellules malignes circulent, même quand l'examen clinique ne met pas en évidence une diffusion métastatique du cancer.

De tels tests devraient améliorer le traitement des cancers, car ils révéleront quand on devra prescrire des traitements afin de lutter contre la diffusion métastatique de tumeurs apparemment localisées. La détection de micrométastases dans le sang ou ailleurs dans l'organisme facilitera les diagnostics précoces.

Certains médecins se sont demandé si la manipulation des tumeurs, lors de la palpation ou de l'ablation chirurgicale, risquait de libérer des cellules tumorales dans le sang. Les nouvelles méthodes de détection devraient permettre de tester cette hypothèse, mais, même si elle était fondée, on devra continuer à détecter des tumeurs par palpation et à en pratiquer l'ablation chirurgicale pour minimiser les risques.

Des cellules vulnérables dans le sang

Heureusement, même quand des cellules cancéreuses pénètrent dans le sang, elles ne forment pas nécessairement des tumeurs secondaires. De telles tumeurs n'apparaissent que si des cellules circulantes se fixent sur l'endothélium d'un vaisseau sanguin, le traversent, s'introduisent dans la membrane basale du nouveau site, puis envahissent les tissus et s'y multiplient. Ces obstacles sont nouveaux : les cellules tumorales ne les affrontent qu'à la sortie de leur tissu d'origine. En outre, elles n'échappent pas toujours aux mécanismes de défense qui maintiennent les cellules à leur place,

limitant d'autant leur pouvoir métastatique.

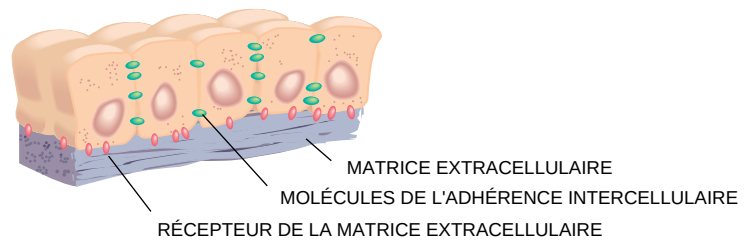
Parmi les cellules cancéreuses présentes dans le sang, moins d'une sur 10 000 survit et fonde une nouvelle tumeur éloignée. Dans le sang, les cellules cancéreuses semblent vulnérables : l'absence d'ancrage pourrait les perturber, malgré tout, et certaines mourraient d'apoptose. Pour survivre, les cellules devraient s'ancrer très rapidement à l'endothélium d'un petit vaisseau sanguin.

Véhiculées par le sang, les cellules cancéreuses métastasent préférentiel-

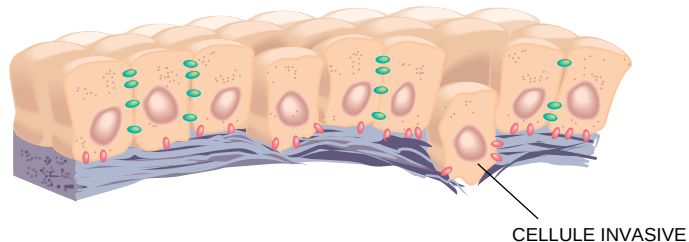
lement dans certains tissus : elles sont généralement piégées dans le premier lit vasculaire (un réseau de tout petits vaisseaux sanguins) qu'elles rencontrent en aval de leur site d'origine. Or le premier lit vasculaire que les cellules quittant un organe rencontrent est presque toujours dans les poumons ; seul le sang qui a traversé les intestins a son premier lit vasculaire dans le foie. De fait, les poumons et le foie sont très souvent envahis par des métastases.

Les cellules cancéreuses, souvent de grande taille, s'accrochent aux capil-

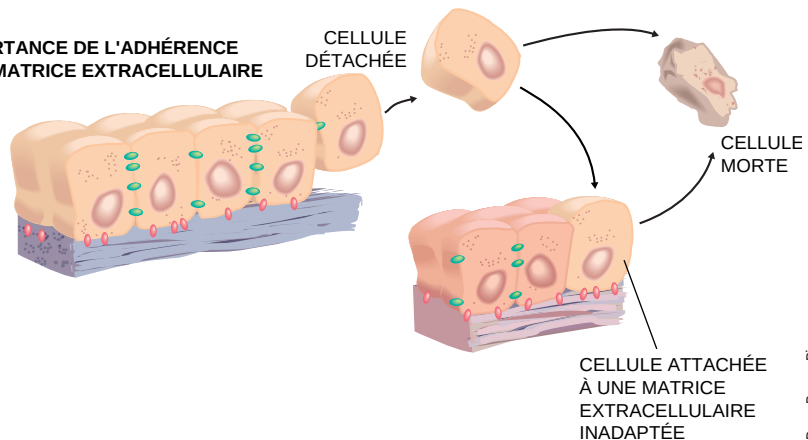
ADHÉRENCE CELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE INTERCELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE À LA MATRICE EXTRACELLULAIRE



