Pouvons-nous contrôler la prolifération cellulaire ? *

par Sydney Shall

(Laboratoire de biochimie de l'Université du Sussex).

La caractéristique essentielle de toute cellule vivante est qu'elle se reproduit. La physiologie moléculaire relative au contrôle de la reproduction cellulaire est la base même des développements normaux et anormaux, et il importe de bien la comprendre si nous nous donnons pour but de prévenir et de guérir des anomalies et des désordres, tels que le cancer.

Toute matière vivante est composée de cellules, qui peuvent soit exister isolément, soit vivre en groupes ou en communautés organisées ; on parle alors d'organismes. Pour comprendre la matière vivante, il nous faut donc étudier les cellules. Les cellules vivantes sont entourées par une membrane extérieure qui les sépare de leur environnement, mais qui permet le passage dans les deux sens des molécules dont la circulation est nécessaire. A l'intérieur de la membrane se trouve le cytoplasme, dans lequel les activités cellulaires ont lieu. Il existe dans le cytoplasme une particule cellulaire qui s'appelle le noyau. A l'intérieur de celui-ci se trouvent les chromosomes, faits d'ADN, d'ARN et de protéines (Figure 1). L'ADN, ou plus précisément l'acide désoxyribonucléique, est la matière qui contient et exprime le message de l'hérédité de toute cellule, et chaque cellule en a besoin d'une copie exacte et complète.

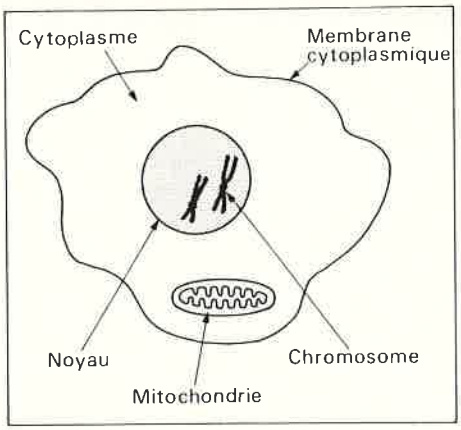

Figure 1. Schéma simplifié d'une cellule vivante.

La caractéristique essentielle de toute cellule vivante est qu'elle se reproduit. On peut dire qu'elle existe parce qu'elle dispose de la faculté de se reproduire et il ne fait guère de doute que sa physiologie a évolué pour parvenir justement à ce résultat. La plupart des organismes unicellulaires se reproduisent indéfiniment s'ils trouvent suffisamment d'espace et de nourriture. Il semble que la cellule, si elle ne faisait qu'exprimer ses propriétés les plus fondamentales, se reproduirait simplement aussi vite que permis par la nourriture et l'espace disponibles. Ce n'est que dans les êtres placés plus haut dans l'échelle de l'évolution, et qui sont pluricellulaires, que les cellules semblent avoir acquis une nouvelle propriété : celle d'arrêter leur reproduction au moment qui convient pour le bien de l'organisme dans son ensemble. Ce comportement apparaît comme étant venu s'ajouter à celui sous-jacent, et plus fondamental, selon lequel la reproduction est possible indéfiniment.

A la lumière de ces remarques, le mécanisme du contrôle de la prolifération cellulaire apparaît comme la possibilité d'arrêter cette prolifération dans l'état voulu, et au moment voulu. On peut alors se demander où réside l'importance d'étudier ce mécanisme.

La reproduction cellulaire est importante à trois points de vue, en ce qui concerne l'être humain et ses maladies. Tout d'abord, la reproduction cellulaire doit œuvrer, et de façon très ordonnée, tout au cours du développement de l'embryon, afin de donner naissance à un nouvel être humain, normal. Ensuite, il existe une grande variété de maladies de l'homme dans lesquelles un trop grand nombre de cellules est produit, dans un tissu ou un autre. Enfin, il y a cette maladie majeure de l'homme et très répandue, qui est liée à des désordres de la production des cellules et qu'on appelle le cancer. Pour comprendre le problème posé par le cancer, nous devons nous plonger plus profondément encore dans la compréhension de la reproduction cellulaire, au niveau de la physiologie moléculaire.

