

■■■ BRÈVES ■■■

ou de tels produits sont considérables, pouvant se chiffrer à plusieurs milliards de dollars dans le monde rien que pour le test diagnostique.

C'est dire que la course est maintenant lancée pour un deuxième gène de susceptibilité appelé *BCRA2* localisé sur le bras long du chromosome 13 (intervalle 13q12-13) qui vient d'être localisé par une équipe anglaise [4]. Contrairement à *BCRA1*, *BCRA2* semblerait prédisposer des familles au cancer du sein mais non pas au cancer de l'ovaire. A eux deux, les gènes *BCRA1* et *BCRA2* pourraient rendre compte de plus des deux tiers des formes familiales du cancer du sein.

Plusieurs lectures sont possibles de ces récents développements spectaculaires dans le domaine de la génétique des cancers. On peut se réjouir de ce que l'importance des enjeux économiques ait justifié des investissements considérables accélérant la recherche et la découverte. Dans le même temps, il faut observer que la situation des équipes académiques, souvent à l'origine des observations permettant ces découvertes, devient extrêmement inconfortable puisqu'il leur est tout à fait impossible d'investir des moyens comparables, à un ordre de grandeur près, à ceux mis en œuvre par ces sociétés privées drainant des fonds sur le marché des capitaux. Ainsi peut-on observer qu'une partie de l'énergie d'importantes équipes de chercheurs est stérilisée dans des compétitions un peu sans espoir.

Une autre lecture est de se poser la question des conséquences de ces découvertes génétiques en terme de santé publique et d'évolution des dépenses de santé. Pour l'instant, la découverte des gènes de susceptibilité aux différentes formes du cancer du côlon ([5] et *m/s n° 11, vol. 10, p. 1178*) et au cancer du sein offrent des perspectives de prédiction et non point de traitement, et cette situation a des chances de durer un certain temps. Dans le cas des gènes de susceptibilité au cancer du côlon, qui sont tous impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN, la découverte de la nature du gène n'oriente guère vers des stratégies thérapeutiques mais indique plutôt pourquoi celles-ci seront bien difficiles à mettre en œuvre. Cependant, les tests diagnostiques seront bénéfiques s'ils permettent, dans des fa-

milles à risques, de rassurer ceux qui n'ont pas hérité de l'allèle morbide et, en général, s'ils débouchent sur une surveillance permettant de traiter plus tôt des cancers et donc d'augmenter les chances de succès. Encore faut-il qu'il soit bien clair qu'un diagnostic précoce est un gage particulier de succès du traitement, ce qui semble aujourd'hui au moins douteux dans le cas des cancers du sein. De ce fait, la chirurgie prophylactique (mammectomie et ovariectomie dans le cas des gènes *BRCA*, colectomie totale dans le cas des gènes de susceptibilité au cancer du côlon) peut légitimement être proposée aux sujets porteurs du gène dans les familles à risque. Par ailleurs, l'intérêt commercial des firmes qui se seront vu attribuer les brevets sur l'utilisation de ces tests diagnostiques sera évidemment d'en promouvoir la diffusion la plus large, ce qui ne devrait pas être trop difficile auprès d'une population déboussolée et, d'une manière beaucoup plus consciente, auprès des systèmes d'assurance maladie et vie. Si cette promotion est un succès, sans même discuter la redoutable question de la gestion de la connaissance d'une susceptibilité à des cancers que l'on ne sait pas éviter, elle aboutira vraisemblablement à une explosion des dépenses de santé pour des bénéfices faibles en terme de vies sauvées. L'aventure de la recherche génétique est étourdissante et exaltante. Les généticiens et les médecins en général sauront-ils, tout en participant à cette exaltation du progrès scientifique, en éviter l'étourdissement afin d'envisager sereinement les conséquences possibles de l'utilisation des outils ainsi créés et, si possible, les conditions de leur maîtrise ?

A.K.

1. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Sciences* ; 256, 1684-9.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D... (44 auteurs au total)... Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994 ; 226 : 66-71.
3. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D... (26 auteurs au total)... Wiseman R. *BCRA1* mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994 ; 226 : 120-2.
4. Wooster, et al. *Science* 1994 (sous presse).
5. 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.

■■■ Les protéasomes à composition variable. Les protéasomes sont des unités multicatalytiques qui dégradent les protéines endogènes par des mécanismes dépendants de l'ubiquitine et de l'ATP. Ils ont été très conservés au cours de l'évolution et les mammifères supérieurs ont même adapté ce système ubiquitine/protéasomes à la lutte contre les agents pathogènes intracellulaires. Sous l'action de l'interféron γ ($IFN\gamma$), l'expression de deux sous-unités non obligatoires du protéasome, LMP2 et LMP7, est très augmentée et le spectre d'activité des protéasomes change pour fournir des peptides aux caractéristiques nouvelles (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1284*). En plus d'un changement de spécificité pour les substrats peptidiques, la composition même du protéasome peut varier. En effet, l' $IFN\gamma$ provoque une diminution de l'expression de deux autres sous-unités présentant des similitudes importantes avec LMP2 et LMP7. L' $IFN\gamma$ induirait le remplacement de ces deux sous-unités par LMP2 et LMP7, favorisant ainsi la production de peptides plus efficacement présentés aux lymphocytes T cytotoxiques [1, 2]. L'importance de LMP7 vient aussi d'être démontrée *in vivo* à l'aide de souris dont le gène LMP7 est invalidé [3]. Le niveau d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I est faible chez ces souris ainsi que la capacité de présentation d'antigènes endogènes. Qu'elle agisse directement sur la genèse des peptides, ou indirectement en rapprochant physiquement les protéasomes des complexes TAP, transporteurs de peptides vers le réticulum endoplasmique, il est clair que cette protéine LMP7 joue un rôle primordial dans l'approvisionnement en peptides.

[1. Akiyama K, et al. *Science* 1994 ; 265 : 1231-3.]

[2. Früh K, et al. *EMBO J* 1994 ; 13 : 3236-44.]

[3. Fehling M, et al. *Science* 1994 ; 265 : 1234-7.]