4. L'ADHÉRENCE CELLULAIRE ralentit la migration des cellules normales. D'une part, les cellules adhèrent entre elles ; d'autre part, elles adhèrent à la matrice extracellulaire (en haut). Une cellule qui n'adhère plus à ses voisines devient invasive et migre dans la matrice (au milieu). Les cellules qui n'adhèrent pas à la matrice extracellulaire risquent de se détacher de leur tissu d'origine (en bas). Généralement, quand une cellule ne peut se fixer à la matrice extracellulaire ou quand elle s'ancré à un type de matrice qui ne lui est pas destiné, elle s'autodétruit. Pourtant, les cellules cancéreuses survivent sans être ancrées à aucun support.

Dana Burns-Pizer

lares les plus fins. De surcroît, certaines tumeurs produisent des substances chimiques qui déclenchent, autour d'elles, l'agrégation de plaquettes, c'est-à-dire de petites cellules sanguines intervenant dans la coagulation du sang. Ces agrégats augmentent la taille et la cohésion des cellules cancéreuses. Ils favorisent la survie, dans le sang, des cellules cancéreuses, parce que les plaquettes pro-

duisent leurs propres facteurs de croissance. Cela expliquerait pourquoi certaines expériences ont montré que les médicaments qui inhibent les fonctions plaquettaires ont des effets anticancéreux.

Le piégeage des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins n'explique pas toutes les métastases, qui apparaissent partout dans l'organisme. Ainsi les métastases d'un can-

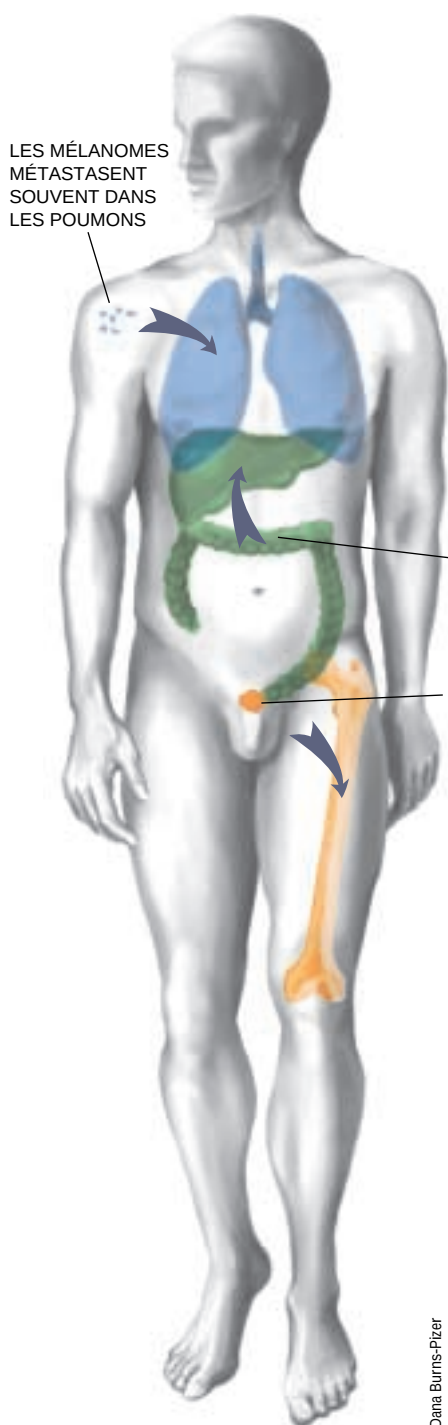
cer de la prostate apparaissent généralement dans les os. Le système d'adressage moléculaire présent à la surface des cellules semble déterminer les sites de métastase : certaines cellules cancéreuses migreraient préférentiellement dans certains sites, car leurs molécules d'adhérence auraient une forte affinité pour celles que porte le revêtement interne des vaisseaux sanguins des tissus cibles. Divers facteurs de croissance et des hormones joueraient aussi un rôle.

Ivan Stamenkovic et ses collègues de la Faculté de médecine de Harvard ont récemment montré que l'on peut commander la migration des cellules tumorales en se fondant sur les systèmes d'adressage : par génie génétique, ils ont obtenu des souris dont les cellules hépatiques portent une cible reconnaissable par une molécule d'adhérence présente sur certaines cellules tumorales : comme prévu, les cellules cancéreuses ont colonisé le foie. Pour réaliser ces expériences, I. Stamenkovic a utilisé les récepteurs et les cibles du système d'adhérence moléculaire qu'utilisent les globules blancs pour quitter la circulation sanguine et pour pénétrer dans les tissus. Bien qu'il s'agisse d'un système artificiel, peut-être les cellules cancéreuses imitent-elles naturellement le comportement des globules blancs, car elles fabriquent souvent des molécules (nommées Le^x) qui favorisent la mobilité des globules blancs dans l'organisme.

