

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-

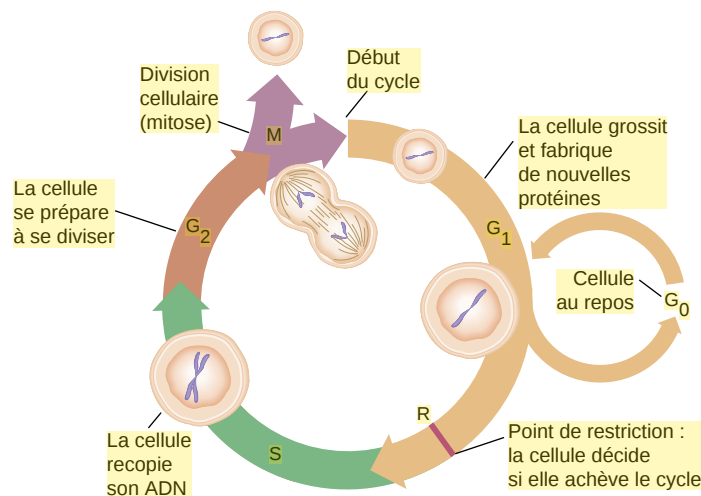
L'horloge du cycle cellulaire et le cancer

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

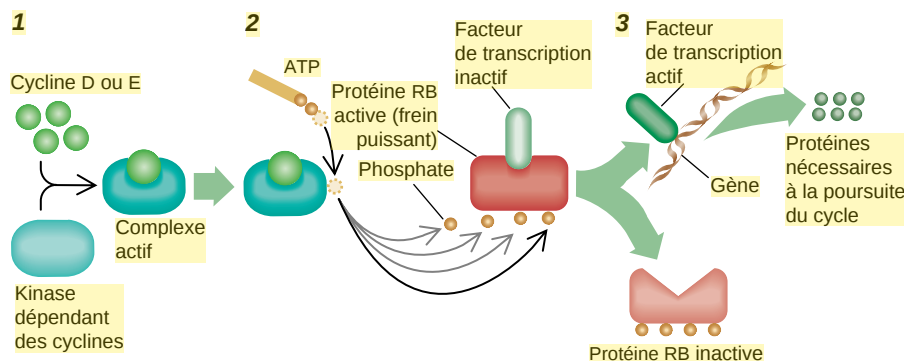
quatre protéines, nommées cyclines : d'abord la cycline D, puis les cyclines E, A et B.

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

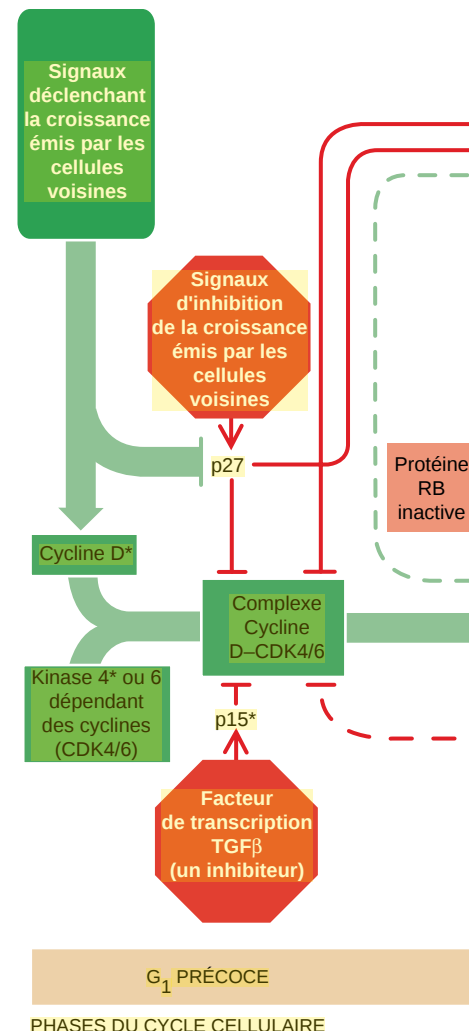
a ÉTAPES DU CYCLE CELLULAIRE



b COMMUTATEUR MOLÉCULAIRE



c L'HORLOGE DU CYCLE CELLULAIRE EN ACTION



lule doit ou non se diviser. Quand la cellule doit se diviser, l'horloge du cycle cellulaire coordonne l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la division.

Quatre étapes se succèdent au cours d'un cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1 (pour «Gap», qui signifie intervalle en anglais), la cellule grossit et la duplication de l'ADN se prépare. Cette duplication a lieu au cours de la deuxième étape, nommée S (pour «synthèse») : tous les chromosomes sont précisément copiés. Puis, pendant la période G2, la cellule se prépare à la mitose (M), au cours de laquelle la cellule mère se divise en deux cellules filles, pourvues cha-

cune d'un jeu complet de chromosomes. Les nouvelles cellules filles entrent en phase G1, et peuvent alors soit recommencer un cycle complet, soit interrompre ce cycle, temporairement ou définitivement.

L'horloge du cycle cellulaire programme cette succession d'événements à l'aide de nombreuses mo-

dépendant des cyclines, et les active (1). Ces kinases intégrées à des complexes cycline-kinase arrachent des groupes phosphate (2) à des molécules d'ATP (adénosine triphosphate) et les transfèrent à la protéine RB, le principal frein de l'horloge du cycle cellulaire. Lorsque la protéine RB manque de groupes phosphate, elle bloque le cycle (maintenant le commutateur sur la position «fermé») et piège divers facteurs de transcription. Au contraire, lorsque les com-

plexes cycline-kinase fournissent des groupes phosphate à la protéine RB, le frein cesse de fonctionner (3, en bas) et libère les facteurs de transcription qui agissent sur les gènes (3, en haut). Les facteurs libérés déclenchent la production des diverses protéines nécessaires à la poursuite du cycle cellulaire.

Dans le schéma c, on a replacé le commutateur dans le contexte des diverses interactions moléculaires qui règlent le cycle cellulaire. L'action du commutateur en position «ouvert» est représentée au-dessus du point R. L'hyperactivité des protéines de stimulation – les cyclines D, E et CDK4 – serait associée à certains cancers humains. On a aussi montré que diverses protéines d'inhibition sont inactivées. Parmi elles, les protéines p53 (perdue ou inefficace dans plus de la moitié des tumeurs), RB, p16 et p15. Toutes ces perturbations dérèglent l'horloge du cycle cellulaire et déclenchent une prolifération excessive des cellules.