Chez l'homme, les cellules se trouvent dans l'un des deux états suivants : elles sont en train de se reproduire activement, ou sont soumises au mécanisme qui les empêche de le faire. la cellule prend la décision d'arrêter de se reproduire en un point déterminé de son évolution : juste avant d'entreprendre une nouvelle copie de son matériau héréditaire, l'ADN. A ce moment, la cellule s'assure également que la croissance de ses protéines, de ses acides nucléiques, que l'état de ses sources d'énergie et de ses membranes sont

* *De Spectrum 152.*

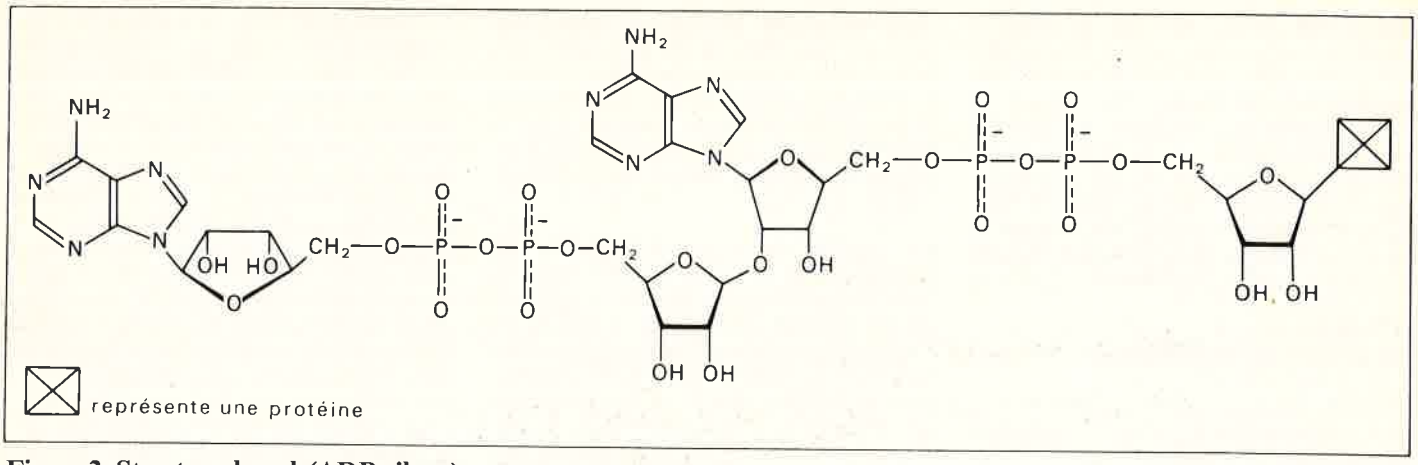

Figure 2. Structure du poly(ADP-ribose).

tels que le déclenchement d'un cycle de reproduction donnerait naissance à deux cellules normales, et absolument viables.

Ce qui touche aux sources d'énergie est particulièrement important, et m'amène à faire la relation suivante. Il y a une cinquantaine d'années, un chercheur allemand, Otto Warburg, émit l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses possèderaient un défaut fondamental dans les mécanismes respiratoires, c'est-à-dire dans leur façon de produire de l'énergie à partir des éléments adéquats, puisés dans leur environnement. Cette hypothèse s'appuyait sur une observation relative à un composé fondamental de ces mécanismes, l'AND, dérivé de la vitamine PP, ou amide nicotinique. Ce composé, l'adénine nicotinamide dinucléotide, agit en catalyseur pour tirer de l'énergie des molécules utilisables comme nourriture de la cellule. Warbourg, ainsi que d'autres, observèrent que dans les cellules cancéreuses, qui se reproduisent plus fréquemment que les cellules ordonnées voisines se trouvaient des quantités très réduites d'AND. A première vue, c'est un résultat contradictoire. Ce composé est utilisé par la cellule pour se procurer de l'énergie, et les cellules, en cours de croissance rapide, ont manifestement besoin de plus d'énergie que les autres. Cependant, elles disposent de moins d'AND pour y parvenir. Ce paradoxe a été à l'origine de beaucoup d'hypothèses, et de beaucoup d'expérimentations. Ce n'est que récemment que nous avons été en mesure d'en proposer une explication.

Les chromosomes, qui se trouvent dans le noyau de la cellule, jouent un rôle important dans la régulation des activités de la cellule. Ils le font grâce au matériau de l'hérédité qu'ils contiennent, l'ADN. On sait qu'ils contiennent aussi de l'ARN et des protéines. Récemment, on a découvert que la situation était plus complexe que ce qui était imaginé. Une fois synthétisées, les protéines doivent être modifiées chimiquement par des enzymes, et cette modification paraît exercer un rôle régulateur. Actuellement, nous connaissons quatre voies pour lesquelles les enzymes cellulaires modifient les protéines nucléaires : certains des acides aminés d'une protéine donnée peuvent être phosphorylés, acétylés, méthylés, et, outre ces trois premiers types de transformation chimique bien connus, il existe un quatrième type de modification, récemment mis en évidence.

