

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-

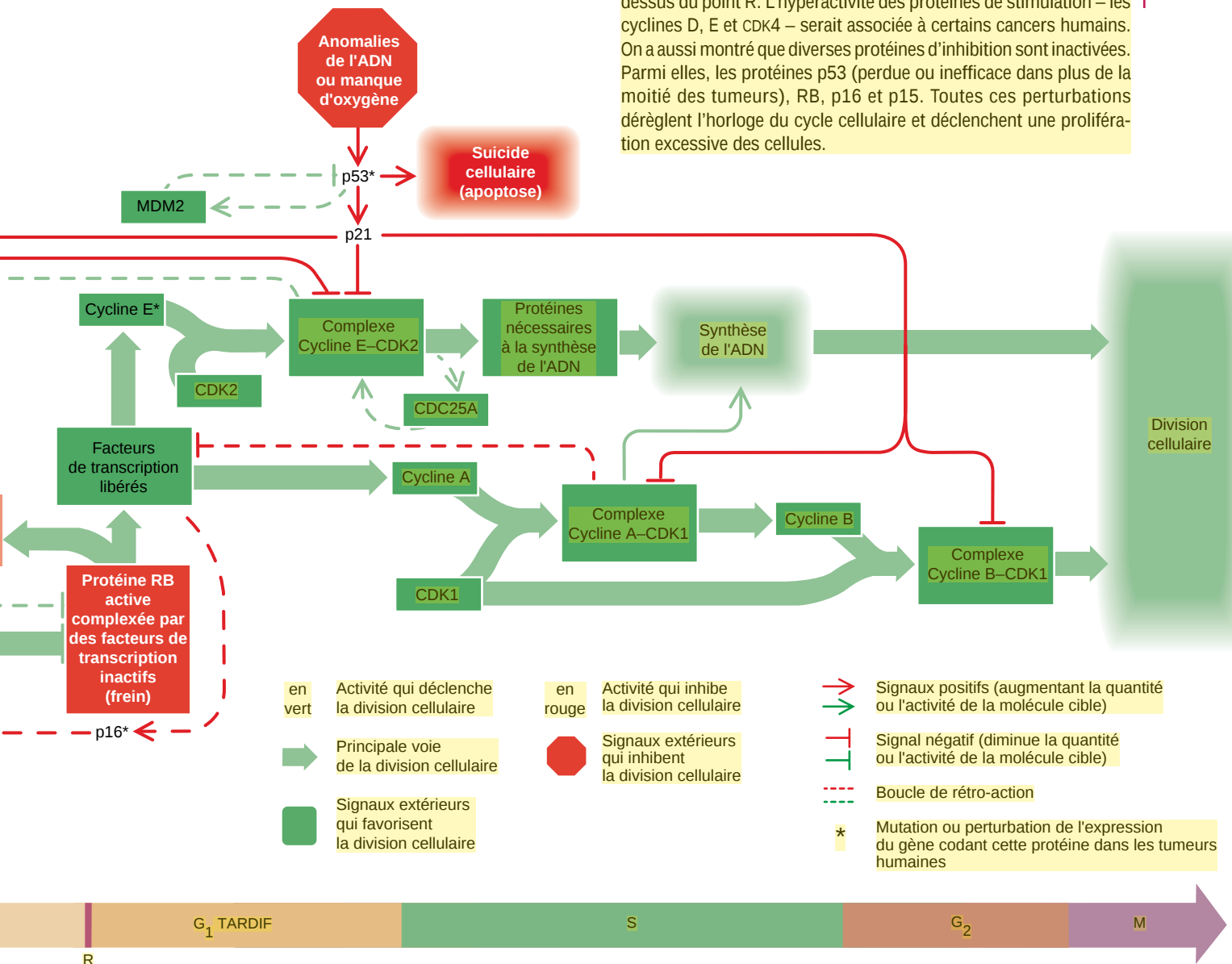
cune d'un jeu complet de chromosomes. Les nouvelles cellules filles entrent en phase G1, et peuvent alors soit recommencer un cycle complet, soit interrompre ce cycle, temporairement ou définitivement.

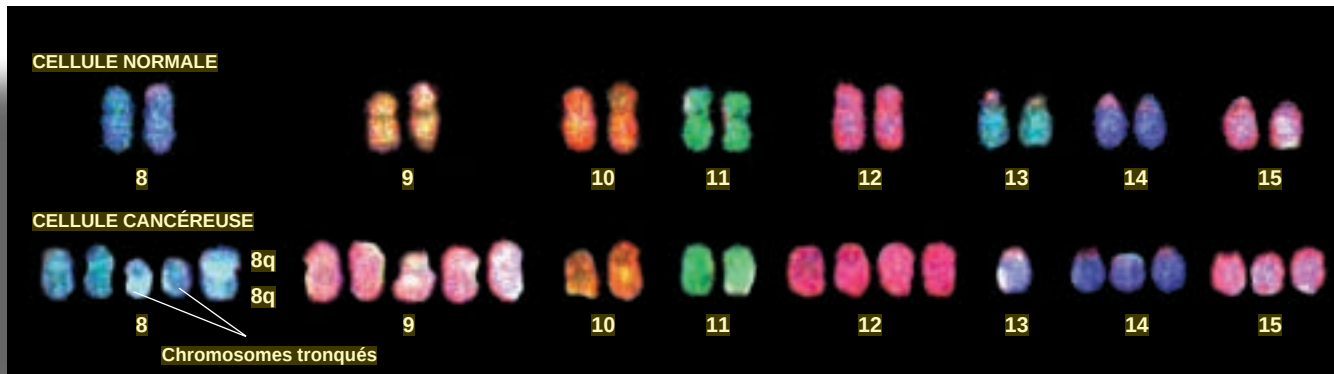
L'horloge du cycle cellulaire programme cette succession d'événements à l'aide de nombreuses mo-

dépandant 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.





