

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

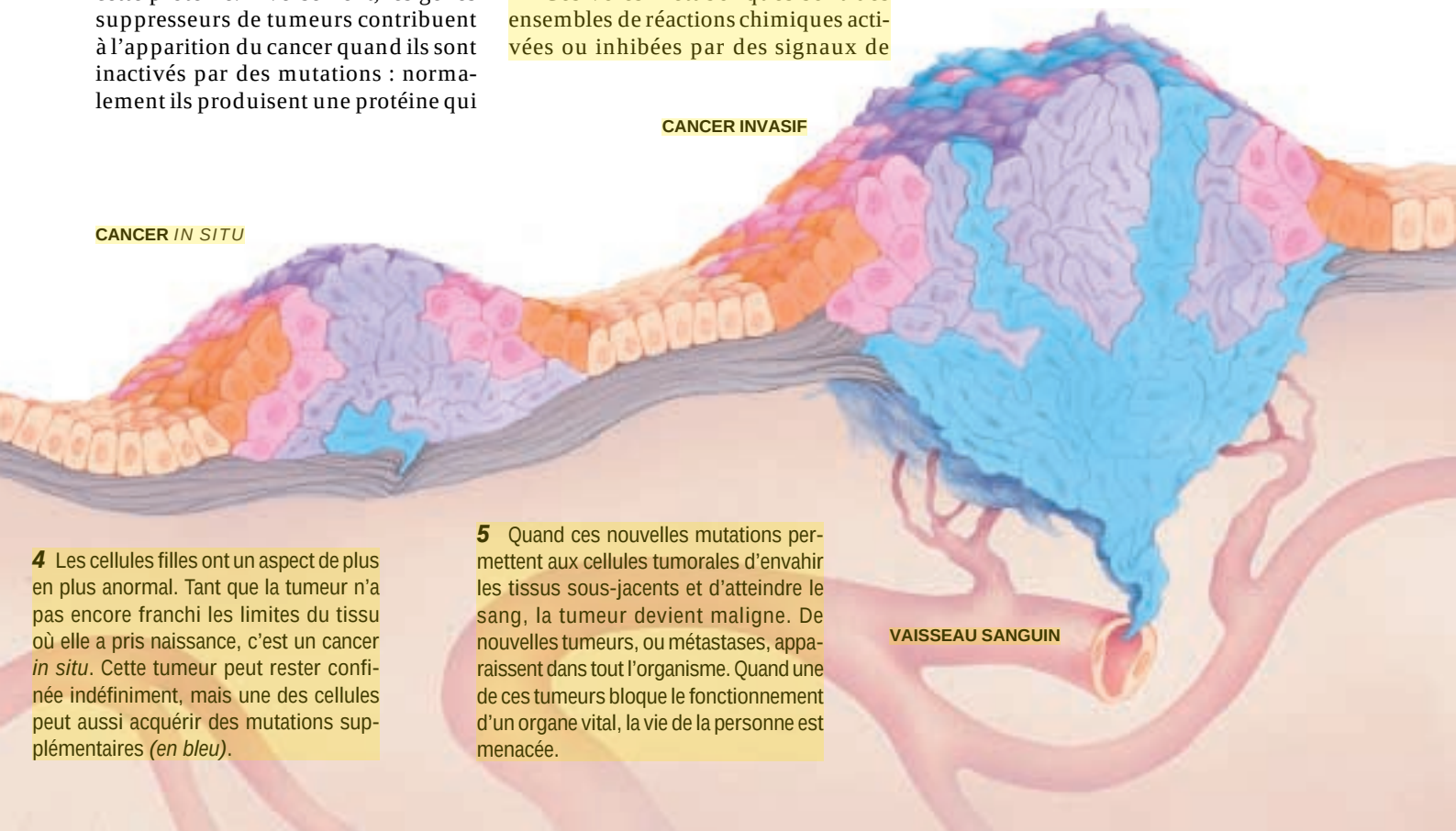
On a déterminé la fonction des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs en étudiant celle de leurs formes normales. De longues recherches ont élucidé les fonctions normales de ces gènes.

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.

