Cancer : le trident de la mort

Autor(en): **[s.n.]**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): **- (1997)**

Heft 34

PDF erstellt am: **23.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-553927

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

CANCER

Le trident de la mort

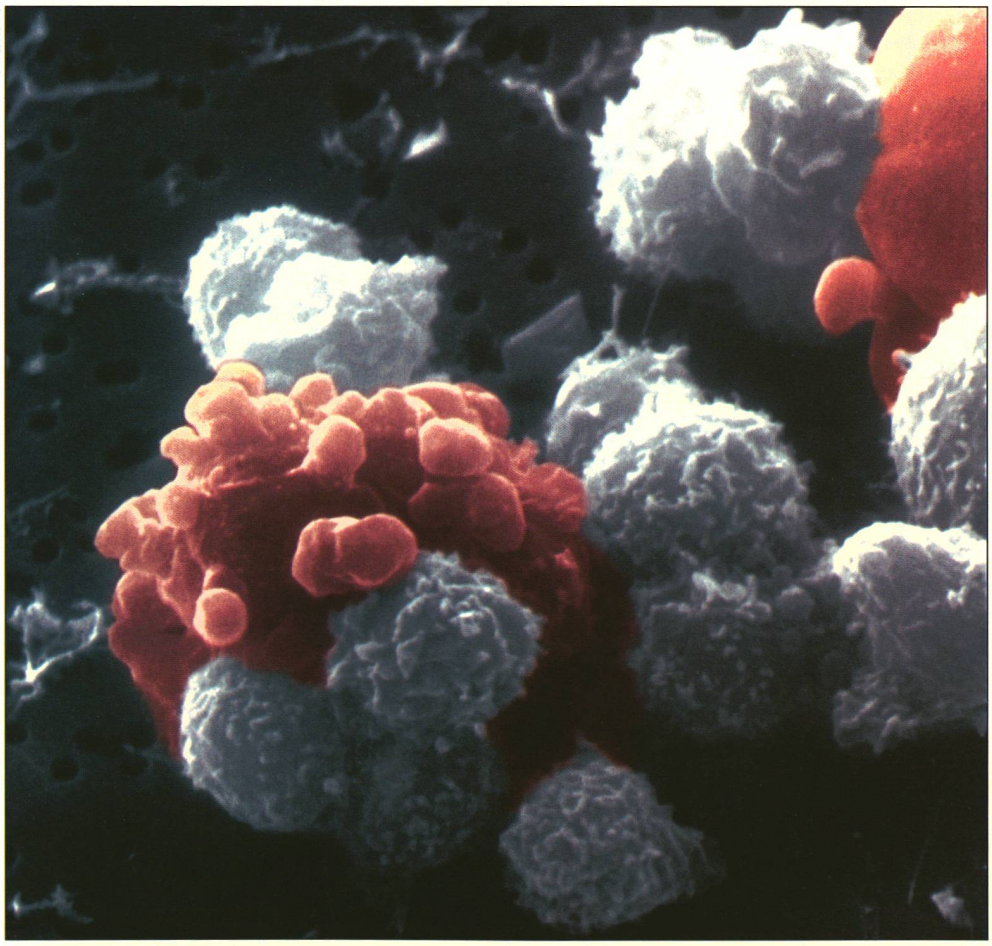
Dans les pays industrialisés, le cancer reste la deuxième cause de mortalité. Mais le tableau pourrait changer rapidement, car on a enfin compris pourquoi certaines tumeurs résistent aux globules blancs chargés de les détruire. Au coeur du problème: le système *Fas*, qui déclenche l'autodestruction des cellules.

Les cellules de notre corps sont toutes capables d'entrer dans un processus d'autodestruction rapide. *«Apoptose»*, tel est le nom que les scientifiques ont donné à ce mécanisme découvert il y a une dizaine d'années. Dans la cellule qui entre en apoptose, le noyau commence par se flétrir puis se ratatiner; à l'intérieur, l'ADN se décompose en petits morceaux. Finalement la cellule se désagrège en formant des bulles, évitant que son contenu ne s'éparpille. Ces bulles peuvent alors facilement être absorbées et digérées par des globules blancs – voire même par de simples cellules du voisinage. Une demi-heure après le début de l'apoptose, il ne reste rien de la cellule suicidée...

