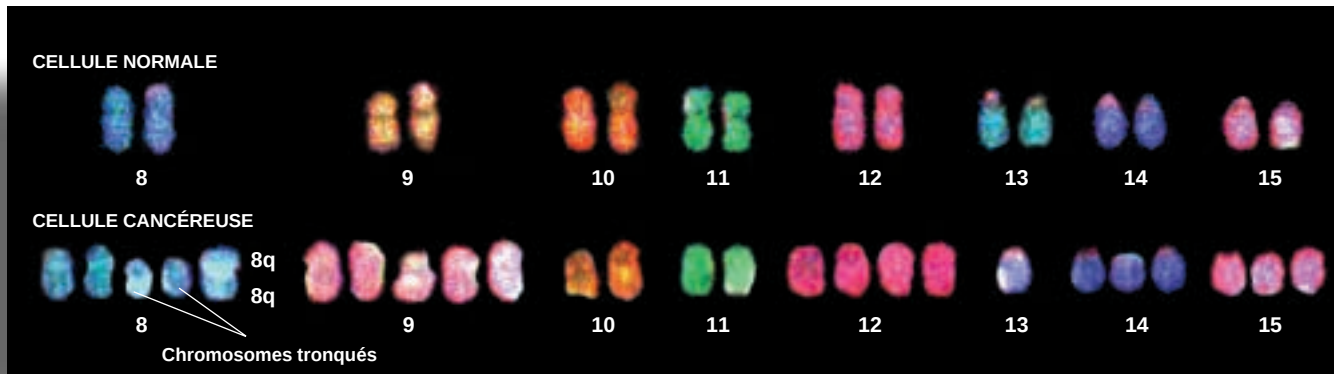




2. LES CHROMOSOMES HUMAINS d'une cellule normale en cours de division (*en haut*) sont appariés (*seuls les chromosomes 8 à 18 ont été photographiés*). Au contraire, les chromosomes d'une cellule d'un tumeur du col de l'utérus présentent plusieurs anomalies (*en bas*) : des copies surnuméraires ; des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

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

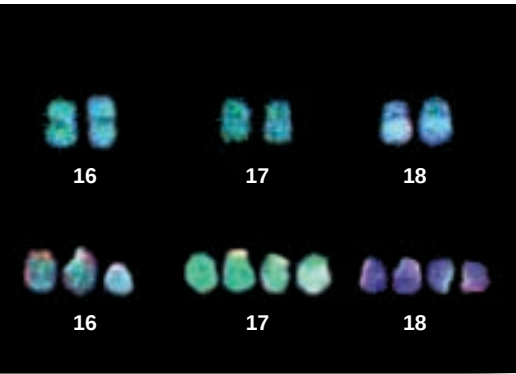
modifiées qui échappent aux mécanismes d'apoptose.

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 :



plaires d'un oncogène ou quand elles éliminent un gène suppresseur de tumeurs. Cette photographie a été obtenue par une nouvelle méthode de visualisation des chromosomes : le caryotype spectral.

il limite le nombre total de divisions que peut subir une cellule.

Quand on cultive des cellules d'embryon humain ou d'embryon de souris, on observe que leur population double à peu près chaque jour. Toutefois, après une cinquantaine de divisions (dans le cas des cellules humaines), les divisions cessent et une sénescence apparaît. Cependant les cellules dont les gènes *RB* et *p53* sont mutés continuent à se diviser à un stade où les cellules normales s'arrêtent, et elles atteignent finalement un stade « de crise », où nombre d'entre elles meurent. Certaines survivent toutefois à cette étape et deviennent immortelles : elles-mêmes et leurs cellules filles se divisent ensuite à l'infini.

Ces observations montrent, dans une population cellulaire, qu'un mécanisme dénombre les divisions cellulaires. On l'a récemment découvert : c'est le raccourcissement des télomères. Ces segments d'ADN, localisés aux extrémités des chromosomes, « enregistrent » le nombre de divisions cellulaires. Comme les embouts en plastique qui terminent les lacets de chaussure, les télomères protègent les extrémités des chromosomes. Dans la plupart des cellules humaines, ils raccourcissent un peu à chaque réplication des chromosomes, au cours de la phase S du cycle cellulaire. Lorsqu'ils sont devenus trop courts, ils envoient un message d'alarme qui ordonne aux cellules d'entrer en sénescence. Quand les cellules n'entrent pas en sénescence, un raccourcissement

supplémentaire du télomère finit par déclencher la crise : plusieurs chromosomes de la cellule fusionnent ou se disloquent, créant un chaos génétique fatal pour la cellule.