À la recherche des molécules d'adressage

Comme l'identification des molécules d'adressage utilisées par les globules blancs et par les cellules tumorales pour se diriger vers leurs cibles spécifiques devrait nous apporter de précieuses informations, nous avons mis au point une technique d'isolement biologique de ces molécules. Nous avons testé de vastes collections, ou «bibliothèques», de molécules en espérant en trouver une qui remplirait la fonction recherchée.

Nous avons utilisé une bibliothèque de peptides (des fragments de protéines), telle celle qui avait été réalisée dans les années 1980 par George Smith, à l'Université du Missouri, en utilisant un phage, c'est-à-dire

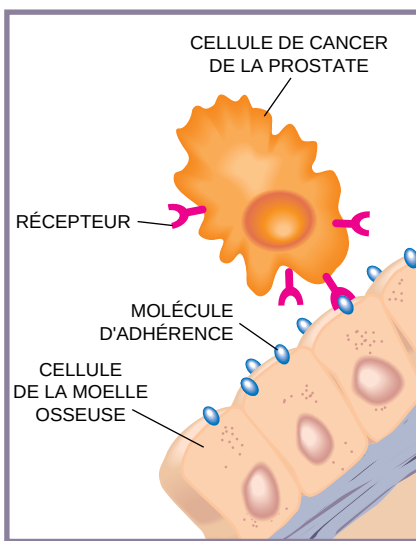


LES MÉLANOMES
MÉTASTASENT
SOUVENT DANS
LES POUMONS

5. LA RÉPARTITION DES SITES MÉTASTATIQUES tient en partie à l'architecture du système circulatoire. Souvent les tumeurs cutanées et celles de nombreux tissus colonisent d'abord les poumons, car elles restent piégées dans un réseau dense de petits capillaires pulmonaires, en aval de la plupart des organes. En revanche, comme le sang provenant des intestins passe d'abord par le foie, cet organe est souvent le premier site de métastases des cancers colorectaux. La circulation sanguine n'explique pas la localisation de toutes les métastases : le cancer de la prostate, par exemple, métastase généralement dans les os. Cette tendance résulterait d'une forte affinité entre les récepteurs des cellules tumorales de la prostate et certaines molécules présentes dans le tissu osseux (voir le cartouche).

LES CANCERS COLORECTAUX
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LE FOIE

LES CANCERS DE LA PROSTATE
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LES OS

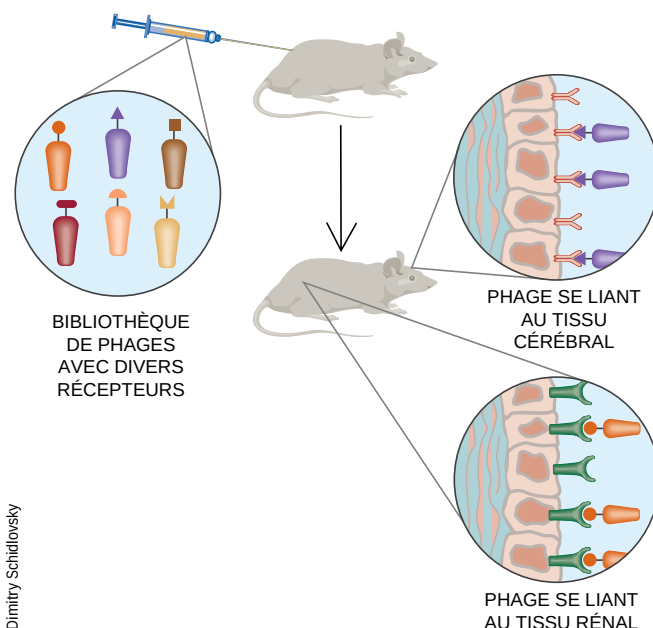


Dana Burns-Pizer

Jennifer C. Christiansen

un virus qui infecte les bactéries. Quand un court fragment d'ADN est inséré dans un gène du phage qui code une protéine de surface, le phage exprime, à sa surface, un peptide correspondant à la séquence d'ADN intégrée. En appliquant cette méthode, on a créé un milliard de phages qui portent chacun un peptide différent à leur surface.

Nous avons étudié l'affinité de tous ces peptides pour les tissus, en injectant divers virus à un animal. Tout phage portant un peptide qui a une affinité pour des molécules présentes sur un tissu donné y adhère. Nous avons ainsi trouvé des phages qui se fixent préférentiellement sur les vaisseaux sanguins du cerveau ou des reins de souris. Cette méthode nous



6. UNE BIBLIOTHÈQUE DE PHAGES, composée de milliards de virus portant chacun un récepteur particulier, sert à l'identification des molécules d'adressage des tissus vers lesquels diffusent les cellules cancéreuses. Dans l'une des expériences, on a injecté une bibliothèque de phages à une souris. Certains de ces virus se sont fixés uniquement dans le cerveau, d'autres dans le rein.

permettra de découvrir d'autres étiquettes spécifiques des divers organes, de sorte que l'on pourra étudier leur rôle dans la sélection des sites métastatiques.