En fait, sous ses allures de suicide, l'apoptose est un meurtre pour le bien commun. C'est un processus qui fait partie de la vie des organismes supérieurs, que ce soit pour limiter le nombre de cellules d'un embryon en développement, pour remplacer de vieilles cellules, ou pour se débarrasser de cellules malades.

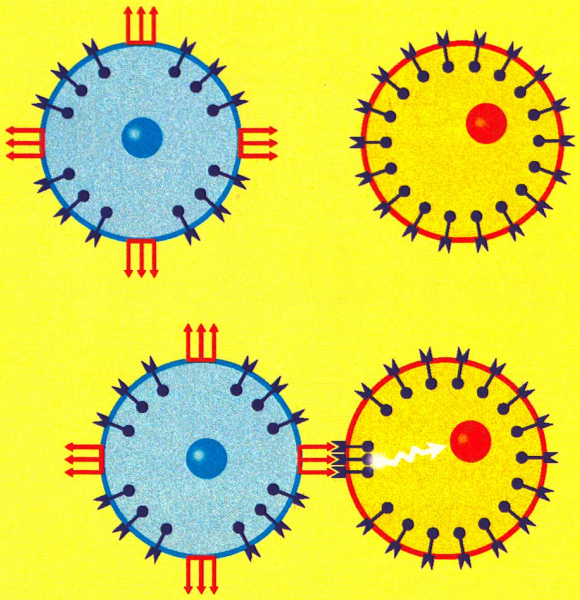
Les nombreuses équipes de recherche travaillant sur le sujet dans le monde ont identifié plusieurs mécanismes qui forcent une cellule à s'autodétruire. Et il faut retenir le nom de l'un d'entre eux, car il est en train de changer notre vision du cancer : le récepteur *Fas* et son déclencheur, le *Fas Ligand,* que l'on pourrait aussi appeler «le trident de la mort».

UNI Lausanne

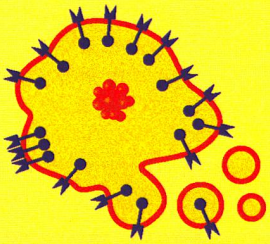


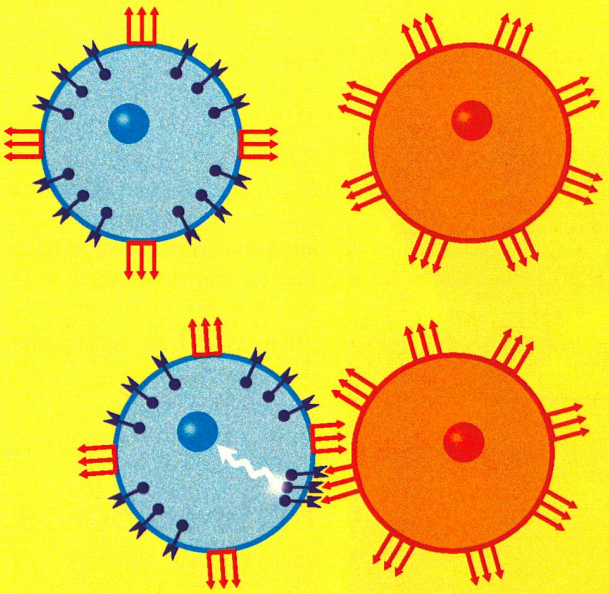
Partir en bulles

Sous l'action de plusieurs lymphocytes T qui l'agressent, une cellule tumorale (en rouge) est entrée dans le processus d'autodestruction appelé *apoptose*. Après avoir fragmenté son ADN, elle se désintègre en formant des bulles, ce qui évite que son contenu ne se répande dans l'organisme. La petitesse des bulles leur permet d'être ingérées, puis digérées par les lymphocytes.

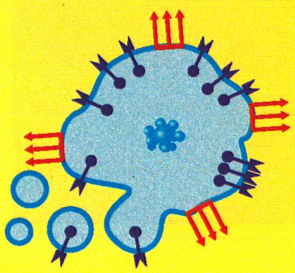


Un lymphocyte T (en bleu) attaque une cellule infectée par un virus (en jaune). Lorsque son *Fas Ligand* se lie à trois récepteurs *Fas* de la cellule malade, le processus d'apotose est déclenché: la cellule malade s'autodétruit.





