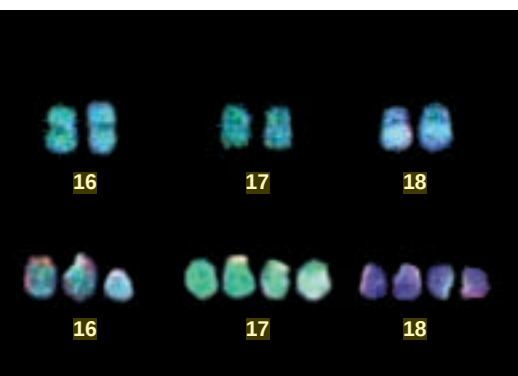




plaires d'un oncogène ou quand elles éliminent un gène suppresseur de tumeurs. Cette photographie a été obtenue par une nouvelle méthode de visualisation des chromosomes : le caryotype spectral.

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. Pendant 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 réplique 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.

Des mutations dans d'autres types de gènes participent aussi à certains cancers familiaux précoces. Toutefois, même lorsqu'ils sont «normaux» à la naissance, les gènes sont lésés tout au long de la vie par des agents cancérogènes soit exogènes, c'est-à-dire produits par l'environnement, soit endogènes, synthétisés par les cellules de l'organisme. De surcroît, des erreurs génétiques sont parfois introduites par les enzymes qui assurent la réplication de l'ADN. La plupart de ces erreurs génétiques sont rapidement corrigées par un système de réparation actif dans toutes les cellules, mais quand une erreur échappe au système de réparation, la lésion génétique devient permanente et elle est transmise à toute la descendance cellulaire.

Grâce à l'efficacité du système de réparation, des décennies s'écoulent avant que toutes les mutations nécessaires au développement de la malignité ne s'accumulent dans une même cellule. Toutefois, certains défauts héréditaires accélèrent le développement tumoral en empêchant les protéines qui réparent l'ADN endommagé d'agir : les mutations qui devraient s'accumuler lentement dans l'ADN se multiplient de façon inquiétante. Parmi les gènes mutés figurent toujours ceux qui commandent la prolifération des cellules.

C'est le cas pour un autre cancer du côlon : le cancer colorectal héréditaire sans polypose. Les personnes atteintes fabriquent des versions anormales d'une des protéines qui réparent les erreurs faites par le dispositif de réplication de l'ADN. Les cellules colorectales réparent alors mal les erreurs dans l'ADN, les mutations s'accumulent, et le cancer survient au moins 20 ans plus tôt que dans les formes sporadiques. Dans le cas du xéoderma pigmentosum, un syndrome familial qui prédispose au cancer, les personnes atteintes héritent d'une copie anormale d'un gène qui assure la réparation de l'ADN endommagé par les rayons ultraviolets : elles ont souvent des cancers de la peau déclenchés par le soleil.

De même, les cellules dont le gène *ATM* est muté détectent mal certaines anomalies de l'ADN et, de ce fait, réparent mal ces anomalies. Les personnes ont souvent des maladies neurodégénératives, des malformations des vaisseaux sanguins et divers cancers ; dix pour cent des cancers familiaux du sein seraient dus à la

transmission d'une copie défectueuse du gène *ATM*.

Au cours des prochaines années, la liste des gènes de susceptibilité au cancer devrait s'allonger, grâce au projet Génome humain, qui vise à identifier tous les gènes humains (voir *Adhérence cellulaire, communication et cancer*, par François Schweisguth et Jean Paul Thiery, page 50). En utilisant les outils de l'analyse moléculaire, on pourra prévoir quels membres des familles à risque ont hérité du gène normal et quels sont ceux qui ont eu la chance d'hériter de copies normales des gènes incriminés.

Par-delà la prolifération

Bien que nous ayons beaucoup appris sur les bases génétiques de la prolifération cellulaire, nous ignorons encore presque tout des gènes qui contribuent aux étapes ultérieures du développement tumoral : la prolifération des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur, l'invasion des tissus environnants et la formation des métastases. Toutefois, la recherche progresse rapidement (voir *Cancer et métastases*, par Erkki Ruoslahti, page 44 et *Des garrots sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

Nous sommes encore loin d'une description complète et détaillée de l'histoire des tumeurs humaines, de leur naissance jusqu'à la mort des personnes atteintes du cancer. Ces histoires sont écrites dans le langage des gènes et des molécules. Dans une dizaine d'années, nous les aurons sans doute précisées en identifiant la suite des événements qui jalonnent la transformation d'une cellule normale en une tumeur maligne, invasive.

