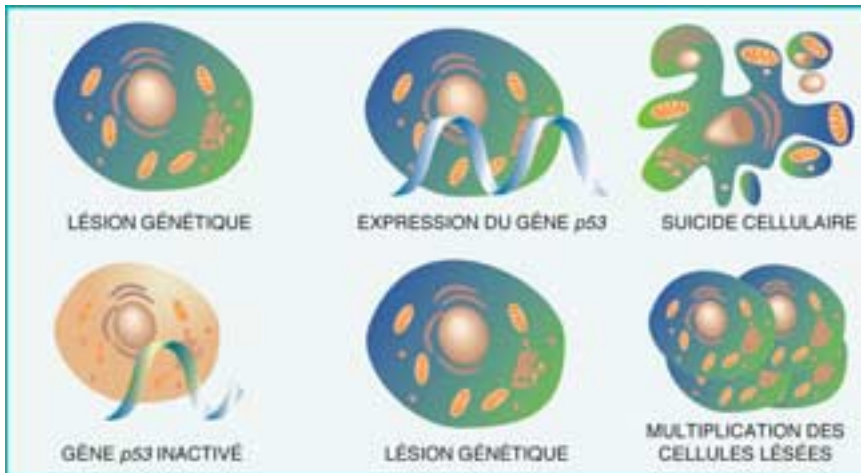




6. LE GÈNE P53 est un gardien de l'intégrité des cellules : lorsqu'une cellule subit une lésion génétique, il s'exprime et déclenche son autodestruction (en haut). En revanche, lorsque ce gène est inactivé, les cellules génétiquement lésées se multiplient à l'excès, subissant des altérations chromosomiques qui ne sont pas éliminées. Dans de nombreux cancers humains, le gène suppresseur de tumeur p53 est inactivé par mutation.

gènes du virus du SIDA (*gp120* et *Tat*) favoriseraient le déclenchement du suicide cellulaire ; certaines maladies neurodégénératives seraient dues à des mutations inactivant des gènes (*NAIP*, *ALG3*) qui, normalement, empêchent le suicide des neurones.

Ainsi, la mort anormale de certaines populations cellulaires au cours de ces maladies ne serait pas due, comme on le pensait naguère, à des phénomènes de destruction cellulaire, mais à l'absence d'expression de gènes qui, normalement, bloquent le déclenchement du suicide cellulaire. Inversement, diverses maladies sont dues à une augmentation anormale du nombre de certaines populations cellulaires. Une augmentation du nombre de cellules résulte soit d'un excès de la multiplication cellulaire, soit d'un suicide cellulaire insuffisant. Aujourd'hui, on sait que le blocage excessif des programmes de suicide cellulaire joue un rôle notable dans ces maladies, notamment dans les cancers.

On a longtemps cru que la transformation cancéreuse d'une cellule résultait uniquement de l'expression anormale de proto-oncogènes, des gènes qui déclenchent la multiplication cellulaire. Deux découvertes successives ont remis en question ces dogmes : premièrement, le gène *Bcl-2*, dont l'expression anormale est à l'origine des cancers lymphocytaires humains les plus fréquents, inhibe le déclenchement du suicide cellulaire, mais est dépourvu de tout effet sur la multiplication cellulaire. Deuxièmement, l'expression anormale de proto-

oncogènes suffit, à elle seule, à déclencher le suicide cellulaire. Ces gènes n'entraînent la multiplication cellulaire qu'à condition que d'autres gènes soient aussi exprimés pour bloquer le suicide cellulaire. Ainsi, l'inhibition du suicide cellulaire est une étape essentielle de la cancérisation.

Le gène p53

La transformation cancéreuse est parfois liée à l'inactivation anormale d'une autre famille de gènes, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs, qui, normalement, freinent la multiplication cellulaire. Or, le gène suppresseur de tumeur *p53*, dont l'inactivation par mutation est très fréquente dans les cancers humains, participe au déclenchement du suicide cellulaire. Comme l'activation du gène *Bcl-2*, l'inactivation du gène *p53* favorise la survie anormale des cellules. Le gène *p53* veille à l'intégrité du génome cellulaire : lorsque survient une altération génétique, il oblige la cellule à interrompre sa multiplication et à réparer la lésion génétique ; quand la lésion est trop importante, *p53* déclenche le suicide cellulaire. Les mutations inactivant le gène *p53* permettent aux cellules lésées de se multiplier et de subir de nouveaux remaniements génétiques qui favorisent la transformation tumorale. La quasi-totalité des traitements anticancéreux, de la radiothérapie aux chimiothérapies, agissent en forçant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Toutefois, l'accumulation d'altérations génétiques favorise éga-

lement la résistance aux traitements anticancéreux.

Le blocage anormal des programmes de suicide cellulaire participe aussi à la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme, un des mécanismes qui font la gravité des cancers. Une cellule normale qui migre dans un organe autre que le sien s'y suicide, parce qu'elle n'y trouve pas les signaux de survie nécessaires au blocage de son programme d'autodestruction. En revanche, une cellule cancéreuse dont le programme de suicide est anormalement bloqué peut survivre en l'absence de signaux appropriés, et coloniser de nouveaux organes en formant des métastases. Tous les intermédiaires existent entre des tumeurs où les cellules meurent en grand nombre, mais se multiplient plus qu'elles ne meurent, et les tumeurs les plus agressives, où les cellules se multiplient sans mourir.

Le dérèglement des programmes de suicide cellulaire jouent aussi un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Le déclenchement des mécanismes de suicide cellulaire dans les cellules infectées et dans les cellules avoisinantes, après pénétration d'un agent infectieux, représente un mécanisme de défense ancestral de la plupart des organismes ; cette « stratégie de la terre brûlée » empêche l'agent infectieux de coloniser l'hôte. Toutefois, de nombreux virus ont contre-attaqué en exprimant des gènes qui bloquent le suicide des cellules qu'ils infectent. Le virus d'Epstein-Barr (l'agent de la mononucléose infectieuse) exprime deux gènes qui inhibent le suicide cellulaire, *BHRF1*, qui ressemble à *Bcl-2* et exerce la même action, et *LMP1*, qui déclenche l'expression de *Bcl-2* dans la cellule infectée. Le papillomavirus (à l'origine de certains cancers génitaux) exprime le gène *E6*, qui dégrade la protéine codée par le gène *p53*. L'adénovirus exprime le gène *E1A* qui déclenche la multiplication de la cellule infectée, mais aussi (comme les proto-oncogènes cellulaires) le suicide cellulaire, et le gène *E1B* qui inactive *p53* et prévient le suicide ; cette coexpression permet au virus d'entraîner la survie et la multiplication de la cellule infectée, et de se propager. D'autres virus, tel le virus du SIDA, expriment des gènes qui leur permettent de provoquer le suicide de lymphocytes non infectés, et de perturber les réactions immuni-