Si les télomères dénombreraient correctement les divisions cellulaires dans les cellules cancéreuses, la prolifération cesserait bien avant que les tumeurs ne grossissent. Les divisions seraient interrompues par le programme de sénescence ou par la perturbation des chromosomes. Toutefois, ce dernier rempart contre le cancer est franchi en raison de l'activation du gène qui code de l'enzyme nommée télomérase.

Absente de la quasi-totalité des cellules saines, cette enzyme est présente dans presque toutes les cellules tumorales, où elle remplace les segments de télomères éliminés à chaque division cellulaire. Elle préserve ainsi l'intégrité des télomères et permet aux cellules de se répliquer sans fin. Malheureusement, l'immortalité ainsi conférée aux cellules permet aux tumeurs de se développer, tandis que les cellules précancéreuses ou déjà cancéreuses accumulent les mutations supplémentaires, qui favorisent leur capacité à se diviser, à envahir les tissus et à métastaser.

Si la télomérase est une faiblesse cellulaire, parce que sa seule activation rend les cellules immortelles, elle est aussi un espoir de traitement : si l'on parvenait à inhiber la télomérase des cellules cancéreuses, leurs télomères se raccourciraient à chaque division et les cellules finiraient par se détruire. De nombreuses équipes recherchent des médicaments qui auraient la télomérase comme cible.

Les cancers précoces

La transformation cancéreuse, avec l'accumulation des mutations qui causent la malignité, dure généralement plusieurs dizaines d'années. Néanmoins, chez certaines personnes, les tumeurs se développent beaucoup plus vite, et le cancer apparaît des dizaines d'années avant l'âge moyen d'apparition. Pourquoi la formation des tumeurs est-elle alors accélérée ?

Beaucoup de ces personnes ont hérité d'un de leurs parents un gène muté qui peut provoquer un cancer. Lorsqu'un œuf fécondé commence à

se diviser, tous les gènes du spermatozoïde et de l'œuf sont recopiés, de sorte que toutes les cellules de l'organisme en ont une copie. Pour cette raison, des mutations de gènes essentiels au contrôle de la croissance, par exemple, se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Le terrain est ainsi préparé : le développement tumoral peut s'effectuer en un ou deux ans, au lieu des 30 à 40 ans généralement nécessaires ; en outre, les gènes mutés sont transmis de génération en génération, de sorte que plusieurs membres d'une famille risquent d'avoir un cancer précoce.

Une forme de cancer du côlon est ainsi clairement familiale. La plupart des cancers colorectaux surviennent de façon sporadique, résultat de mutations génétiques aléatoires acquises au cours de la vie. Dans certaines familles, toutefois, plusieurs personnes ont des tumeurs précoces du côlon dues à un gène muté transmis aux enfants. Dans les cas sporadiques, une mutation inactive le gène suppresseur de tumeurs *APC* : certaines cellules de l'épithélium intestinal dont le génome est muté prolifèrent, un polype bénin apparaît, et ce dernier se transforme parfois en cancer. Dans certaines familles, le gène *APC* anormal est transmis de parent à enfant, et les personnes ayant hérité une copie mutée de ce gène ont très vite des centaines, voire des milliers de polypes, dont certains sont à l'origine de cancers.

La liste des cancers familiaux associés à la transmission de gènes suppresseurs de tumeurs mutés s'allonge. Ainsi, les mutations du gène qui code la protéine *RB* provoquent souvent un cancer de l'œil (un rétinoblastome) chez l'enfant ; ultérieurement, ces mutations augmentent le risque d'ostéosarcome (un cancer des os). Lorsqu'il est muté, le gène suppresseur de tumeurs *p53* provoque également des tumeurs de divers tissus : c'est le syndrome Li-Fraumeni (voir *Les causes du cancer*, par Dimitrios Trichopoulos, Frederick Li et David Hunter, page 56). Les gènes *BRCA-1* et *BRCA-2*, récemment isolés, semblent être responsables de l'essentiel des cancers du sein d'origine familiale : ils seraient responsables de 20 pour cent des cancers du sein survenant avant la ménopause et d'une proportion notable des cancers familiaux de l'ovaire.