La recherche de telles étiquettes pourrait avoir des retombées thérapeutiques importantes : étant donné la vulnérabilité des cellules tumorales en transit, tout ce qui pourrait entraver leur ancrage serait bénéfique pour les patients.

En 1984, nous avons montré que toutes les cellules se fixent à la fibronectine et à d'autres protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'une structure constituée de trois acides aminés seulement. C'est un résultat étonnant, car la fibronectine est une longue chaîne protéique de 2 500 acides aminés. Ensuite, nous avons montré que des peptides artificiels contenant la séquence des trois acides aminés arginine-glycine-acide aspartique, nommée RGD, agissent comme des leurres, se liant aux récepteurs cellulaires de la fibronectine et empêchant les cellules de se lier à la fibronectine de la matrice.

On a montré que des peptides RGD empêchent des cellules de mélanome (un cancer mortel de la peau) injectées à des souris de coloniser les poumons. Ces peptides préviennent aussi

l'apparition de métastases dans le cas d'un mélanome qui se développe sous la peau de souris (ces conditions expérimentales se rapprochent de la maladie humaine). Enfin les composés RGD empêchent aussi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins alimentant les tumeurs. Au total, ces peptides ou des composés apparentés devraient, un jour, enrichir l'arsenal anticancéreux, mais on devra poursuivre les recherches pour obtenir des composés administrables par voie orale et capables d'agir longtemps.

Les mécanismes de l'invasion

On connaît encore mal les détails moléculaires du mécanisme qui transforme une cellule cancéreuse locali-

sée en une cellule métastatique tueuse. Les modifications génétiques qui permettent aux cellules cancéreuses de se multiplier sans restriction et de résister à l'apoptose sont indispensables à la diffusion métastatique, car elles permettent aux cellules de survivre sans ancrage. Toutefois, on ignore encore ce qui confère la capacité invasive et métastatique aux cellules cancéreuses.

Des recherches identiques à celles qui ont abouti à la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs ont permis l'identification de quelques gènes qui confèreraient le pouvoir métastatique. Je pense que l'étude des gènes de la résistance à l'invasion du cancer et des tissus résis-

tants apportera des réponses. Par exemple, certains tissus, notamment le cartilage, ne sont jamais envahis. Le cerveau, aussi, est assez bien protégé : des cancers primaires de divers organes peuvent métastaser dans le cerveau, mais sans réellement envahir le tissu cérébral, les tumeurs se développant dans les vaisseaux sanguins, ou à proximité. Dans le tissu cérébral, «quelque chose» semble repousser les cellules tumorales invasives. Certaines espèces animales sont très résistantes aux cancers. Nous progresserons notablement quand nous comprendrons les causes moléculaires de ces phénomènes. Les métastases étant généralement responsables d'une issue fatale, nous devons préciser très vite nos connaissances fondamentales.

Erkki RUOSLAHTI dirige l'Institut Burnham, à La Jolla, en Californie.

L.R. BERNSTEIN et L.A. LIOTTA, *Molecular Mediators of Interactions with Extracellular Matrix Components in Metastasis and Angiogenesis*, in *Current Opinion in Oncology*, vol. 6, n° 1, pp. 106-113, janvier 1994.

Erkki RUOSLAHTI et John C. REED, *Anchorage Dependence, Integrins, and*

Apoptosis, in *Cell*, vol. 77, n° 4, pp. 477-478, 20 mai 1994.

David I. LEWIN, *Evolutions : Metastasis*, in *Journal of NIH Research*, vol. 8, pp. 82-87, juin 1996.

S.K. AKIYAMA, K. OLDEN et K.M. YAMADA, *Fibronectin and Integrins in Invasion and Metastasis*, in *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 14, n° 3, pp. 173-189, 1996.

Adhérence cellulaire, communication et cancer

FRANÇOIS SCHWEISGUTH • JEAN PAUL THIERY

Des anomalies de l'adhérence et de la communication entre les cellules activent les mécanismes de la formation tumorale. L'identification, chez la drosophile, des gènes suppresseurs de tumeurs devrait aider les cancérologues à préciser des mécanismes de la tumorigénèse.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès ont été réalisés dans la détection précoce et le traitement des cancers, notamment parce que l'on comprend mieux les causes moléculaires et cellulaires des pathologies cancéreuses. La formation d'une tumeur maligne est un mécanisme mettant en jeu une succession d'événements moléculaires et cellulaires qui aboutissent à une prolifération incontrôlée et à des modifications des propriétés d'adhérence des cellules en cours de prolifération. Les cellules cancéreuses peuvent alors envahir les tissus adjacents, être disséminées à distance du site d'origine et former des métastases. L'étude de la formation des tumeurs montre que toute modification de la transmission des signaux qu'échangent les cellules ou toute perturbation de l'adhérence cellulaire risque d'aboutir à la maladie cancéreuse.

