

III. RÉPONSES TARDIVES

Le cancer : un reflet de l'échec des défenses

Chez l'homme, les cellules d'un organisme sain ne se divisent que sur ordre des cellules environnantes. Au contraire, les cellules cancéreuses, ignorant les signaux qui limiteraient leur prolifération, n'obéissent qu'à leur propre programme de duplication. Les cellules d'une tumeur proviennent toutes de la division anormale d'une cellule unique, à l'origine d'un clone tumoral. Le processus, qui s'étale sur des années ou des dizaines d'années, résulte d'une accumulation de mutations dans certains gènes de cette cellule.

Deux classes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur, codent des protéines participant à la régulation du cycle cellulaire et jouent un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Les premiers stimulent la croissance cellulaire, les seconds la freinent. La perte, ou délétion, d'un fragment chromosomique porteur d'un gène suppresseur de tumeur, par cassure des deux brins de l'ADN sous l'action d'un rayonnement ionisant ou d'un autre agent mutagène, pourra conduire à rendre inopérant un mécanisme d'arrêt de la division cellulaire. Les gènes codant les systèmes de réparation interviennent également dans la cancérisation. L'introduction de mutations dans ces derniers entraîne une instabilité de l'ADN, puisque l'ensemble des cellules tumorales contiendra un ADN réparé de manière variable, donc différent d'une cellule à l'autre.

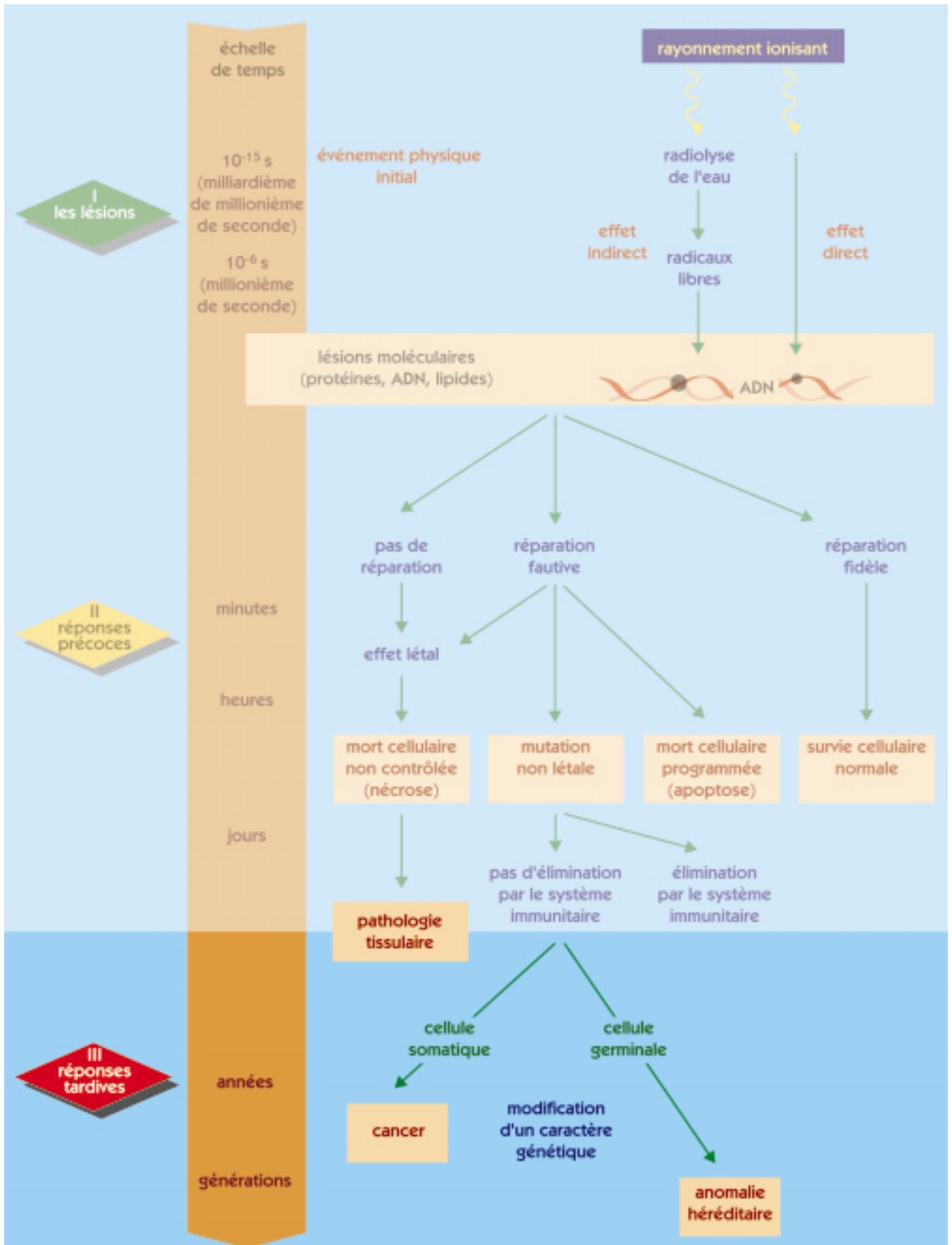
Les lésions de l'ADN, l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur provoquent normalement le suicide de la cellule. Le clone tumoral provient donc d'une cellule pouvant échapper à cette mort programmée. Le deuxième mécanisme de défense des cellules contre la prolifération met en jeu le raccourcissement, à chaque duplication, de segments d'ADN localisés aux extrémités des chromosomes et qui enregistrent le nombre de divisions cellulaires. Lorsqu'ils deviennent trop courts, ces télomères ne protègent plus les extrémités chromosomiques, occasionnant de nombreuses fusions entre elles. Des chromosomes instables sont générés, créant un chaos génétique fatal à la cellule. La télomérase, enzyme qui remplace les segments de télomères éliminés à chaque division, est absente de la quasi-totalité des cellules saines mais présente dans presque toutes les cellules tumorales. L'immortalité peut ainsi être conférée à une cellule ayant subi des modifications du gène codant cette enzyme.

Toutes les cellules constitutives des organismes supérieurs contiennent deux jeux de chromosomes homologues et par conséquent deux exemplaires de chaque gène. Un cancer ne surviendra que si les deux copies d'un même gène, par exemple un suppresseur de tumeur, sont mutées. En conséquence, une tumeur se développe par étapes et apparaît après mutation de plusieurs gènes, ce qui explique le long délai existant généralement entre une mutation initiale et l'évolution clonale.

Les cellules sexuelles, quant à elles, ne sont dotées que d'un jeu de chromosomes afin que l'addition d'un ovule et d'un spermatozoïde conduise à un œuf en contenant deux jeux. Une mutation localisée dans le patrimoine génétique d'une cellule sexuelle pourra être transmise à la descendance et aux générations suivantes. Toutes les cellules du nouvel organisme posséderont alors la mutation puisque la croissance de l'individu se fait par divisions cellulaires successives avec copie de l'ADN à partir de l'œuf fécondé. Les personnes ayant hérité d'un gène muté d'un parent présentent alors une prédisposition au cancer, réduisant le temps d'apparition d'un clone tumoral.

Christine Jimonet

Institut national des sciences et techniques nucléaires
CEA/Saclay



Effets biologiques des rayonnements ionisants. Évolutions possibles au niveau cellulaire en fonction du temps.

N.B. Tous les événements indiqués n'ont pas la même probabilité de se produire. La survie cellulaire normale, par exemple, est le cas le plus fréquent après réparation de l'ADN.