

fois des biomarqueurs d'une exposition à des agents cancérogènes, mais aussi des biomarqueurs d'une susceptibilité, innée ou acquise, au cancer.

Quelques mutations génétiques héréditaires rares augmentent le risque de cancer. Tous les enfants reçoivent deux versions, ou allèles, d'un même gène, une provenant de chacun des deux parents. Parfois, un enfant naît avec un allèle défectueux d'un gène suppresseur de tumeur, tel le gène *retinoblastoma*, et il arrive que l'allèle normal subisse ultérieurement une mutation. Un tel concours de circonstances suffit à éliminer les freins de la croissance cellulaire : un cancer nommé rétinoblastome apparaît chez l'enfant, qui devient aveugle. De même, les femmes qui héritent d'un gène du cancer du sein muté (*BRCA1*) ont plus de 80 pour cent de risques d'avoir un cancer du sein au cours de leur vie. Pourtant, les cancers héréditaires du sein ne représentent que cinq pour cent environ de tous les cancers de ce type.

Des biomarqueurs de la susceptibilité

Souvent, les facteurs héréditaires de prédisposition au cancer agissent de façon indirecte, généralement en modulant les réactions individuelles aux agents cancérogènes (ils peuvent même n'avoir aucun effet quand l'exposition aux agents cancérogènes est brève). Chez les personnes sensibles, des substances cancérogènes quasi inoffensives risquent de provoquer rapidement un cancer, soit parce que l'organisme est incapable d'éliminer l'agent cancérogène, soit parce qu'il ne parvient pas à réparer les lésions ; les complexes entre l'agent nocif et l'ADN se multiplient, de même que les mutations, ce qui favorise le développement d'un cancer. Les réactions individuelles aux agents cancérogènes diffèrent, car notre patrimoine génétique contient de multiples formes des gènes qui commandent ces réactions ; toutes ne sont pas aussi efficaces.

La susceptibilité au cancer semble liée à l'expression des gènes qui codent une famille d'enzymes, les cytochromes p450. Les molécules de cytochromes p450 inactivent généralement nombre de substances chimiques produites par l'organisme ou présentes dans l'environnement. Malheureusement, elles produisent parfois, au cours de ces mécanismes d'inactivation, des produits intermédiaires qui risquent de léser

l'ADN et certains constituants cellulaires. Ces intermédiaires « activés » sont cancérogènes, tandis que les produits dont ils sont issus ne l'auraient pas été s'ils n'avaient pas été transformés.

Une de ces enzymes cytochromes p450, la CYP1A1, agit sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques. De nombreux fumeurs qui ont certaines formes du gène *CYP1A1* ont plus de risques de mourir d'un cancer pulmonaire que la moyenne de la population : certaines versions du gène *CYP1A1* favoriseraient l'activation des hydrocarbures aromatiques polycycliques par les protéines CYP1A1. De petites différences entre les gènes codant d'autres enzymes cytochromes p450 modulent le pouvoir cancérogène de diverses substances, tels l'aflatoxine, le benzène ou le tétrachlorure de carbone. Ces différences pourraient aussi servir de marqueurs de susceptibilité au cancer.

