

été montré que, en plus de l'amplification de l'oncogène *c-myc* [3], la lignée HL 60 contient un oncogène N-ras activé par une mutation ponctuelle [4]. Il est possible d'induire, avec une bonne efficacité, la différenciation de ces cellules soit en granulocytes soit en monocytes, selon la substance utilisée. Il apparaît que l'agent différenciant modifie l'expression de tout un ensemble de gènes; en effet, l'étude des produits de traduction in vitro des ARN messagers isolés des cellules avant et après différenciation, montre un ensemble de modifications d'ailleurs dépendantes du type de différenciation [5].

L'augmentation de certains ARN messagers lors de la différenciation peut notamment se faire par activation de la transcription des gènes correspondants; ainsi, la 5-azacytidine entraîne une hypométhylation de certains gènes permettant leur plus grande expression lors de la différenciation granuleuse. L'expression des oncogènes est également modifiée au cours de la différenciation, que ce soit en granulocytes ou encore en monocytes.

Indépendamment des inducteurs utilisés, l'expression de *c-myc* et d'un autre oncogène *c-myb* disparaît, tandis que celle de N-ras est maintenue [6]. Les produits des gènes *c-myc* et *c-myb* sont des protéines nucléaires capables d'interagir directement avec le génome. Il faut souligner que la persistance de l'expression de N-ras activé n'est pas incompatible avec la différenciation cellulaire; par contre, *c-myc* et *c-myb* apparaissent comme des éléments essentiels du couplage entre différenciation et arrêt de la prolifération.

Il devient donc tentant d'essayer de diminuer l'expression des oncogènes activés dans des cellules malignes pour étudier l'effet obtenu sur la capacité de prolifération de ces cellules. L'expression des gènes peut être régulée à divers niveaux depuis la transcription jusqu'à la traduction, sans oublier la possibilité de développer une pharmacologie spécifique des mutations qui affectent les protéines des oncogènes dans certaines cellules tumorales. Des recherches très récentes viennent de montrer la possibilité

de diminuer la traduction d'un ARN messenger donné, en utilisant un ARN complémentaire capable de s'apparier avec le messenger. Des résultats expérimentaux sont disponibles dans certains systèmes modèles. Ainsi, des chercheurs de Harvard [7] ont réussi à empêcher la traduction d'un ARN messenger de bêta-globine dans des œufs de grenouille, en micro-injectant dans ces œufs un ARN complémentaire du messenger de la bêta-globine; l'interaction ARN messenger-ARN complémentaire s'effectue ici dans le cytoplasme.

Un ARN complémentaire, également appelé ARN anti-sens, peut aussi être obtenu lorsque, derrière un promoteur de transcription, on insère un fragment d'ADN double brin en sens opposé au sens codant. Une équipe de Seattle a ainsi réussi à diminuer fortement le niveau d'expression du gène thymidine kinase du virus Herpès Simplex [8]. La formation du duplex ARN messenger-ARN anti-sens peut se faire dans le noyau et aboutir à une dégradation rapide du duplex ou à l'empêchement de la migration du messenger vers le cytoplasme, mais l'ARN anti-sens peut aussi agir directement dans le cytoplasme en empêchant la traduction du messenger par la formation du duplex. Les chercheurs de Seattle ont, en outre, montré que la synthèse de thymidine kinase pouvait être inhibée par un ARN anti-sens beaucoup plus court que l'ARN messenger et se liant à une région non codante proche du début du messenger [7]. Il faut insister sur le fait qu'aucun résultat positif n'a encore été rapporté pour l'utilisation d'anti-sens d'oncogènes. Dans ce domaine, l'utilisation d'ARN anti-sens pourrait permettre d'étudier le rôle, fondamental pour la cellule, des protéines codées par les proto-oncogènes.

