

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

Des supresseurs 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 machine inhibitrice, codés par des gènes supresseurs 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 supresseurs 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 supresseur 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 supresseurs 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 supresseur 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-

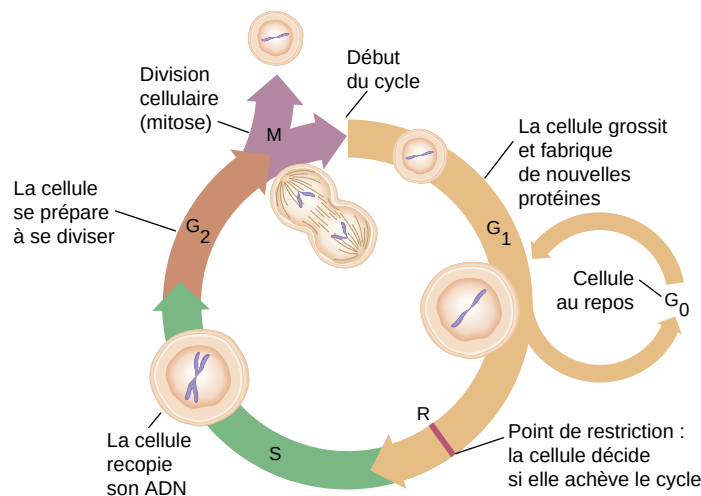
L'horloge du cycle cellulaire et le cancer

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

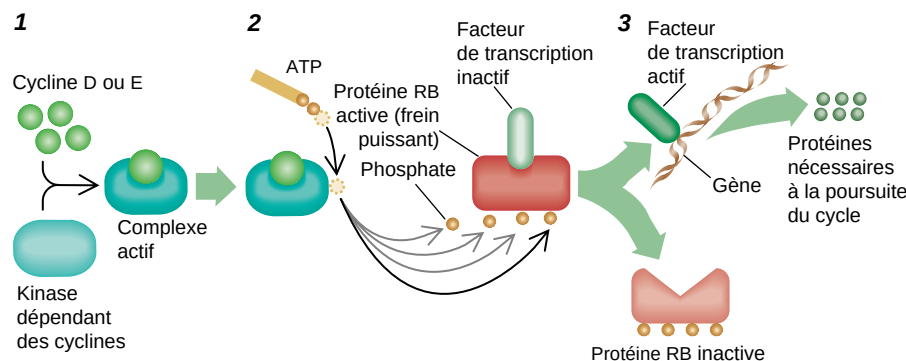
quatre protéines, nommées cyclines : d'abord la cycline D, puis les cyclines E, A et B.

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