2. LES CHROMOSOMES HUMAINS d'une cellule normale en cours de division (*en haut*) sont appariés (*seuls les chromosomes 8 à 18 ont été photographiés*). Au contraire, les chromosomes d'une cellule d'une tumeur du col de l'utérus présentent plusieurs anomalies (*en bas*) : des copies surnuméraires ; des délétions de matériel génétique ; des

ruptures et des assemblages erronés de segments chromosomiques (*le chromosome 8 de droite*). Les pertes d'une des deux copies d'un chromosome sont fréquentes, comme c'est le cas pour le chromosome 13. Ces anomalies favorisent la progression tumorale quand elles activent un oncogène, quand elles augmentent le nombre d'exem-

pléures, telles les cyclines et les kinases dépendant des cyclines (CDK), qui s'associent pour déclencher les différentes étapes du cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1, par exemple, les cyclines de type D s'associent aux kinases CDK 4 ou CDK 6, formant des complexes moléculaires qui agissent sur la protéine RB, un puissant inhibiteur de la croissance. Cette interaction lève l'action inhibitrice due à la protéine RB : la cellule s'engage dans la phase S de synthèse de l'ADN.

Diverses protéines inhibitrices arrêtent le cycle. Parmi elles, les protéines p15 et p16 bloquent l'activité des kinases CDK associées à la cycline et préviennent le passage à la phase S. Un autre inhibiteur des kinases CDK, la protéine p21, agit durant tout le cycle cellulaire. Son expression est régulée par la protéine p53 codée par un gène suppresseur de tumeurs ; p53 contrôle la santé de la cellule, l'intégrité de son ADN et le bon déroulement des différentes étapes du cycle cellulaire.

Les cellules des tumeurs du sein produisent souvent trop de cyclines D et E. Dans de nombreux mélanomes, les mélanocytes (des cellules de l'épiderme) ont perdu le gène qui code la protéine inhibitrice p16. La moitié de toutes les tumeurs humaines sont dépourvues de protéine p53 fonctionnelle. Enfin dans les cancers du col de l'utérus qui sont déclenchés par les papillomavirus, les protéines RB et p53 sont souvent inactives, de sorte que deux des principaux régulateurs de l'horloge du cycle cellulaire sont

court-circuités : l'horloge tourne en ignorant tous les signaux extérieurs qui indiquent de s'arrêter. Si l'on parvenait à museler les cyclines et les kinases CDK actives au cours du cycle cellulaire, on empêcherait les cellules cancéreuses de se développer.

Nous avons vu comment les tissus normaux évitent le cancer en privant les cellules des facteurs qui stimulent la croissance ou en les inondant de facteurs qui inhibent la prolifération. Inversement, les cellules en voie de cancérisation échappent souvent à ces contrôles : elles s'autostimulent et deviennent insensibles aux signaux inhibiteurs. Les cellules sont équipées de systèmes de sécurité qui les protègent contre les divisions incontrôlées, mais de nouvelles mutations annihilent ces défenses et contribuent à l'apparition du cancer.

Défaillance des systèmes infallibles

L'un des systèmes de sauvegarde, présent dans chaque cellule, provoque le suicide, ou «apoptose», des cellules endommagées ou dérégulées. Les lésions de l'ADN, l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs déclenchent l'apoptose. Bien que la cellule endommagée disparaisse, cette destruction ne nuit pas à l'organisme et élimine les menaces potentielles que représentent des mutations cancérogènes. Les tumeurs qui apparaissent dans les tissus naissent des rares cellules génétiquement

modifiées qui échappent aux mécanismes d'apoptose.

Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose de diverses façons. Comme la protéine p53 participe au déclenchement du suicide cellulaire, son inactivation, dans de nombreuses cellules tumorales, est un premier moyen. De même, les cellules cancéreuses produisent aussi un excès de la protéine Bcl-2, qui inhibe les mécanismes de l'apoptose.

Cette résistance à l'apoptose menace les patients, d'une part en favorisant l'expansion de la tumeur et, d'autre part, en rendant les tumeurs insensibles aux traitements. Pendant longtemps, on a cru que la radiothérapie et la chimiothérapie détruisaient directement les cellules malignes, en détériorant leur ADN, mais on sait aujourd'hui que les traitements endommagent peu l'ADN ; en revanche, les cellules où ces dégâts ont lieu détectent que les lésions subies seraient trop difficiles à réparer et elles s'autodétruisent rapidement. Il en résulte que les cellules cancéreuses qui peuvent éviter l'apoptose sont peu sensibles aux traitements. Inversement, des traitements qui restaureraient l'apoptose amélioreraient l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

L'immortalisation des cellules

Les cellules sont pourvues d'un deuxième mécanisme de défense contre la prolifération, distinct de l'apoptose :