

# 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.*

**O**n 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

**L**a 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

CANCER IN SITU

CANCER INVASIF

VAISSEAU SANGUIN

**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.

