

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.

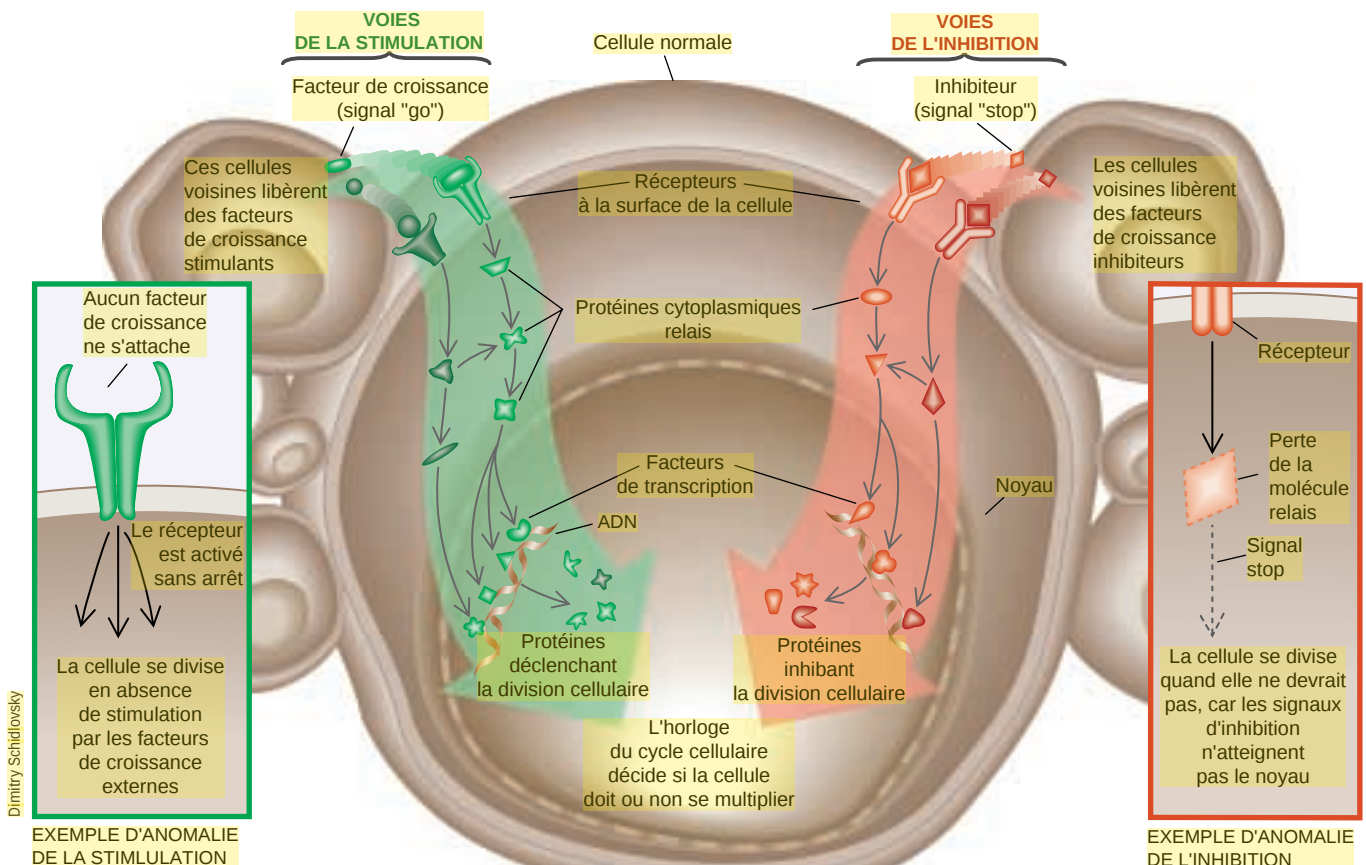
D'autres oncogènes, encore, perturbent la cascade des signaux cytoplasmiques. Ainsi les protéines codées par des gènes *ras* normaux transmettent des signaux de stimulation, des récepteurs des facteurs de croissance jusqu'à d'autres protéines qui agissent en aval. Toutefois, les protéines codées

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 <i>B</i> .
<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.