

tuants de la superstructure qui relie les cellules entre elles. La fonction de signalisation et la fonction d'adhérence sont regroupées au sein d'une même molécule, ce qui confirme les liens étroits qui lient ces deux fonctions.

Chez les mammifères, l'homologue de la protéine Wingless intervient dans la morphogénèse. En outre, chez la souris, la surexpression du gène *wingless* dans les glandes mammaires y déclenche la formation de tumeurs.

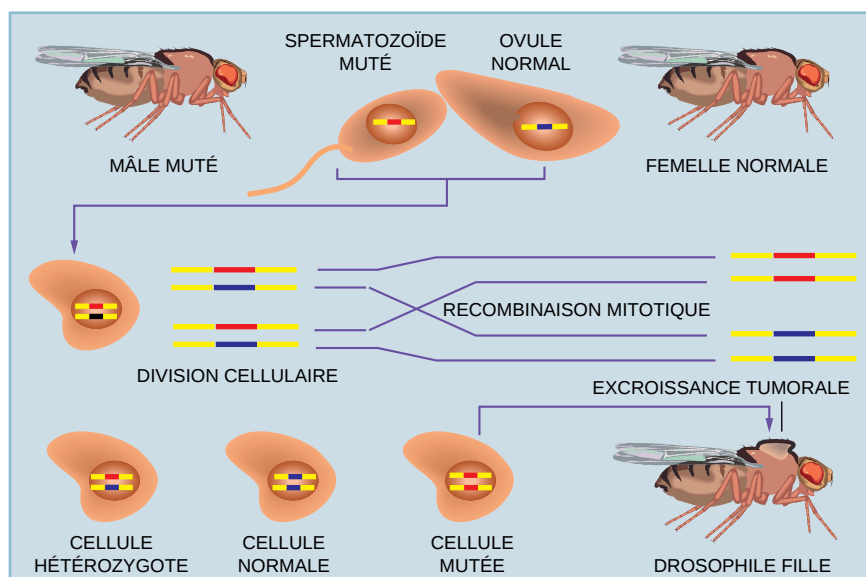
Gènes du développement et gènes du cancer sont étroitement liés. La fonction normale des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs consiste souvent à contrôler la prolifération et la différenciation cellulaire au cours du développement.

Production de mosaïques

Une nouvelle méthode devrait permettre d'isoler la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Elle consiste à obtenir, chez des drosophiles adultes, des amas de cellules tumorales. Pour ce faire, on mute les gènes de drosophiles normales. Les mutations sont réparties de façon aléatoire, dans tout le génome. Lorsque les cellules de la reproduction de la mouche portent une mutation, cette dernière est transmise à la descendance.

Quand on croise cette drosophile mutée et une drosophile normale, les individus de la descendance ont une copie (ou allèle) normale et une copie mutée du même gène. Quand cette mutation est localisée dans un gène suppresseur de tumeurs, la mouche ne présente aucun défaut visible. Au cours d'une division cellulaire, les chromosomes sont dupliqués et chaque cellule fille reçoit le même lot de gènes que la cellule mère (notamment une copie normale et une copie anormale du gène muté).

Pourtant, dans certaines conditions, on réussit à regrouper dans une des deux cellules filles les deux copies normales, et dans l'autre cellule fille, les deux copies mutées. La drosophile obtenue est qualifiée de mosaïque génétique : elle est constituée d'une majorité de cellules hétérozygotes (c'est-à-dire portant un allèle normal et un allèle muté du gène), de quelques cellules qui ont deux allèles



6. IDENTIFICATION DES GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS chez la drosophile. Pour isoler ces gènes chez la mouche, on introduit des mutations dans le génome d'un individu mâle et on le croise avec une femelle normale. Les descendants héritent d'une copie mutée et d'une copie normale de divers gènes. Ces insectes ont été manipulés pour qu'ils expriment aussi une enzyme, la FLP recombinase, qui permet des recombinaisons intéressantes dans un petit nombre de cellules : la recombinaison est telle que les deux allèles anormaux d'un même gène se regroupent dans une cellule, tandis que l'autre cellule issue de la même division cellulaire emporte les deux gènes normaux issus de la mère. Ainsi, la drosophile fille est viable puisqu'elle a l'ensemble des cellules qui portent les deux allèles normaux, mais elle a, en surplus, des cellules qui portent les deux gènes mutés. Quand ces gènes correspondent à des gènes suppresseurs de tumeurs, leur inhibition déclenche une prolifération tumorale. Quand les individus issus de ce type de croisement portent des tumeurs visibles, on peut isoler le gène muté. Cette méthode devrait permettre d'isoler l'essentiel des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, et de découvrir leurs homologues humains.

normaux et de quelques cellules qui ont deux allèles mutés.

Quand la mutation est localisée sur un gène suppresseur de tumeurs, les cellules qui ont deux gènes mutés se multiplient sans contrôle, et quand la prolifération se traduit par une tumeur visible en surface, on la détecte aisément. On isole alors le gène dont la mutation a déclenché les mécanismes tumoraux, et l'on recherche s'il s'agit bien d'un gène suppresseur de tumeurs. On pourra ainsi tester la participation potentielle de chacun des gènes de la drosophile à la formation de tumeurs.

De cette façon, on devrait isoler de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile et identifier leurs homologues chez l'homme. Menées parallèlement au séquençage du génome humain, ces études permettront de dresser la liste des gènes de prédisposition au cancer chez l'homme. Le dépistage précoce des personnes à risque de cancer et la compréhension des mécanismes fondamentaux de la tumorigénèse en seront améliorés.

