

## UNE ANNÉE DE MÉDECINE ET SCIENCES

---

**Axel Kahn**


---



---

**RÉFÉRENCES**


---

1. Dutrillaux B. Les anomalies chromosomiques dans les tumeurs solides. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 10-2.
2. Szeppetowski P, Perucca-Lostalen D, Gaudray P. Amplification, proto-oncogènes et cancers humains. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 14-21.
3. Junien C. Les anti-oncogènes. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 238-45.
4. Kahn A, Briand P. Thérapie génique : espoirs et limites. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 705-14.
5. Le Douarin NM, Teillet MA, Couly G. Chimères embryonnaires et développement du système nerveux. *médecine/sciences* 1991 ; 6 : 228-44.
6. Fischer A. Quatre familles de molécules responsables de l'adhérence cellulaire. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 540-3.
7. Gumpel M, Tourbah A, Baron-Van Evercoren A. La réparation myélinique dans le système nerveux central des mammifères. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 782-9.
8. Isacson O. Greffes de neurones fœtaux dans le cerveau adulte. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 863-9.
9. Golstein P. Mort programmée et terrain cellulaire. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 681-8.
10. Viville S. Immunologie et recombinaison homologue : étude de l'ontogenèse des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1992 ; 8 (sous presse).

---

**ADRESSE ET TIRÉS À PART**


---

A. Kahn : rédacteur en chef, directeur de l'Inserm U.129. ICGM, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

L'année 1991 peut être considérée, du point de vue des progrès accomplis en médecine et en biologie, comme une période de développement ou de consolidation de voies de recherche initiées antérieurement plutôt que comme l'un de ces moments privilégiés où naissent de nouveaux concepts, où s'ouvrent des nouvelles portes. C'est l'utilisation de plus en plus intensive et de mieux en mieux maîtrisée de l'ensemble des techniques de la génétique inverse et la caractérisation des grands fragments d'ADN qui expliquent l'accélération des succès dans l'identification des gènes de maladies. Les chromosomes artificiels de levures (*m/s* n° 5, vol. 6, p. 470), qui permettent de marcher sur le génome avec des bottes de sept lieues, et les microsatellites (*m/s* n° 6, vol. 6, p. 576), qui balisent le chemin, sont probablement les deux outils qui ont été en vedette en 1991 et qui devraient le rester. L'identification d'un nombre croissant de gènes humains permet aussi de combiner maintenant l'approche systématique de la génétique inverse à celle intellectuellement plus ciblée du gène candidat : il s'agit, connaissant la localisation approximative du locus morbide et certaines caractéristiques de la physiopathologie de l'affection étudiée, de faire des hypothèses sur ce que pourrait être le gène impliqué et de les tester directement en recherchant une co-ségrégation de ce gène et du phénotype pathologique, voire, de façon plus décisive, des mutations associées. L'étude des maladies monogéniques tendant maintenant vers un certain régime de croisière, c'est à la caractérisation des gènes de prédisposition à des affections plurigéniques et dont l'expression est en interaction avec des facteurs du milieu que s'appliquent un nombre croissant de généticiens moléculaires : gènes du diabète, de l'hypertension artérielle (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1100), de l'athérosclérose et de divers cancers. Les mois et les années qui viennent permettront de faire le tri entre les pépites et les schistes parmi tous ces gènes de prédisposition, par exemple du diabète, dont la localisation approximative est annoncée ces temps-ci à un rythme élevé. On sait déjà ce qu'il en fut, il y a peu, de « gènes de la schizophrénie », « gènes de l'alcoolisme », etc. Il est un domaine où des informations récentes sont venues confirmer et amplifier des données un peu plus anciennes : c'est celui de la responsabilité du gène codant pour le précurseur du peptide  $\beta$ -amyloïde s'accumulant au cours de la maladie d'Alzheimer. Des modèles de souris transgéniques montrent, en effet, que la synthèse accrue de ce peptide et d'autres fragments du précurseur engendrent des signes neuro-anatomiques proches de ceux observés chez les malades (*m/s* n° 8, vol. 7, p. 859), alors que cinq mutations différentes ont, à ce jour, été identifiées dans ce gène chez des malades atteints de forme familiale d'Alzheimer (*m/s* n° 1, vol. 8, à paraître). Ces recherches identifiant de tels gènes de prédisposition feront très probablement faire des progrès significatifs à l'étude de la physiopathologie des maladies étudiées. En revanche, elles créeront des outils particulièrement difficiles à utiliser en « médecine prédictive » et il importe sûrement que médecins, généticiens, décideurs et citoyens se penchent sur les conditions d'accès à ce type d'information, de même qu'au maintien absolu, si jamais ces tests sont réalisés à grande échelle, de la confidentialité de leurs résultats.