Ici, le lymphocyte T s'attaque à une cellule tumorale (en orange). Non seulement la cellule tumorale ne produit plus de récepteurs *Fas* sur sa membrane, mais encore elle s'est équipée de *Fas Ligand*: le lymphocyte perd le duel et s'autodétruit.



«Le *Fas Ligand* est une arme dont certaines cellules se servent pour déclencher l'apoptose chez d'autres cellules», explique le Prof. Jürg Tschopp (Institut de biochimie de l'Université de Lausanne) qui en a caractérisé la structure moléculaire. «Il est constitué d'un assemblage de trois protéines identiques. On trouve surtout des *Fas Ligand* à la surface des globules blancs tueurs – les lymphocytes T – qui sont chargés de détruire les cellules infectées par des virus, ainsi que les cellules cancéreuses. Cette arme à trois pointes peut se lier à des sortes de détonateurs que les cellules de notre corps portent sur leur membrane: les récepteurs *Fas*. Lorsque le *Fas Ligand* d'un lymphocyte T se lie à trois de ces détonateurs, l'apoptose se déclenche dans la cellule malade...»

Un duel inégal

C'est l'équipe du japonais Shigekazu Nagata qui a découvert le *Fas Ligand* en 1993, motivant une vague de travaux scientifiques sur le sujet. On sait depuis lors que les lymphocytes T possédent non seulement l'arme *Fas Ligand* capable de déclencher l'apoptose chez les autres cellules, mais aussi les «détonateurs»: ils peuvent donc être condamnés à se suicider. Heureusement d'ailleurs! Car lorsque ces lymphocytes prolifèrent dans notre corps, après avoir lutté contre les virus de la grippe par exemple, ils finissent par se détruire les uns les autres: l'équilibre de nos défenses immunitaires se rétablit.

En novembre 1996, Jürg Tschopp et son équipe publiaient dans le magazine américain *Science* un article très remarqué. Ils avaient travaillé sur les cellules de mélanome de la peau, une tumeur particulièrement agressive provoquant une mortalité élevée chez les patients. Pendant longtemps, on s'est même demandé si les lymphocytes T identifient ces tumeurs comme des cellules dangereuses pour l'organisme, puisqu'ils se montrent incapables de les détruire. Il y a trois ans, des études menées à l'Institut Ludwig, à Epalinges au-dessus de Lausanne, ont prouvé que les lymphocytes reconnaissent parfaitement les cellules du mélanome et qu'ils les attaquent, mais sans succès.

«Nous avons ensuite compris que lorsque les lymphocytes veulent déclencher l'apoptose chez les cellules tumorales, ce sont eux qui s'autodétruisent!», commente Jürg Tschopp qui en donne l'explication: «Non seulement les cellules tumorales produisent sur leur membrane des *Fas Ligand* – l'arme des lymphocytes T – mais en

plus, elles n'ont plus de récepteurs *Fas*. Dans le duel, les cellules tumorales sont donc avantagées, car elles peuvent déclencher l'apoptose chez les lymphocytes, tout en étant invulnérables à leurs attaques.»

Depuis cette importante découverte, d'autres groupes de recherche ont observé que différents types de cellules tumorales avaient les mêmes caractéristiques: *carcinome* du colon, *hépatome* (cancer du foie), *neuroblastome* (cancer des cellules nerveuses). Et la liste va vraisemblablement encore s'allonger, comme le déclare le Prof. Tschopp: «Jusqu'à maintenant, la recherche sur le cancer s'était concentrée sur les mécanismes de prolifération anarchique des cellules. Dorénavant, on s'intéresse à leur résistance à la mort. L'inactivation du récepteur *Fas*, le détonateur de l'apoptose, semble obligatoire pour le développement d'une tumeur. Et c'est assez logique: si le détonateur fonctionnait, les cellules tumorales déclencheraient le processus d'apoptose chez leurs voisines, car elles sont très serrées les unes contre les autres.»