D'autres classes d'enzymes de détoxification sont plus efficaces que

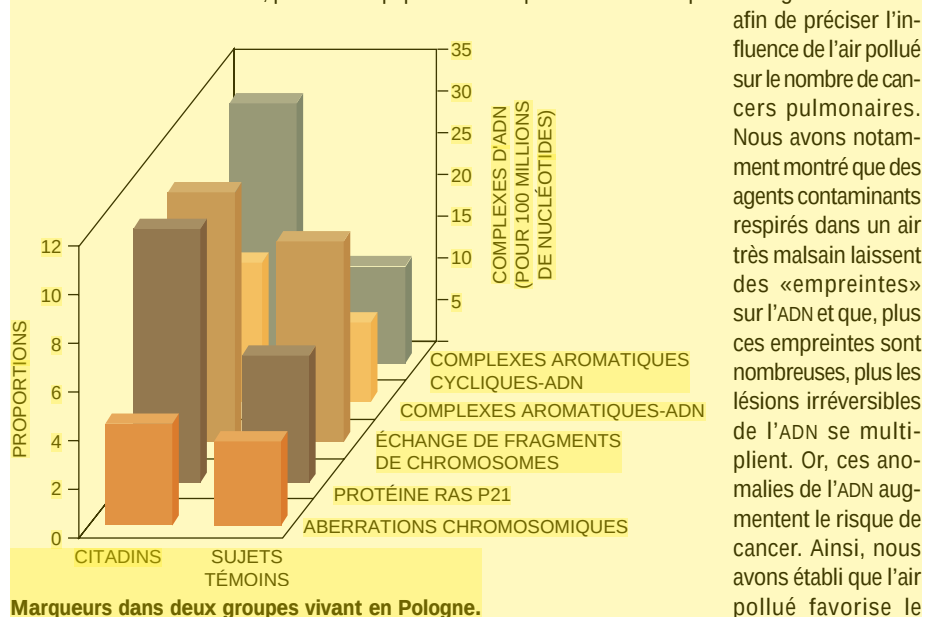
les cytochromes p450. Ainsi, parmi les glutathion-S-tranférases, les GSTM1 neutralisent efficacement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'oxyde d'éthylène et le styrène, tous présents dans la fumée de cigarette, sur certains lieux de travail et dans l'air des villes. La moitié environ des Blancs sont dépourvus du gène codant les GSTM1, ce qui expliquerait un risque supérieur de cancer de la vessie et du poumon parmi ces personnes : l'absence de ce gène représenterait un biomarqueur de susceptibilité innée.

Une autre enzyme, NAT2 (la N-acétyl-transférase), désactive les amines aromatiques cancérogènes qui sont présentes dans l'air pollué, la fumée de cigarette et certains aliments cuits. Une forme lente de l'enzyme NAT2 semble participer au développement des cancers de la vessie : les personnes atteintes ont, plus souvent que les autres, le gène codant une forme de l'enzyme qui agit lentement, ainsi que des concen-

Anatomie d'une étude d'épidémiologie moléculaire

Depuis longtemps, on soupçonne les agents cancérogènes présents dans l'air de contribuer à l'augmentation des cancers pulmonaires dans les régions très industrialisées. Ce soupçon s'est précisé quand on a constaté que certains produits de combustion présents dans l'air pollué – notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques – peuvent déclencher des cancers pulmonaires chez des animaux de laboratoire et chez des personnes exposées à des doses élevées de ces substances sur leur lieu de travail.

Toutefois, la relation entre la pollution de l'air et le nombre de cancers dans la population générale a été difficile à établir, parce que les personnes qui vivent dans un environnement pollué, en général urbain, ont un mode de vie différent de celui des personnes qui habitent en zone rurale. Il n'a pas été aisé de montrer que la différence des modes de vie avait peu de conséquences sur l'incidence du cancer. En 1990, plusieurs équipes ont entrepris une étude d'épidémiologie moléculaire



trations sanguines élevées en protéines liées aux amines aromatiques.

En plus des indices génétiques de vulnérabilité, on cherche aussi des marqueurs d'une susceptibilité acquise aux agents cancérigènes. Le risque de cancer augmente quand le système immunitaire est affaibli, quand l'équilibre hormonal est perturbé ou quand l'organisme a été atteint par une hépatite ou par une maladie pulmonaire chronique. Une alimentation pauvre en fruits et en légumes, qui contiennent des antioxydants et des vitamines A, C et E, augmente la probabilité d'une atteinte cancéreuse du poumon, de l'œsophage, de la gorge, du larynx, du cerveau ou du sein. Les antioxydants empêchent notamment les radicaux oxygène libres et les hydrocarbures aromatiques polycycliques d'endommager l'ADN.

En étudiant, dans la population générale, les variations de la susceptibilité innée ou acquise face au cancer, les épidémiologistes sauront mieux esti-

mer les risques. Toutefois, si les prévisions pour la population générale seront améliorées, l'évaluation du risque individuel restera partielle, voire fautive, car l'action de n'importe quel gène peut être modulée par celle d'autres gènes, par des facteurs de l'environnement, par l'état de santé de la personne, par son alimentation et par ses caractéristiques biologiques. De surcroît, certains gènes protègent parfois contre un type de cancer, tout en prédisposant à un autre : la protéine NAT2, par exemple, détoxifie les agents cancérigènes pour la vessie, mais active ceux qui atteignent le côlon. En combinant les caractéristiques individuelles avec les critères biologiques d'exposition et d'atteinte précoce, on estimera les risques de façon plus pertinente.

