

Instabilités

Axel Kahn

Il y a 40 ans, la polémique faisait rage entre les tenants occidentaux d'un patrimoine génétique presque immuable, sourd à toute influence extérieure et transmettant de génération en génération les caractéristiques conservées de l'espèce, et les laudateurs de la biologie officielle en Russie soviétique, représentée par Lyssenko, pour qui ce conservatisme génétique imperméable au milieu était une agression idéologique se permettant de remettre en cause le dogme que, dans les sociétés humaines, l'organisation sociale du milieu devait aboutir à la création d'un lignage d'hommes nouveaux. Perspective conservatrice, perspective progressiste, la première était globalement juste, la seconde était presque totalement fautive et reposait sur des bases plus idéologiques qu'expérimentales. Naturellement, rien n'est renié du sens en lequel l'histoire a tranché, et aucun scientifique ne se hasarderait aujourd'hui à tenter de réhabiliter Lyssenko et sa Science officielle. Et pourtant... l'image d'un matériel génétique presque inerte, trouvant dans son immobilité la base de son rôle de conservateur des caractères de l'espèce, a pris depuis dix ans des coloris désuets, rejoignant la masse des vérités définitives qui ont fait avancer la Science avant de se révéler inutiles, incomplètes ou erronées. La compagnie de ces *has been* du dogme scientifique est d'un niveau relevé, notamment en biologie et en génétique. Citons : « un gène, une enzyme », alors que l'on sait aujourd'hui qu'un gène peut coder, *via* des phénomènes de choix de promoteurs optionnels, d'épissage alternatif, de variations des

sites de début et de fin de traduction, voire de décalage de phase de lecture, pour une très grande diversité de protéines et d'enzymes ; « l'écoulement unidirectionnel du message génétique », de l'ADN à l'ARN et aux protéines, alors que la transcription inverse est la bénédiction quotidienne des biologistes moléculaires et la malédiction de l'humanité, compte tenu du nombre d'agents pathogènes y ayant recours ; « le génome obligatoire des agents infectieux », alors que les arguments se renforcent pour penser que des protéines chaperonnes à conformation particulière peuvent induire de proche en proche l'adoption de cette même conformation par les molécules environnantes, et que s'expliqueraient ainsi les maladies à prions transmises par des agents infectieux non conventionnels (*m/s* n° 12, vol. 9, p. 1404 ; *m/s* n° 12, vol. 9, p. 1409).

Les génomes sont bien loin d'être ces signatures presque définitives des espèces que l'on imaginait il y a quelques décennies ; ils sont, au contraire, au sein même d'une espèce, au sein même d'une famille, chez un individu, le siège d'une intense activité par laquelle des séquences peuvent s'amplifier ou se perdre, des fragments, parfois issus de particules infectieuses ancestrales au cours de l'évolution, peuvent jouer les gènes sauteurs (*m/s* n° 6-7, vol. 10, p. 640), etc. Loin de constituer une série de phénomènes intercurrents et muets, ces réactions de labilité du génome sont à l'origine de nombreuses maladies génétiques et sont sûrement impliquées dans l'apparition et la progression des cancers. Les maladies

associées à des amplifications de triplets nucléotidiques sont, de ce point de vue, particulièrement démonstratives. Découvert il y a un peu plus de trois ans, ce phénomène s'est maintenant révélé être la cause de sept maladies génétiques dont certaines sont très fréquentes (*m/s* n° 4, vol. 10, p. 472), ce qui laisse supposer que de nombreuses affections, dont les gènes et les mécanismes sont encore inconnus, pourraient être également liées à une telle amplification de séquences répétées ; celle-ci pourrait aussi être particulièrement fréquente dans des zones apparemment muettes du génome. Dans le cas des maladies déjà décrites, la mutation initiale est sans conséquence directe, mais prédispose à cette instabilité ultérieure qui aboutira à la perturbation du fonctionnement de gènes voisins et à ses conséquences pathologiques. De même, les gènes de prédisposition aux formes familiales de cancer colorectal non polyposique récemment découverts (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 228) [1] ne sont pas, eux-mêmes, responsables d'une modification du potentiel prolifératif des cellules. Il s'agit de gènes appartenant à un système très conservé de réparation des mésappariements de l'ADN, dont la mutation aboutit à un phénotype « mutateur » bien illustré par l'instabilité des séquences microsatellites ; c'est lui le responsable du cancer, probablement *via* la modification des systèmes contrôlant le cycle cellulaire. Ces deux exemples d'instabilité pathologique du génome ne doivent d'ailleurs pas trop étonner ; on connaissait depuis près de vingt ans le réarrangement des segments des gènes d'immunoglobuline et du récepteur T à la

base de la création de la diversité idiotypique des cellules du système immunitaire. Dans tous ces exemples, des modifications du matériel génétique surviennent à un rythme élevé, dans les cellules germinales ou les cellules somatiques, et naturellement ces modifications sont transmises aux descendants ou aux cellules filles comme de nouveaux caractères acquis avec une fréquence dépassant de loin celle des mutations classiques. Cependant, c'est parfois bien une mutation classique qui est à l'origine de ces instabilités aux conséquences pathologiques qui ne sont adaptatives que parce qu'elles engendrent une considérable diversité au sein de laquelle, dans le cas du cancer du côlon, la sélection favorisera la cellule douée du plus grand potentiel prolifératif. Décidément, malgré le bouleversement du tableau, la Science officielle de Lysenko ne pouvait avoir raison... si ce n'est par le biais d'une instabilité d'un autre type qu'introduit la volonté humaine dans les règles de transmission des caractères héréditaires. Lyssenko

prétendait que l'adaptation de végétaux à des climats différents, par exemple plus chauds et plus secs, aboutissait à la transformation des caractères héréditaires, assurant la transmission à la descendance de cette faculté d'adaptation. Selon ce schéma, le sélectionneur cédait la place à l'artisan de la transformation génétique. Or, par des moyens tout autres, n'est-ce pas ce que fait aujourd'hui le généticien moléculaire, maîtrisant une transformation génétique adaptative par le transfert d'un gène conférant à la variété et à sa descendance le caractère désiré ? Ne nous trouvons-nous pas là devant l'évidence qu'il est possible, pour un organisme vivant, d'acquérir des caractères génétiques permettant l'adaptation à une tâche assignée par l'homme, et de les transmettre à tout un lignage ? Une idéologie manichéenne s'offusquait de ce que les gènes résistassent à l'influence d'un milieu considéré comme susceptible de transformer chaque chose et chaque être, et que s'érigent ainsi une barrière infranchissable à la volonté

humaine. Cette idéologie était scientifiquement fausse mais la vraie Science, celle-là même qui avait établi les règles de l'impavidité génétique, ne devait pas tarder à donner à l'homme les moyens de la surmonter, repoussant ainsi les limites de son pouvoir ■

RÉFÉRENCE

1. Radman M, Taddei F, Halliday J. Correction des erreurs dans l'ADN : de la génétique bactérienne au mécanisme de prédisposition héréditaire aux cancers chez l'homme. *médecine/sciences* 1994; 10: 1024-30.

A. Kahn

Directeur de l'Inserm U. 129. ICGM, unité de génétique et de pathologie moléculaires, Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS A PART

A. Kahn.