La grande nouveauté de l'année concernant les gènes du développement est que nous, humains, ne sommes pas si loin que cela des insectes en ce que nos homéogènes, comme ceux de tous les mammifères, semblent bien pouvoir être considérés comme des gènes homéotiques, c'est-à-dire comme des gènes spécifiant par leur interaction le développement particulier d'un segment corporel (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1086). Chez les mammifères, ce diagramme de contrôle génétique de la différenciation segmentaire est évidemment complexifié par l'existence de quatre loci d'homéogènes, à comparer à l'unique locus *ultrabithorax antennapedia* chez la drosophile, et par les migrations cellulaires à distance caractérisant l'embryogenèse des vertébrés (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 618).

L'essentiel des notions acquises depuis quelques années sur les mécanismes de la cancérogenèse s'est trouvé illustré, dans les derniers mois, sans qu'apparais-

sent, à proprement parler, d'éléments qualitativement nouveaux. La cellule cancéreuse est caractérisée par l'activation de plusieurs oncogènes et l'inactivation d'un ou de plusieurs anti-oncogènes et témoigne d'une remarquable labilité génique [1, 2]. C'est de plus en plus fréquemment que l'on constate qu'un remaniement chromosomique marqueur d'une tumeur particulière engendre des protéines hybrides intervenant dans la cancérisation, notamment des facteurs de transcription (*m/s n° 5, vol. 6, p. 489 et n° 8, vol. 7, p. 880*). L'extraordinaire fréquence avec laquelle sont notées certaines anomalies, telles les mutations de l'anti-oncogène p53, amène à se poser la question de leur signification et suggère qu'il pourrait s'agir là plus d'un témoin du processus prolifératif, voire d'une indication de certains stades évolutifs, que de la cause réelle de la majorité des cancers. Il n'en reste pas moins que l'existence des cancers congénitaux associés à des mutations germinales des gènes p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1006*), Rb dans le rétinoblastome [3], WT1 dans la tumeur de Wilms (*m/s n° 2, vol. 7, p. 190*), DDC et APC dans le cancer du côlon (*m/s n° 7, vol. 7, p. 718*), NF-1 dans la neurofibromatose de type 1 (*m/s n° 8, vol. 6, p. 815*) indiquent que l'altération de ces gènes peut bien être impliquée dans une phase initiale de la progression tumorale. La multiplicité des oncogènes et anti-oncogènes en jeu ainsi que l'instabilité du génome des cellules cancéreuses, font craindre que les stratégies de traitement fondées sur l'intervention au niveau du produit de l'un des gènes potentiellement modifiés ne puissent pas avoir de valeur générale. L'avenir dira s'il y a plus d'espoir dans le renouveau actuellement perceptible de l'immunothérapie active des cancers qu'autorise la thérapie génique somatique [4].

1991 sera incontestablement l'année où l'on aura véritablement commencé à tester différents protocoles de thérapie génique chez l'homme, dans des indications de maladies héréditaires ou de cancers [4]. Compte tenu du très grand nombre et de la qualité des équipes qui se sont engagées dans cette voie, l'on peut prédire, sans crainte d'être démenti, que les résultats vont pleuvoir dans ce domaine et qu'il sera possible, dans quelques années, de faire un bilan objectif des espoirs autorisés par cette nouvelle approche.

Deux disciplines ont particulièrement explosé grâce à la combinaison optimisée des méthodes de la génétique moléculaire, de la biologie cellulaire et