Au début des années 1970, on a découvert que le virus dit «du sarcome de Roux» déclenche des cancers, et l'on a identifié la protéine virale responsable de la transformation tumorale. Le gène codant cette protéine est l'oncogène *v-src* : la découverte de ce gène établissait les bases génétiques du cancer. En 1976, Dominique Stehelin, à l'Institut Pasteur de Lille, Harold Varmus et Michael Bishop, à l'Université de San Francisco, isolaient, chez l'homme, un gène cellulaire, nommé *c-src*, homologue du gène viral *v-src*. On venait de découvrir les proto-oncogènes, des gènes

humains qui ont des propriétés oncogéniques latentes : dans certaines conditions, ils déclenchent des cancers.

Ces gènes cellulaires sont activés par des agents cancérogènes chimiques ou physiques, tels les rayonnements, qui y introduisent des mutations, modifiant leur expression et l'activité de leurs produits. Il suffit qu'une seule des deux copies d'un oncogène soit mutée pour qu'une tumeur se développe : ces oncogènes cellulaires sont dominants (la copie normale, fonctionnelle, du gène ne parvient pas à compenser les effets néfastes de la copie anormale).

Comment agissent ces oncogènes ? Généralement, ils activent la division des cellules qui, à mesure qu'elles se multiplient risquent d'accumuler des mutations. Lorsque ces mutations accélèrent la division cellulaire et inhibent l'apoptose, les cellules tumorales se multiplient de façon incontrôlée (l'apoptose est un mécanisme d'auto-destruction qui, normalement, élimine les cellules sénescents ou anormales).

Toutefois, bien que l'on ait identifié plusieurs oncogènes, de nombreuses pathologies tumorales humaines ne relèvent pas de ces gènes. Ces cancers semblent résulter de la perte de fonction des gènes qui inhibent la prolifération cellulaire, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs. Tandis qu'il suffit qu'une seule copie de l'oncogène soit mutée pour que la mutation s'exprime, les deux copies d'un gène suppresseur de tumeurs doi-

vent disparaître (ou être mutées) pour conférer à la cellule anormale des propriétés tumorales.

Oncogènes et anti-oncogènes

L'activation – par mutagenèse – des oncogènes a lieu chez l'adulte, dans les cellules somatiques (toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des cellules germinales, c'est-à-dire les spermatozoïdes et les ovules). Ainsi, ces mutations ne se transmettent pas d'une génération à l'autre. Au contraire, les formes mutantes des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être transmis à la descendance. Une personne qui porte une copie mutée d'un gène suppresseur de tumeurs a, tout au long de sa vie, un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer : il suffirait que l'unique copie fonctionnelle de ce gène soit inactivée pour que la probabilité de cancer augmente notablement. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes de prédisposition au cancer.

Un jour, peut-être, les généticiens traiteront les anomalies génétiques par thérapie génique : on introduira dans le génome cellulaire de la personne malade un gène normal qui remplacera le gène déficient. En théorie, il semble plus facile de corriger un défaut génétique correspondant à la perte d'un gène fonctionnel (par exemple, la perte d'un gène suppresseur de tumeurs)

qu'à une anomalie de l'activité normale d'un gène (comme c'est le cas des oncogènes).

Aujourd'hui, on sait corriger l'anomalie de cellules en culture dont l'un des gènes suppresseurs de tumeurs est muté : en y introduisant un génome complet de cellules normales, ou bien le chromosome portant le gène déficient, on évite l'apparition de cellules tumorales. Ainsi, l'activation d'un oncogène ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeurs sont les deux principaux mécanismes responsables de l'apparition d'un cancer.

Comment ces anti-oncogènes, ou gènes suppresseurs de tumeurs, ou gènes de prédisposition au cancer agissent-ils ? On a découvert que certains codent des protéines qui participent à l'adhérence cellulaire, à la réception des signaux intercellulaires et à la transduction, ou transmission, de ces signaux ; d'autres sont des protéines nucléaires qui, en agissant directement sur le noyau, commandent l'expression et la réplication des gènes. Ces protéines sont garantes de la cohésion et de la communication cellulaires ; leur perte ou leur inactivation est au cœur des mécanismes tumoraux. Malheureusement, bien que l'on connaisse déjà un cinquantaine de gènes suppresseurs de tumeurs humains, l'identification de tous ces gènes est difficile chez l'homme.