Le poly ADP-ribose

Le corps nouvellement découvert est un polymère appelé le poly(ADP-ribose); sa structure est schématisée sur la figure 2. Ce polymère et les détails de sa synthèse biochimique offrent des particularités très intrigantes. Il dérive de l'AND, et de ce composé seulement, par une voie très inusuelle dans les synthèses rencontrées en biochimie, au point qu'on ne pensait pas qu'elle puisse exister : la liaison directe de deux cycles de ribose. Pour autant que je sache, le poly(ADP-ribose) est le seul composé produit par un organisme animal dans lequel se trouve une liaison ribose-ribose. En recherchant une telle liaison, on dispose du moyen d'identifier ce composé, très inhabituel. Du seul point de vue de la synthèse biologique, le poly(ADP-ribose) est aussi très surprenant : sa synthèse nécessite, en effet, à la fois la présence d'ADN et de protéines chromosomales. L'enzyme qui engendre le poly(ADP-ribose) ne se trouve que dans les chromosomes; le poly(ADP-ribose) lui-même ne se trouve que dans les chromosomes. Nous en avons tiré la conclusion que ce composé ne pouvait qu'être impliqué dans une fonction propre à l'activité des chromosomes. Plus précisément, on peut penser que le poly(ADP-ribose) joue un certain rôle dans un ou dans plusieurs des événements suivants : structuration des chromosomes; condensation des chromosomes; ségrégation à la mitose (la division cellulaire); biosynthèse de l'ARN; et, enfin, biosynthèse ou réparation de l'ADN.

Quelle est la fonction précise du poly(ADP-ribose) ? La question n'est pas encore tranchée, mais j'estime que le poids des preuves déjà faites encline à penser que ce composé est impliqué, pour une partie, dans les phénomènes de la biosynthèse de l'ADN et de sa répartition. Cette hypothèse place le poly(ADP-ribose) au centre des préoccupations sur notre problème principal, c'est-à-dire le contrôle de la prolifération cellulaire et la nature du cancer.

Pourquoi suis-je amené à la conviction personnelle que le poly(ADP-ribose) est impliqué dans la biosynthèse de l'ADN et dans sa répartition ? Parce que la cellule ne contient seulement que de très petites quantités de ce polymère, inhabituel, et certainement pas assez pour lui faire jouer un rôle de réservoir ou de source d'énergie. Il vaut mieux supposer que c'est une molécule affectée à des processus de régulation.

Nous savons que le poly(ADP-ribose) dérive de l'AND. En fait, on a observé que 95 % de l'AND présent dans la cellule étaient utilisés à fabriquer le poly(ADP-ribose) dans le noyau de la cellule. Il devient maintenant plus aisé d'avancer une explication pour les différentes teneurs en AND constatées dans les cellules. Nous pouvons supposer que lorsqu'une quantité inusuellement grande de poly(ADP-ribose) est synthétisée dans le noyau, les réserves d'AND de la cellule s'en trouvent considérablement diminuées, et

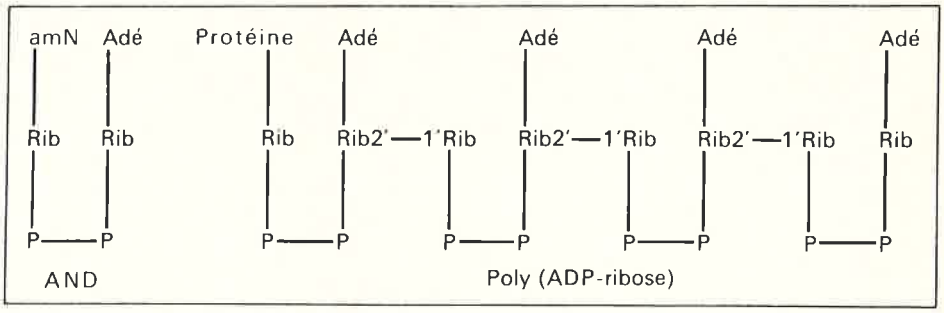

Figure 3. Schéma des liaisons ribose-ribose dans le poly(ADP-ribose) et dans l'adénine nicotinamide dinucléotide, l'AND.

nous faisons la suggestion que les cellules en cours de croissance rapide synthétisent beaucoup de poly(ADP-ribose), et, par conséquent, consomment leur AND à un rythme rapide, ce qui explique qu'elles n'en contiennent que très peu. Ainsi, au terme des découvertes récentes et de leur interprétation, l'observation expérimentale de Warburg, après avoir longtemps défié toute explication, se trouve en avoir reçu une, rationnelle et d'une grande importance.