Nous comprendrons alors pourquoi certaines masses localisées restent toujours bénignes, ne devenant jamais ni malignes ni invasives, et pourquoi on trouve de telles tumeurs bénignes dans presque tous les organes. Peut-être comprendrons-nous aussi pourquoi certains gènes mutés sont associés à certains types de cancers plutôt que d'autres. Ainsi, le gène suppresseur de tumeurs *RB* est souvent muté dans les rétinoblastomes, dans les carcinomes de la vessie et dans le cancer du poumon à petites cellules, mais il ne l'est presque jamais dans le cancer du sein ou dans le cancer colorectal. Les recherches en biologie du développement (en embryologie)

devraient répondre à plusieurs des questions ouvertes, par exemple : les gènes du développement ne sont-ils pas ceux qui, bien des années plus tard, seront responsables des cancers ?

La quantité d'informations accumulées au cours des 20 dernières années sur l'origine du cancer n'a pas d'équivalent dans l'histoire de la recherche biomédicale. Certains résultats ont déjà des applications : on a conçu des outils moléculaires pour dépister et évaluer l'agressivité de certains cancers. Toutefois, si l'on a amélioré le dépistage, les progrès thérapeutiques restent décevants. C'est notamment parce que les cellules tumorales diffèrent peu des cellules saines : une infime proportion des dizaines de milliers de gènes d'une cellule sont endommagés au cours de la transformation maligne. Comme les cellules normales et les cellules malignes ont presque le même aspect, toute attaque contre la tumeur détruit aussi des tissus sains.

Pourtant, le sort de la bataille semble changer. Pour infimes que soient les différences entre les cellules normales et les cellules cancéreuses, elles existent. Les caractéristiques spécifiques des tumeurs sont autant de cibles pour de nouveaux médicaments. Les molécules découvertes par hasard devraient bientôt être remplacées par des molécules conçues rationnellement, donnant des traitements anticancéreux ciblés. Je suis persuadé que les dix premières années du XXI^e siècle nous apporteront des traitements auxquels les cancérologues du XX^e siècle n'ont osé rêver.

Robert WEINBERG est professeur de biologie à l'Institut de technologie du Massachusetts

J. CAIRNS, *Cancer : Science and Society*, W.H. Freeman, 1978.

H. VARMUS et R.A. WEINBERG, *Genes and the Biology of Cancer*, Scientific American Library (distribué par W.H. Freeman), 1993.

B. VOGELSTEIN et K.W. KINZLER, *The Multistep Nature of Cancer*, in *Trends in Genetics*, vol. 9, n° 4, pp. 138-141, avril 1993.

J.M. BISHOP, *Cancer : The Rise of the Genetic Paradigm*, in *Genes and Development*, vol. 9, n° 11, pp. 1309-1315, 1^{er} juin 1995.

G.M. COOPER, *Oncogenes* (deuxième édition), Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995.

Cancer et métastases

ERKKI RUOSLAHTI

Des cellules tumorales envahissent l'organisme parce qu'elles n'obéissent plus aux ordres qui devraient les maintenir à leur place. Des molécules qui empêcheraient ces migrations seraient de nouvelles armes thérapeutiques.

Tous les organismes pluricellulaires sont des communautés de cellules qui occupent chacune une place appropriée à la tâche qu'elle doit accomplir, pour que l'ensemble fonctionne correctement. À l'exception des globules blancs, qui patrouillent dans l'organisme à la recherche des micro-organismes envahisseurs et des lésions tissulaires, toutes les autres cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie intégrante. Au contraire,

les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus.

Les métastases, ou tumeurs secondaires dues à la dissémination de cellules cancéreuses dans divers tissus, font la gravité des cancers : si l'ablation chirurgicale d'une tumeur primaire est assez facile, on ne traite généralement pas un cancer métastasé par la chirurgie seulement, en raison de la multitude des tissus atteints. Une tumeur maligne libère des cellules cancéreuses qui envahissent divers tissus normaux et y donne des métastases.

Dans les pays dont la situation sanitaire est précaire, certaines personnes vivent avec des tumeurs grosses comme un ballon de football ; les cellules de ces tumeurs bénignes ont proliféré, mais, contrairement aux cellules malignes, elles n'envahissent pas les autres tissus et n'y créent pas de métastases.

Autrement dit, l'acquisition de la capacité de migrer vers d'autres tissus est un événement indispensable à l'acquisition de la malignité. Pour métastaser, les cellules cancéreuses doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. À chacune de ces étapes, elles