Les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile

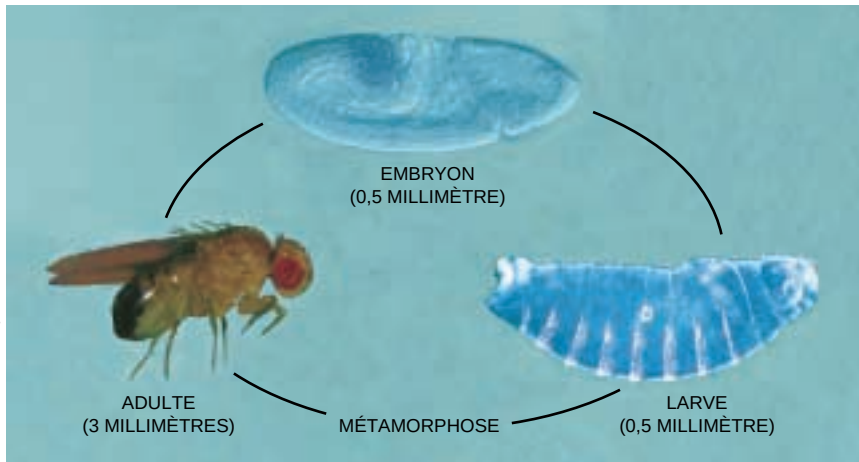
Plusieurs généticiens ont choisi de les rechercher dans une espèce dont on manipule aisément le patrimoine génétique : la *Drosophile*. Les outils génétiques disponibles aujourd'hui devraient permettre l'identification de la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Comme de nombreux gènes de la drosophile ressemblent à ceux de l'homme, tant sur le plan de leur structure que de leur fonction, de nombreux anti-oncogènes humains devraient être identifiés en partie grâce aux gènes suppresseurs de tumeurs découverts chez la drosophile.

La mouche a-t-elle des cancers ? Dans les années 1970, Elisabeth Gateff observe que diverses mutations de la drosophile aboutissent à une prolifération anormale de certains tissus chez la larve. La drosophile passe par trois



Peter Bryant

1. DES TUMEURS (ici l'excroissance, à gauche de la patte de drosophile) sont déclenchées par des mutations aléatoires des gènes suppresseurs de tumeurs. L'étude des anomalies génétiques responsables de ces proliférations tumorales permet aux généticiens d'isoler les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, puis leurs homologues chez l'homme (× 1 000).



2. LA DROSOPHILE est un modèle intéressant pour les généticiens à la recherche des gènes suppresseurs de tumeurs humains. L'embryon évolue vers un stade larvaire, constitué de trois étapes, et, après une métamorphose, l'insecte adulte naît. La recherche des gènes suppresseurs de tumeurs a lieu sur les larves ou sur l'adulte.

stades larvaires, puis se métamorphose avant de donner l'insecte adulte. La larve contient des cellules qui ne se divisent pas, mais qui grossissent au fil des stades larvaires, et des cellules imaginales, petites, mais qui se multiplient. Les cellules imaginales sont groupées dans des tissus épithéliaux nommés disques imaginaux. La quasi-totalité des cellules larvaires meurt au moment de la métamorphose, laissant la place aux cellules imaginales, qui donnent les tissus adultes.

E. Gateff disséqua divers mutants de drosophile et observa, chez certains, des organes larvaires qui présentaient une prolifération cellulaire excessive en fin de troisième stade larvaire (on obtient des mutants, par exemple en irradiant les insectes par des rayons X ou gamma, ou en les exposant à diverses substances chimiques). Ces observations lui permirent de découvrir les premiers gènes suppresseurs de tumeurs.

On peut également étudier la tumorigénèse chez la drosophile en injectant des fragments de tissus dans des larves normales : on obtient alors une culture de tissus *in vivo*. Quand on injecte des fragments de tissus normaux, ils croissent modérément et ne perturbent pas le développement de la larve ; au contraire, un tissu dont les cellules ont perdu un gène suppresseur de tumeurs prolifère rapidement et tue l'hôte en une quinzaine de jours. Ce test de transplantation tissulaire a permis de mieux caractériser les tumeurs de la mouche et de les

classer en deux catégories : les hyperplasies et les néoplasies.

Les hyperplasies et les néoplasies correspondent toutes deux à une prolifération cellulaire notable, mais elles ne contiennent pas les mêmes types cellulaires. Dans une tumeur hyperplasique, les cellules épithéliales, bien qu'elles prolifèrent, conservent certaines caractéristiques, notamment la polarité, des cellules épithéliales normales (une cellule épithéliale normale n'est pas symétrique et présente une orientation, ou polarité, préférentielle). En outre, les fragments de tissus mutants injectés n'envahissent pas leur hôte après transplantation. Au contraire, les cellules des tissus néoplasiques perdent toute polarité, et elles envahissent l'hôte après transplantation, provoquant sa mort. Plus d'une trentaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont ainsi été isolés chez la drosophile. Quelles en sont les fonctions ?

Le rôle antitumoral des jonctions adhérentes

Les exemples qui suivent illustrent les principales propriétés de ces gènes suppresseurs de tumeurs : les protéines qu'ils codent participent à l'adhérence entre les cellules et à la transmission des signaux intercellulaires au cours du développement.