Molécule de régulation

D'autres résultats expérimentaux, à leur tour, suggèrent que le poly(ADP-ribose) est impliqué dans la régulation de la reproduction cellulaire. Nous nous sommes demandés à quel moment de la vie d'une cellule ce composé est synthétisé, et à quel moment il est dégradé. Nous avons découvert que les enzymes responsables de la synthèse de l'AND, qui est l'élément spécifique dans les matériaux à l'origine du nouveau polymère, et aussi bien les enzymes responsables de la synthèse du polymère lui-même, ont une activité maximale au moment où la cellule est en train de reproduire son stock d'ADN. Venant corroborer ces indications, il y a nos observations relatives à trois types de lymphocytes dont les rythmes de croissance sont bien différents : des globules blancs (lymphocytes) qui ne croissent pas ; des lymphocytes en cours de croissance lente ; des lymphocytes de patients leucémiques, à développement rapide. Nous avons trouvé que le premier type de lymphocytes ne synthétisait que peu de poly(ADP-ribose), le deuxième type davantage, et le troisième encore davantage. Des essais avec des cellules en culture (dans des fioles) ont montré que les quantités de poly(ADP-ribose) synthétisées dans ces conditions artificielles pouvaient être variables, selon le rythme de la croissance produite. Tous ces résultats suggèrent que le poly(ADP-ribose) est impliqué dans la régulation de la reproduction de la cellule, et, plus spécifiquement, dans la biosynthèse de l'ADN.

Le dosage direct de la quantité de poly(ADP-ribose) dans les cellules supporte aussi l'hypothèse selon laquelle ce composé est lié à la reproduction de la cellule. Le polymère se rencontre sous forme de chaînes de longueurs différentes, allant d'une unité, à environ 20 à 30 unités. Nous ne connaissons pas la signification de ces différences. Cependant, il a été observé que les cellules en voie de reproduction rapide contenaient une proportion de chaînes de grande longueur beaucoup plus importante que la même proportion dans les cellules qui ne se développent pas.

Un résultat spectaculaire s'est dégagé des études des médicaments anti-cancéreux et de l'effet des radiations. Quand nous traitons des cellules cancéreuses leucémiques avec de tels médicaments, ou au moyen de la bombe au cobalt, nous constatons une chute considérable de la quantité d'AND cellulaire. Notre interprétation est que l'AND se trouve épuisé par une synthèse rapide du poly(ADP-ribose), entreprise par la cellule pour tenter de réparer les dommages produits par de tels traitements. Cet essai d'explication est fortement corroboré par les observations faites en ajoutant au traitement un autre médicament inhibant la synthèse du polymère. Conformément à l'explication précédemment avancée, l'addition de cet autre médicament empêche l'effondrement de la teneur en AND : la synthèse du polymère paraît bien être la cause de l'épuisement en AND. Une autre prédiction, dans la ligne des explications précédentes, se trouve aussi réalisée, et son importance soulève un grand intérêt : l'association d'un médicament anticancéreux et d'un inhibiteur de la synthèse du poly(ADP-ribose) se montre bien plus efficace dans la destruction des cellules cancéreuses leucémiques que ne l'est le médicament anticancéreux employé seul. Clairement, la synthèse de poly(ADP-ribose) fait partie du mécanisme par lequel la cellule répond aux dommages causés par le médicament anticancéreux. La confirmation d'une telle observation suggère une approche tout à fait nouvelle d'association médicamenteuse pour le traitement du cancer, et nous menons des investigations très actives dans ce sens.

En conclusion, notre exposé a débuté avec des considérations générales sur le contrôle de la reproduction cellulaire, et il s'achève avec une proposition spécifique pour le traitement d'une maladie qui frappe l'humanité. Ce trait est assez caractéristique d'un grand nombre des travaux entrepris par la biochimie contemporaine. La recherche biochimique est une activité qui n'a pas de cesse, et dans laquelle il apparaît toujours plus de problèmes à résoudre qu'il y en a de résolus. Mais les succès spectaculaires remportés pendant les 25 dernières années nous amènent, par tous aspects envisageables, à croire avec confiance que les maladies qui frappent l'homme finiront par livrer leurs secrets à force d'études. Les connaissances apportées par l'étude de l'une d'entre elles constituent des bases pour se lancer à l'étude d'autres, dans une quête pour améliorer la santé de l'humanité et allonger la vie de chacun.