de la biochimie structurale : ce sont la neurobiologie et l'immunologie. En neurobiologie, le clonage d'ADN permet de fournir un *substratum* moléculaire aux caractéristiques électrophysiologiques des membranes cellulaires. C'est à un rythme infernal que sont ainsi élucidées des structures de canaux ioniques, de récepteurs et de précurseurs de neuropeptides (*m/s n° 6, vol. 7, p. 616 et 620*). Parallèlement, c'est la combinaison de la biologie cellulaire, de la biochimie et, là encore, de la recombinaison d'ADN qui permettent d'analyser au mieux la nature et les mécanismes des migrations cellulaires aboutissant à l'organisation des structures nerveuses (*m/s n° 2, vol. 6, p. 155 ; n° 9, vol. 7, p. 979*) [5, 6]. Ces différentes approches aboutissent à la mise au point de nouveaux traitements, qu'il s'agisse de ligands des récepteurs et canaux découverts, de facteurs neurotrophiques potentiellement indiqués dans des maladies neurodégénératives ou de la transplantation, pour le même type de maladie, de cellules nerveuses embryonnaires [7, 8]. Il existe de nombreuses similitudes entre la biologie du système nerveux central et du système immunitaire. L'une d'entre elles est l'importance de l'intervention des phénomènes de mort programmée, que l'on a tendance à réunir maintenant sous le terme d'apoptose [9]. L'intervention de tels phénomènes dans des troubles neurologiques post-traumatiques ou anoxiques (Y. Ben Ari, communication personnelle) et, là encore, dans des maladies neurodégénératives, explique l'énergie avec laquelle sont menées les recherches en ce domaine.

Le système immunitaire est de mieux en mieux connu, ce qui pourra peut-être autoriser demain sa manipulation qui serait indispensable pour le traitement des maladies auto-immunes, voire du SIDA (*m/s n° 9, vol. 7, p. 932*). Les progrès réalisés l'ont particulièrement été grâce à la biologie structurale, à la biochimie des peptides (*m/s n° 1, vol. 8, à paraître*), à la transgénèse et à la recombinaison homologue [10]. Cette dernière méthode, utilisée systématiquement, permet de tester avec objectivité et de façon indiscutable l'intervention dans le fonctionnement du système immunitaire de ses différents éléments-clés : molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, récepteurs des cellules T, immunoglobulines de membrane, interleukines, protéines d'adhérence leucocytaire, etc.

L'analyse de l'effet d'un gène qu'autorise son inactivation par recombinaison homologue (*m/s n° 3, vol. 7, p. 291 ;*

*n° 4, vol. 7, p. 385 ; n° 5, vol. 7, p. 509 ; n° 6, vol. 7, p. 618 ; n° 8, vol. 7, p. 801*) trouve, naturellement, des applications bien au-delà de l'immunologie et cette approche s'est incontestablement banalisée en 1991 : elle devrait « ratisser large » dans les années qui viennent et permettre de faire le point sur la fonction de nombreux gènes au rôle controversé ou élitif.

Cet éditorial n'a pas pu, naturellement, faire un inventaire complet de tous les progrès significatifs ayant marqué la médecine et les sciences biologiques en 1991. Une analyse plus exhaustive ne changerait cependant pas l'impression que, sur le plan des connaissances, l'année a été riche sans être exceptionnelle. Cette richesse suffit cependant à faire apparaître encore plus douloureusement l'écart existant entre ces progrès et la réalité de la santé du monde. De ce point de vue, la réalité est que l'on meurt plus aujourd'hui de paludisme, de tuberculose, de lèpre... et au moins autant de faim qu'il y a vingt ans ; que, même si les statistiques sont controversées, il n'existe pas d'indice d'une diminution significative de la mortalité par cancer ; sans parler de la grande pandémie de SIDA qui est un exemple à méditer d'un domaine où le progrès des connaissances a été fulgurant, où la masse d'informations acquises est considérable..., mais où les perspectives thérapeutiques ne semblent toujours pas très proches. Le but de cette constatation n'est naturellement pas de conduire à la désespérance, mais de relativiser les effets d'annonces régulières selon lesquelles nous sommes à la veille du traitement définitif des maladies génétiques, du cancer, du SIDA et de bien d'autres affections.

Les résultats acquis nous ont en tout cas appris qu'il était une forme de maladie dont l'éradication définitive semblait bien difficile à envisager théoriquement : ce sont toutes les affections dans lesquelles la vie humaine est menacée par une autre forme de vie, qu'il s'agisse de virus, de micro-organismes pathogènes ou de cellules cancéreuses. La vie potentiellement ennemie, comme notre propre vie, plus rapidement même, s'adapte en effet. Il faut donc probablement se résigner à un principe de co-évolution entre l'homme et un grouillement inouï d'espèces vivantes, cellules autonomes ou programmes génétiques viraux, indispensable à la survie humaine mais d'où émergeront probablement toujours des concurrents et des agresseurs éventuels ■