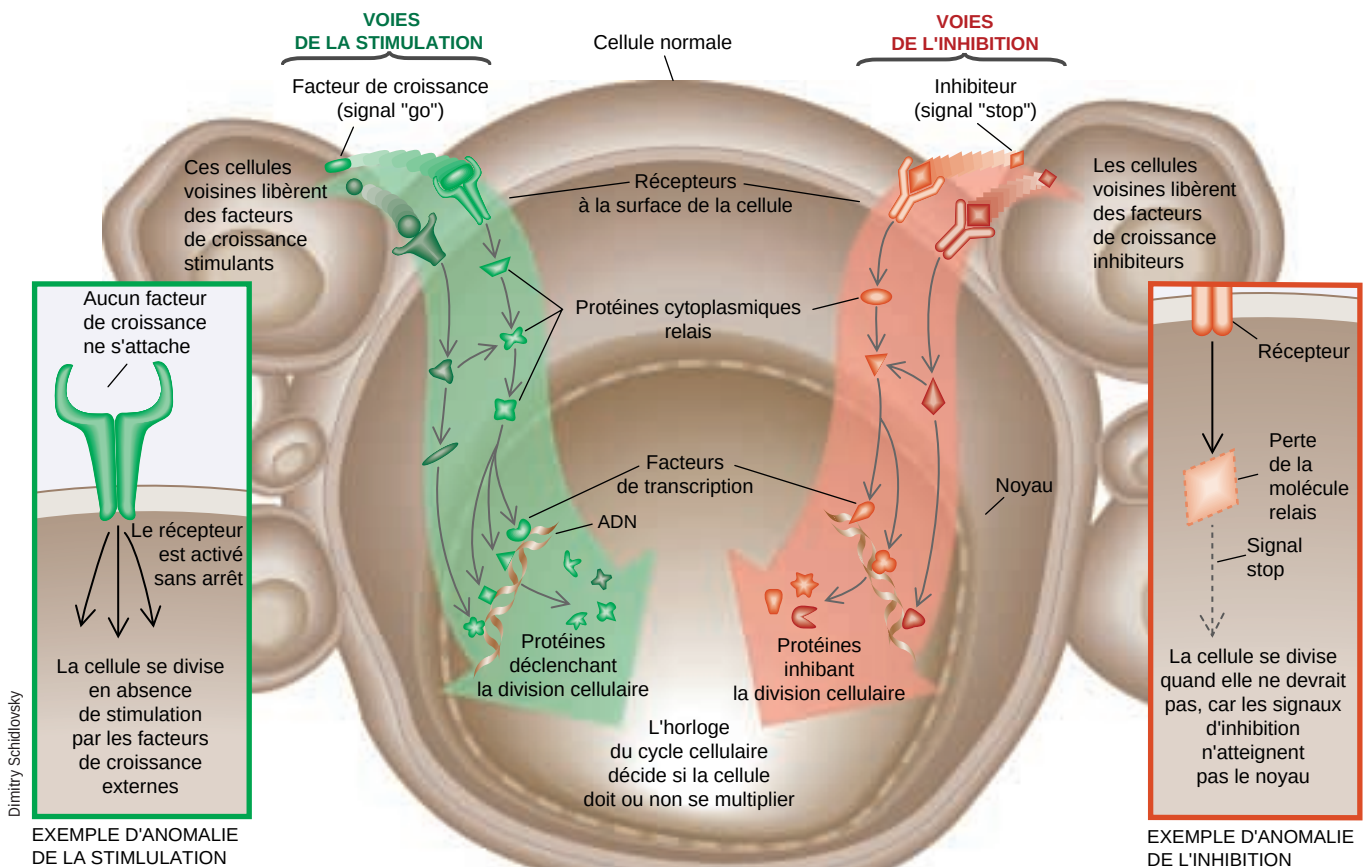
D'autres oncogènes, encore, perturbent la cascade des signaux cytoplasmiques. Ainsi les protéines codées par des gènes *ras* normaux transmettent des signaux de stimulation, des récepteurs des facteurs de croissance jusqu'à d'autres protéines qui agissent en aval. Toutefois, les protéines codées

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.