

## Médecine, Science et Génétique

### Les années charnières

Comment pouvons-nous le mieux résumer l'année 1994, vue de *médecine/sciences*? D'un point de vue scientifique et médical – et nous tomberons là-dessus d'accord avec la revue *Science* – la grande avancée est certainement la promotion des systèmes de réparation de l'ADN au rang de vedettes. Jusqu'en 1993, ces systèmes n'étaient réellement considérés que par quelques spécialistes de l'ADN et biologistes théoriciens qui savaient combien la réparation des erreurs est essentielle à la stabilité de l'information génétique, et par quelques médecins s'occupant de ces affections un peu ésotériques réunies sous le nom de « réparatoses » (ataxie-télangiectasie, maladie de Fanconi, syndrome de Bloom, xeroderma pigmentosum... dans lesquelles des anomalies de la réparation de l'ADN avaient été suggérées, puis démontrées). On savait cependant que la labilité génétique des cellules cancéreuses, facteur de progression tumorale et de résistance aux traitements, était une des caractéristiques du cancer expliquant en grande partie les difficultés rencontrées dans la mise au point d'un traitement radical de ces affections. En 1993, fut localisé un gène de susceptibilité au cancer du côlon associé à une instabilité généralisée de séquences répétées du génome appelées « microsattellites » (*m/s n° 8/9, vol. 9, p. 900*). Puis, fin 1993, ce fut le clonage du gène *hMSH2*, équivalent humain des gènes de *E. coli* et de levure intervenant dans la réparation des mésappariements (*m/s n° 2, vol. 10, p. 228*). Le premier gène devait être rapidement suivi de plusieurs autres, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2*, formant ensemble les gènes responsables du « syndrome de Lynch », forme de cancer colique familial sans polyposé, parfois associé à d'autres lésions (*m/s n° 1, vol. 10, p. 1178*); tous ces gènes interviennent dans le même processus de ré-

paration de l'ADN que *hMSH2*. Ce mécanisme de susceptibilité génétique au cancer – la perte de l'efficacité des systèmes de réparation facilitant l'accumulation de mutations dont certaines doivent être tumorigènes – n'est probablement pas limité au cancer du côlon, car ce phénotype « mutateur » avec instabilité des microsattellites est aujourd'hui retrouvé dans une grande diversité de cancers. Il faut observer que si la découverte des gènes de susceptibilité du type *hMSH2*, *MLH1* est bien essentielle sur le plan de la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse et du développement des tests génétiques de prédisposition, elle n'ouvre guère de nouveaux espoirs thérapeutiques, au moins à court terme. La même remarque pourrait d'ailleurs être faite pour les affections, en nombre croissant, caractérisées par une expansion de triplets nucléotidiques, maladies dominantes (à l'exception du syndrome de l'X fragile) à manifestations neurologiques (à l'exception de la dystrophie myotonique de Steinert) (*m/s n° 4, vol. 10, p. 472*). Telle est l'une des principales caractéristiques de l'évolution de la médecine à l'heure de l'explosion des études sur le génome: le mécanisme des maladies sera de mieux en mieux connu, les possibilités de les prévoir avant l'apparition de tout symptôme se multiplieront, mais, pour un temps, les moyens manqueront souvent pour passer de la prédiction à la prévention et au traitement. Il n'y a pas de doute que cette situation du médecin « voyeur impuissant », situation temporaire, espérons-le, marquera cette fin de siècle et modifiera les rapports des praticiens avec leurs malades.

Toujours sur le plan de l'avancée des connaissances, on peut relever, en 1994, le nombre croissant d'affections liées à des mutations activatrices ou inactivatrices des récep-

teurs membranaires à sept passages transmembranaires (par exemple, la maladie de Hirschsprung et la susceptibilité aux endocrinopathies néoplasiques multiples de type 2: *m/s n° 4, vol. 10, p. 450*; l'achondroplasie: *m/s n° 8-9, vol. 10, p. 936*; la craniodyostose de Crouzon: *m/s n° 11, vol. 10, p. 1163*).

Une autre avancée essentielle, prolongeant à vrai dire une tendance antérieure à l'année 1994, est l'articulation croissante démontrée entre les différents systèmes réglant la vie et l'activité cellulaires: le facteur de transcription BTF2/TFIIH comporte des sous-unités qui sont impliquées dans la réparation et correspondent à des gènes de réparation: *m/s n° 10, vol. 10, p. 973*); le cycle cellulaire, la réplication, l'apoptose, la réparation, la sénescence sont interconnectés par un jeu de kinases, d'inhibiteurs de kinase, de facteurs de transcription... et de p53 (*m/s n° 2, vol. 10, p. 206*; *n° 6-7, vol. 10, p. 744*).

Toutes ces découvertes... et bien d'autres, aboutissent à la création de familles de « candidats » au titre de gènes de susceptibilité à diverses maladies génétiques, ou de gènes impliqués dans des situations physiopathologiques particulières, et donc, potentiellement, à l'identification de cibles thérapeutiques. En effet, l'observation qu'un type de gène est responsable, par ses anomalies d'une maladie amène à se demander si des gènes voisins ne pourraient pas, eux aussi, expliquer d'autres affections plus ou moins proches. C'est ainsi que les gènes *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2* ont été découverts sur la base de leur ressemblance à des gènes de réparation de l'ADN connus chez le colibacille et la levure. Actuellement, de nombreuses équipes tentent d'impliquer des gènes codant pour des facteurs de réparation, des récepteurs membranaires et bien d'autres familles