L'étude des mutations du gène *fat* menée par l'équipe de Peter Bryant, à l'Université d'Irvine, a révélé que la suppression de l'adhérence entre les cellules est responsable de la tumori-

génèse. On sait aujourd'hui que des molécules d'adhérence orchestrent la reconnaissance et l'agrégation des cellules, chez l'embryon en développement et chez l'adulte. L'épithélium est un tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une ou plusieurs couches, et les cellules épithéliales sont liées par des molécules d'adhérence.

Les larves de drosophile dépourvues du gène *fat*, sont plus grosses que la normale et meurent avant la métamorphose ; elles présentent une hyperplasie de certains tissus. Ainsi, l'élimination du gène *fat* déclenche les mécanismes tumoraux : c'est un gène suppresseur de tumeurs, puisque son absence suffit à déclencher une hyperplasie chez la drosophile.

Le gène *fat* code une grosse protéine transmembranaire, dont la structure ressemble à celle des molécules de la famille des cadhérines, une des grandes familles de molécules d'adhérence. Chez les vertébrés, les cadhérines jouent un rôle essentiel dans l'établissement de contacts intercellulaires stables : deux cellules adjacentes portent des molécules de cadhérines identiques dont les extrémités s'accrochent, créant des liaisons stables quand elles sont regroupées.

Les molécules adhérentes s'assemblent en «jonctions», notamment les jonctions adhérentes, les desmosomes et les jonctions étanches. Pour schématiser, nous assimilerons les jonctions adhérentes et les desmosomes à des «boutons-pression», et les jonctions étanches à des «joints d'étanchéité» (voir la figure 3). Les différents éléments du cytosquelette qui forme l'ossature interne des cellules établissent des liens solides aux points de jonction entre les cellules.

À l'intérieur des cellules ainsi accolées, les cadhérines s'assemblent avec des protéines cytoplasmiques, dont les plus abondantes sont les caténines. Dans le cas des jonctions adhérentes, les caténines servent de relais entre les cadhérines et les microfilaments d'actine, les protéines qui forment le cytosquelette. Dans le cas des desmosomes, les caténines relient les cadhérines à d'autres protéines, les desmoplakines. Ainsi, les cellules épithéliales coordonnent l'organisation de leur architecture cellulaire, par l'intermédiaire des molécules d'adhérence qui les

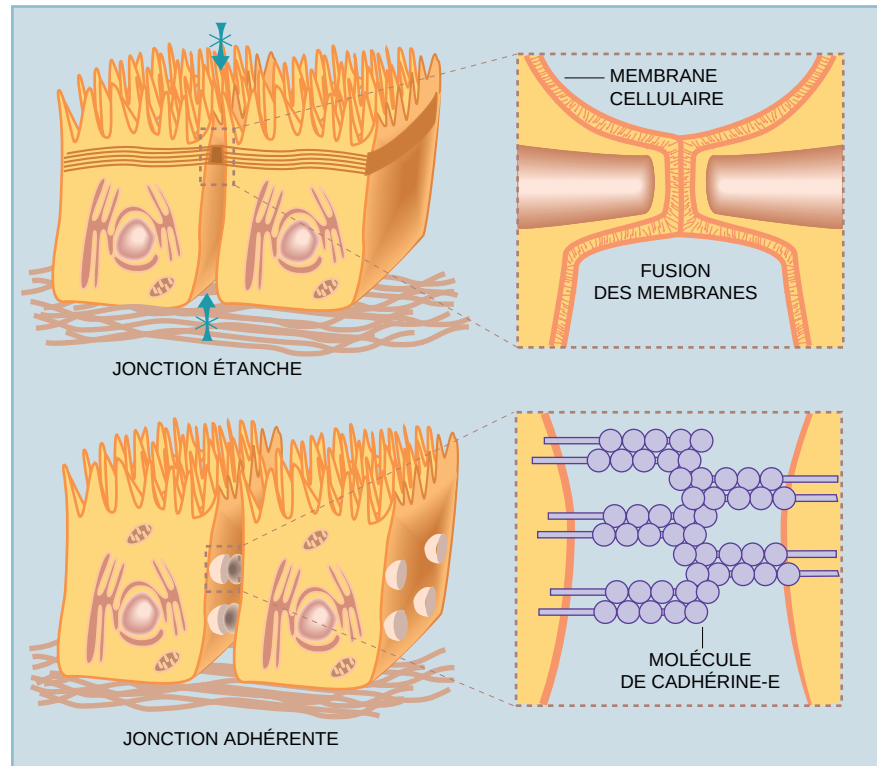
relient, assurant la cohésion du tissu épithélial.