Uni. Lausanne

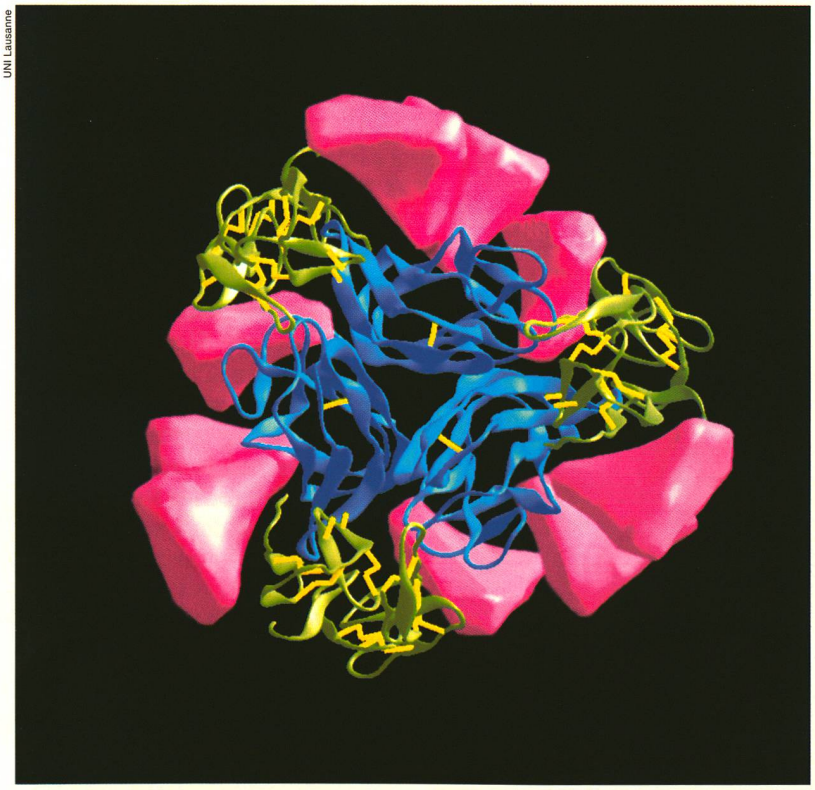
Jürg Tschopp (debout à gauche) et son équipe

Un principe général

Cela fait des années que les scientifiques cherchent un mécanisme général pour expliquer la formation des tumeurs et leur résistance au système immunitaire du corps. Ils ont fait beaucoup de découvertes sur les transformations génétiques des cellules anormales et ont considérablement amélioré les traitements des malades. Mais – il faut bien l'avouer – dans les pays industrialisés le cancer demeure la deuxième cause de mort derrière les maladies cardio-vasculaires, et on attend toujours des progrès spectaculaires. L'identification du *Fas Ligand* dans le mécanisme de genèse des tumeurs autorise de nouveaux espoirs, et il est vraisemblable que la recherche pharmaceutique essaie déjà d'exploiter cette découverte.

L'une des idées thérapeutiques est la suivante: extraire les lymphocytes T hors du sang du patient; les cultiver *in vitro*; puis les traiter avec des anticorps spéciaux pour rendre leurs «détonateurs» *Fas* inopérants. Finalement, on réinjecterait au patient ses lymphocytes devenus invulnérables. A défaut de faire mourir les cellules tumorales par le système *Fas*, ces lymphocytes modifiés pourraient utiliser d'autres armes tout aussi efficaces de leur arsenal chimique: la *perforine* qui forme des trous dans la membrane de l'adversaire, et les *granzymes*, une famille d'enzymes dont l'un, le *granzyme B*, déclenche l'apoptose par une autre voie que le système *Fas*.

UNI Lausanne



Contact mortel

Reconstruit sur ordinateur, et vu du côté de la cellule «victime», le contact moléculaire qui déclenche l'apoptose: le *Fas Ligand* – l'arme du lymphocyte tueur – est composé d'un triplet de protéines (en bleu), chacune d'entre elles étant liée à trois hydrates de carbone (en rose). Lorsque trois récepteurs *Fas* (en jaune) de la cellule victime se rapprochent, sous l'action du *Fas Ligand* qui se lie à eux, l'apoptose est déclenchée.