Les épidémiologistes moléculaires ne savent pas encore prévoir avec précision les risques de cancer pour une personne particulière, mais ils savent évaluer les risques en fonction

de la race et de l'âge. Les épidémiologistes ont, par exemple, montré que le nombre de cancers et de décès par cancer est souvent plus élevé pour les Américains de race noire que pour ceux de race blanche. Aux États-Unis, une forme de cancer de l'œsophage, le cancer des cellules squameuses, est trois fois plus fréquent chez les Noirs que chez les Blancs ; la fréquence du cancer du poumon est environ 50 pour cent supérieure chez les hommes noirs ; les femmes noires de moins de 40 ans ont davantage de cancers du sein que les femmes blanches du même âge, mais c'est l'inverse au-delà de 40 ans.

Populations à risques

Diverses études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du risque, chez les Noirs ou dans diverses minorités, résulterait d'une exposition supérieure aux agents cancérigènes. Aux États-Unis, les Noirs ou ceux qui ont des conditions de vie difficiles sont davantage exposés à certaines substances toxiques de l'environnement, notamment le plomb, les polluants atmosphériques et les déchets contaminés. De plus, ces personnes ont souvent une alimentation pauvre en vitamines et en éléments nutritifs protecteurs.

Les effets de l'environnement et de l'alimentation sont probablement renforcés par des différences innées dans le métabolisme des agents cancérigènes. Ainsi, on a montré que le variant CYP1A1, qui active les agents cancérigènes et qui existe uniquement chez les Noirs américains, est associé à un risque majoré d'une forme de cancer pulmonaire, l'adénocarcinome : les fumeurs noirs qui ont ce variant génique ont deux à trois fois plus de cancers que les fumeurs noirs qui en sont dépourvus. Les lésions de l'ADN provoquées par les hydrocarbures aromatiques polycycliques semblent également plus importantes chez les Américains d'origine africaine que chez les Américains d'origine mexicaine. Un autre variant génique, celui du gène *H-ras*, est plus fréquent chez les Noirs que chez les Blancs : il est associé à un risque supérieur de leucémie et de cancers du poumon, du sein, du colon et de la vessie.

Quand on considère les groupes ethniques ou raciaux dans leur ensemble, aucun ne semble plus sensible au cancer qu'un autre ; pourtant, la proportion des divers types de cancers change selon les populations, sans doute parce que la

déclenchement de cancers pulmonaires. Pour cette étude, nous avons suivi deux populations. Certaines personnes habitaient Gliwice, en Silésie, l'une des régions les plus polluées du monde, où la mortalité par cancer est élevée. Les autres habitaient Biala Podlaska, une province rurale du Nord-Est de la Pologne, où l'air est beaucoup plus propre et où l'incidence du cancer est inférieure.

Nous avons mesuré les concentrations sanguines en biomarqueurs qui indiquent une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou à d'autres composés aromatiques. Nous avons aussi recherché les modifications cellulaires plus spécifiques des risques de cancer. Les marqueurs d'exposition, qui indiquent aussi la dose d'agent cancérigène biologiquement active, sont des complexes entre des hydrocarbures aromatiques polycycliques (ou d'autres composés aromatiques) et l'ADN. On observait également d'autres marqueurs : les aberrations chromosomiques, des échanges de fragments entre chromosomes et une production excessive de la protéine ras p21, codée par le gène *H-ras*.

D'après les résultats obtenus (voir le graphe de gauche), on trouve, chez les habitants de Gliwice, plus de complexes hydrocarbures aromatiques-ADN, plus d'aberrations chromosomiques, plus d'échanges de fragments chromosomiques et une plus forte activité du gène *ras*. Autrement dit, les agents cancérigènes présents dans un air pollué favoriseraient les cancers pulmonaires. On décèle leurs effets par la présence de complexes ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques. Depuis, d'autres études ont confirmé qu'une concentration élevée en complexes ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques représente un risque accru de cancer pulmonaire.



Une rue dans une ville de Silésie, une région très polluée de la Pologne.