Comme le gène *fat* appartient à la famille des gènes codant les cadhérines, on s'interroge : les cadhérines ont-elles, chez les vertébrés, une fonction de suppression de tumeurs ? On sait que la région génétique qui contient le gène codant la Cadhérine-E contient un gène suppresseur de tumeurs, mais on n'a pas encore démontré que ces deux gènes n'en font qu'un. Divers arguments sont en faveur de cette hypothèse : des lignées cellulaires qui expriment peu de Cadhérine-E deviennent malignes, d'autant plus que la quantité de Cadhérine-E exprimée est faible. Inversement, on peut inhiber le caractère invasif de lignées cellulaires issues de carcinomes, en introduisant dans les cellules le gène codant la Cadhérine-E. Enfin, dans certains carcinomes, on retrouve souvent des mutations dans le gène codant la Cadhérine-E. La perte de l'adhérence cellulaire favorise le développement des tumeurs, et les molécules d'adhérence, assurant les jonctions, auraient un rôle antitumoral.

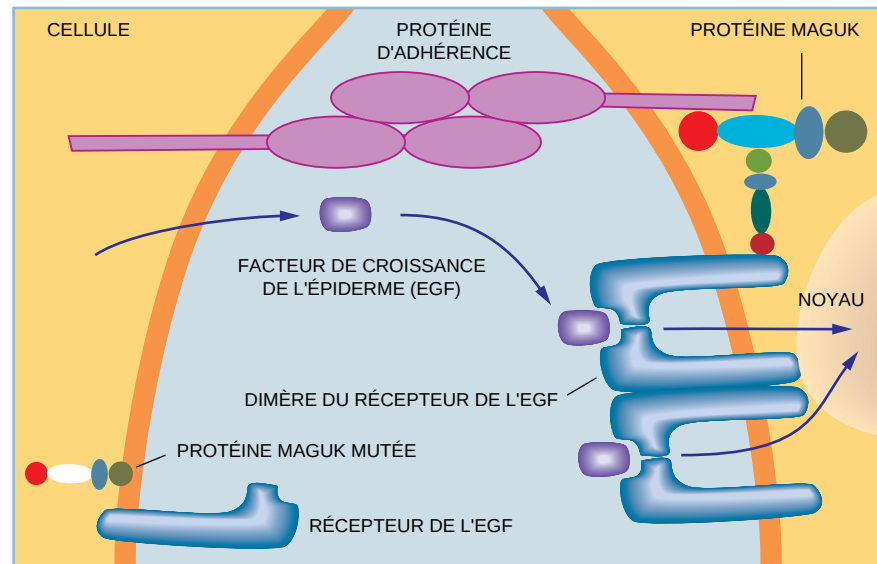
Communication cellulaire et jonctions étanches

Un dysfonctionnement des jonctions étanches, qui participent à la transmission des signaux d'une cellule à l'autre, aboutirait également à la formation de tumeurs. Les mutations du gène *disc-large* se manifestent par une transformation néoplasique des épithéliums larvaires. Ce gène code la protéine Disc-large, qui appartient à la superfamille des protéines MAGUK. Ces protéines sont localisées sur la face interne de la membrane plasmique, et sont concentrées aux jonctions étanches. Elles peuvent se lier directement aux protéines transmembranaires qui forment ces jonctions, ainsi qu'à d'autres protéines transmembranaires qui y sont associées. Elles participent notamment à l'organisation des membranes cellulaires, en regroupant les récepteurs aux endroits des jonctions étanches.

Ainsi, des protéines MAGUK assurent une agglutination des récepteurs de l'EGF à proximité des jonctions étanches. Le facteur de croissance EGF sert à la communication entre les cellules : libéré par une cellule, il se fixe sur son récepteur, porté par la cellule



3. LES JONCTIONS qui lient deux cellules adjacentes sont de deux types. Chez les vertébrés, les jonctions étanches, sont constituées de molécules permettant la fusion des membranes plasmiques. Elles forment des sortes de joints circulaires d'étanchéité, qui empêchent toute communication entre le milieu où baigne la partie supérieure des cellules et le milieu qui entoure leur base (en haut). Les jonctions adhérentes et les desmosomes sont organisés par points, à la façon de boutons-pression. Elles sont formées de l'assemblage de molécules adhérentes, des cadhérines, par exemple, qui s'enchevêtrent à l'endroit de la jonction (en bas).



4. LES PROTÉINES MAGUK participent à la communication entre les cellules épithéliales de drosophile. Quand une cellule libère le facteur EGF, un messager de l'information (à gauche), ce dernier ne transmet de messages qu'à condition de trouver son récepteur sur la cellule cible. Son récepteur est fonctionnel seulement s'il est dimérisé, c'est-à-dire constitué de l'assemblage de deux sous-unités. En outre, les récepteurs doivent être concentrés à proximité des jonctions étanches, où se transmet le signal. La protéine MAGUK, liée d'une part aux récepteurs de l'EGF et d'autre part aux molécules adhérentes de la jonction, assure une agglutination des récepteurs à proximité des jonctions (à droite). En revanche, quand la protéine MAGUK est mutée, les récepteurs ne forment plus de dimères et ne se concentrent plus près des jonctions : la communication entre les deux cellules est interrompue (à gauche).