François SCHWEISGUTH mène des recherches sur la génétique du développement de la drosophile, à l'Institut Jacques Monod (CNRS, UMR 9922, Université Paris VII). Jean Paul THIERY dirige le laboratoire *Compartimentation et dynamique cellulaires*, Unité CNRS UMR 144, à l'Institut Curie.

Jean Paul THIERY et Brigitte BOYER, *Les molécules adhésives et la communication cellulaire*, in *Pour la Science*, n° 179, septembre 1992.

Mark PEIFER, Sandra ORSULIC, Li-Mei PAI et Joseph LOUREIRO, *A Model System for Cell Adhesion and Signal Transduction in Drosophila*, in *Development*, supplément, pp. 163-176, 1993.

Kellie L. WATSON, Robin W. JUSTICE et Peter J. BRYANT, *Drosophila in Cancer Research : The First Fifty Tumor Suppressor Genes*, in *Development*, n° 18, pp. 19-33, 1994.

Tian XU, Sheng ZHANG, Rodney A. STEWART et Wan YU, *Identifying Tumor Suppressor Genes in Mosaics*, in *Development*, n° 121, pp. 1053-1063, 1995.

Les causes du cancer

DIMITRIOS TRICHOPOULOS • FREDERICK LI • DAVID HUNTER

Le tabagisme et l'alimentation sont responsables de plus de deux tiers des cancers mortels dans les pays industrialisés. De nombreux autres facteurs, moins importants, sont en cause.

Le progrès industriel et technique a modifié l'emprise du cancer : dans les pays industrialisés, les risques de certains types de cancers ont considérablement diminué, mais la fréquence des formes les plus courantes de cette maladie s'est accrue. Les cancers du poumon, du sein, de la prostate, du côlon et du rectum touchent de plus en plus de personnes dans les populations où les facteurs de risque tels le tabagisme, des habitudes alimentaires ou l'exposition à des produits chimiques dangereux se sont banalisés.

De nombreux produits industriels ont fait craindre de nouvelles causes de cancers : lignes à haute tension, pyralène, médicaments, téléphones cellulaires... Même si la plupart de ces alertes n'ont aucun fondement, la rapidité d'apparition des produits nouveaux et leur diffusion massive imposent plus que jamais l'évaluation de leur potentiel cancérigène.

Comment faire cette évaluation ? L'épidémiologie est la principale ressource : on cherche des points communs dans le passé et le mode de vie des victimes du cancer, et on les confronte aux connaissances biologiques. Les épidémiologistes déduisent ainsi les facteurs qui « causent » la maladie : l'exposition à ceux-ci accroît significativement les risques de développer la maladie.

Depuis 50 ans, l'épidémiologie a découvert de nombreuses causes environnementales (non héritées) du cancer, et elle a évalué combien de cancers sont attribuables à chacune de ces causes. Dans la plupart des cas, l'environnement (y compris le mode de vie) joue un rôle important. Les données ne permettent pas de prévoir l'état

de santé individuel des personnes exposées à un facteur donné, mais elles donnent des informations utiles pour que les populations réduisent leur exposition à ces facteurs.

Le point faible de l'épidémiologie cancéreuse réside dans l'incapacité des médecins, pour des raisons éthiques, à mener des études en exposant des groupes de personnes à des cancérigènes ou à des anticancéreux potentiels. Les études épidémiologiques ne permettent donc l'identification certaine de causes du cancer que dans deux cas : soit les personnes atteintes d'un cancer donné ont été exposées de façon intense et inhabituelle à un agent particulier, soit on observe régulièrement une relation faible entre un agent cancérigène et une forme de cancer, dans des circonstances diverses, et cette relation est étayée par un mécanisme biologique plausible. Le rôle préventif des fruits et des légumes, par exemple, a été identifié par la première méthode, tandis que le potentiel cancérigène du tabagisme passif est soutenu par la seconde : peu de personnes souffrent d'un cancer du poumon déclenché uniquement par le tabagisme passif, mais ce lien a été bien caractérisé et il est expliqué de manière crédible.

Cancérigènes, mutations et prolifération

Les biologistes connaissent aujourd'hui mieux les mécanismes de déclenchement du cancer. Les cancérigènes agissent de deux façons principales. Les uns endommagent les gènes qui règlent la prolifération des cellules et leur migration : un cancer

se développe lorsqu'une cellule accumule un certain nombre de ces mutations, généralement en plusieurs années, et échappe aux principales contraintes imposées à sa division. Les mutations de cette cellule entraînent de nouvelles altérations, qui favorisent leur accumulation : elles forment une tumeur. D'autres cancérigènes n'endommagent pas les gènes, mais ils favorisent la croissance des cellules tumorales ou de leurs précurseurs. Le danger principal des tumeurs est le risque de métastases : des cellules migrent et transportent la maladie vers d'autres endroits du corps, où elles peuvent atteindre et endommager des organes vitaux.

Comment l'exposition répétée à des produits, contenus par exemple dans la fumée de cigarette, endommage-t-elle les cellules et provoque-t-elle un cancer ? De tels produits, ainsi que le vieillissement et d'autres processus vitaux augmenteraient la production, par l'organisme, de radicaux libres, qui sont des composés très réactifs. En réagissant avec l'ADN d'un gène, ces radicaux peuvent entraîner sa mutation. D'autres agents cancérigènes, tels certains virus, agiraient différemment, en accélérant la division cellulaire.

Des gènes hérités favorisent aussi le développement de cancers : certaines personnes naissent avec des mutations qui favorisent directement la croissance excessive de certaines cellules ou l'apparition de mutations supplémentaires. La pression de l'évolution assure toutefois que de telles mutations sont rares (les porteurs meurent généralement avant d'avoir des enfants) ; elles sont responsables de moins de cinq pour cent des cancers mortels.