Outre les difficultés techniques de cette approche, une difficulté conceptuelle essentielle demeure, c'est le problème de l'effet sur les cellules saines, c'est-à-dire celui de la spécificité. En effet, mis à part le cas, non encore décrit, d'un oncogène qui serait normalement exprimé uniquement au cours du développement embryonnaire et ré-

exprimé par une cellule tumorale, la suppression de l'expression d'un oncogène particulier sera peut-être aussi néfaste pour certaines cellules normales que pour les cellules tumorales. Néanmoins, la possibilité de manipuler l'expression des oncogènes viendra probablement prendre une place dans l'ensemble des moyens thérapeutiques que les progrès de la biologie moléculaire permettent d'entrevoir.

**Pierre Lehn**

*Assistant des hôpitaux.  
Hôpital Saint-Louis.*

**François Dautry**

*Chargé de recherche au laboratoire d'oncologie moléculaire du Cnrs. Institut Gustave-Roussy. 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.*

## **Une nouvelle voie thérapeutique?**

Le traitement des maladies malignes se fait en supprimant la tumeur par polychimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. Dans de rares cas, il est possible de changer l'organe (transplantation). Est-il possible d'envisager un traitement par la différenciation de la cellule maligne?


La principale difficulté d'interprétation est de savoir s'il s'agit réellement d'une maturation de la cellule maligne, et notamment leucémique, ou si ce sont les cellules normales qui régénèrent à partir de précurseurs non leucémiques. En effet, deux phénomènes surviennent dans une leucémie: d'une part la présence accrue de cellules malignes, d'autre part l'inhibition de la croissance des cellules normales.

Quels sont les résultats obtenus dans les leucémies? Nous avons montré qu'à de très faibles doses, la cytosine arabinoside permet de mettre en rémission complètes des

leucémies aiguës myéloblastiques. Dans la moitié des cas, ces rémissions complètes sont survenues sans aplasie médullaire. Dans un tiers des cas les personnes ont été traitées à domicile. Ces rémissions complètes surviennent même dans les cas où les personnes ont reçu des traitements intensifs auparavant. Par ailleurs, certains dérivés de l'acide rétinoïque sont efficaces : le 13-*cis* rétinoïde a pu mettre en rémission complète une leucémie aiguë promyélocytaire. On a noté également que des cas de fibrose maligne ont été traités avec efficacité par des dérivés de la vitamine D<sub>3</sub>. Enfin l'interféron alpha met en rémission, progressivement, les leucémies à tricholeucocytes. Peut-on dire dans ces conditions qu'il s'agit de différenciation, d'effet antimitotique, ou de libération des précurseurs normaux ?

Cliniquement, la mise en rémission complète, dans quelques cas sans aplasie, le plus souvent de façon progressive et avec persistance fréquente d'anomalies morphologiques dans les cellules qui deviennent

matures, amène à suggérer cette différenciation. Dans un cas, une anomalie du caryotype dans le clone leucémique a persisté pendant plus de 7 mois alors que la personne était en rémission complète. In vitro, les données des cultures des myéloblastes, les données des cultures de lignées leucémiques, et les données des cultures à court terme des cellules de malades font penser qu'il existe une différenciation. Il y aurait une corrélation entre l'effet in vitro et l'effet in vivo chez ces malades.

Tous ces arguments ne sont pas formels. Surtout, la rémission complète obtenue ne semble pas être de longue durée. Il se peut que cette différenciation ait fait gagner une étape mais celle-ci reste encore fragile. Il ne s'agit pas d'un retour strict à la normale. C'est pourquoi il faudra probablement se tourner vers des combinaisons de médicaments, peut-être dirigées par des études in vitro au préalable. Est-ce une vue futuriste ? Le débat reste ouvert mais il peut s'agir là d'une nouvelle voie prometteuse du traitement du cancer. L. D. 

#### TIRÉS A PART

L. Degos : Hôpital Saint-Louis, 2, place du Docteur-Fournier. 75475 Paris Cedex 10.