

ments d'ADN répétitifs, nommés séquences microsatellites. Ces dernières ne contribuent pas au fonctionnement cellulaire, car elles ne codent pas de protéines ; elles sont pourtant très utiles pour le dépistage du cancer et pour l'identification génétique des suspects dans les enquêtes criminelles. L'absence d'une partie de ces séquences (ou une modification de leur taille) indique l'existence d'une mutation : une portion de chromosome contenant des séquences microsatellites a été détruite.

Lors d'une étude restreinte, nous avons recherché les séquences microsatellites anormales dans l'urine de patients présentant des symptômes de tumeur de la vessie. Nous avons trouvé des différences dans les séquences microsatellites de l'ADN extrait de l'urine et

dans les séquences de l'ADN extrait du sang : la vessie rejette des cellules cancéreuses dans l'urine, mais pas dans le sang, qui sert donc d'échantillon de contrôle. Pour 19 des 20 patients testés, nous avons découvert des modifications des séquences microsatellites révélatrices de l'absence d'une région chromosomique entière. Puis nous avons retrouvé ces mêmes anomalies dans des biopsies de tumeurs prélevées aux patients. Les patients non cancéreux ne présentent pas ces altérations. Bien que le test soit passé à côté d'un cas, le taux de détection, égal à 95 pour cent, est supérieur au taux de détection par des techniques plus classiques, telles que l'observation de frottis pour le dépistage des cancers du col de l'utérus.

Ces tests des séquences microsatellites sont plus simples et moins coûteux

que les recherches de mutations de gènes tels que *ras*. Ils peuvent être entièrement automatisés : les biologistes n'ont besoin que d'une goutte de sang et d'urine. Des machines à PCR dupliquent alors l'ADN et recherchent les séquences microsatellites, révélant rapidement les tumeurs invisibles de la vessie. Les essais de plus grande envergure semblent confirmer nos premiers résultats. Il reste à déterminer si cette méthode est adaptable à tous les types de cancers.

On pourrait également dépister des cancers en cherchant les protéines produites par des gènes mutés ou par les gènes normaux de cellules cancéreuses. Ainsi la PSA est un antigène spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Antigen*), qui circule dans le sang de personnes atteintes de cancer de la

Les tests génétiques sont-ils prématurés ?

L'apparition de tests de dépistage des mutations génétiques transmises qui prédisposent au cancer a déclenché une polémique médicale. Dans les années 1980, des cancérologues ont découvert un premier marqueur de la prédisposition au cancer, une mutation génétique à l'origine du rétinoblastome, ou tumeur maligne de l'œil. Puis, au milieu des années 1990, la découverte de gènes associés au cancer du sein et la mise au point de tests de prédisposition à cette maladie ont suscité un débat public : que faire quand le test est positif ?

Cette question est difficile, parce que l'interprétation des résultats des tests est encore floue. Si un test indique la présence d'une mutation génétique, une femme avec des antécédents de cancer du sein dans sa famille a 85 pour cent de risque (mais pas de certitude) de contracter la maladie. D'autre part, le risque demeure inconnu pour une femme porteuse de la mutation, mais dont aucun parent n'a contracté la maladie.

Une femme qui connaît les résultats du test doit faire un choix difficile. Un test négatif peut donner une confiance injustifiée : le risque reste identique à celui du reste de la population pour les cancers non génétiques, qui représentent la quasi-totalité des cas. Il peut également résulter d'une imprécision du test.

Un test positif ne facilite pas non plus le choix. Une surveillance accrue peut être inefficace, car les mammographies ne détectent pas toutes les tumeurs, et l'ablation préventive des deux seins ne prévient pas la réapparition de tumeurs dans les tissus restants.

En outre, certains s'inquiètent de l'usage abusif que pourraient faire assureurs et employeurs des résultats de tests. Certains États américains ont déjà promulgué des lois pour empêcher les compagnies d'assurances d'établir une discrimination de leurs clients en fonction de tests génétiques. En outre, une loi fédérale mettant hors la loi ce type de discrimination est en cours d'élaboration. Jusqu'à ce que ces problèmes soient résolus, les centres de recherche sur le cancer ont demandé que les tests ne soient effectués que pour poursuivre les efforts de recherche.

Néanmoins, la course aux tests a commencé. Une clinique propose un test pour une mutation qui prédispose au cancer du sein, trouvée préférentiellement chez les femmes juives ashkénazes. Deux sociétés, *Myriad Genetics* et *Oncor-Med*, ont mis au point des tests plus complets, qui dépistent des mutations variées des deux gènes du cancer du sein les mieux connus, *BRCA1* et *BRCA2*. Ces tests devraient être utilisés couramment à l'hôpital d'ici quelques années.

Déjà les milieux médicaux commencent à accepter l'utilisation de ces tests hors des structures de recherche. L'Association américaine d'oncologie clinique s'est dissociée d'autres groupes, en recommandant que les tests soient autorisés aux personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Les partisans des tests estiment qu'il est inadmissible de ne pas utiliser des informations qui pourraient sauver les patients ; les ambiguïtés et les inquiétudes associées aux tests peuvent être résolues par une assistance appropriée.

D. Sidransky préconise que les femmes qui ont une mutation génétique qui prédispose au cancer du sein se soumettent à un programme de surveillance et soient candidates pour des essais de nouveaux médicaments. Naturellement les patients seront inquiets de se savoir porteur d'une mutation, mais ne vaut-il pas mieux être inquiet que mort ?

Tous les médecins ne partagent pas ce point de vue. Francis Collins, qui dirige le Centre américain de recherche sur le génome humain, est inquiet, car il pense que l'on saura dépister les prédispositions héréditaires avant de savoir conseiller médicalement les patients : sans ces conseils, comment les patients et leurs familles prendront-ils des décisions dont dépend leur qualité de vie ?

CHROMOSOME 17



Tomo Narashima

prostate. En mesurant la concentration en PSA, on suit l'évolution du cancer de la prostate : une augmentation de la concentration en PSA révèle une résurgence de la malignité. Le test pourrait être un outil fiable pour le dépistage précoce. Beaucoup de médecins l'utilisent aujourd'hui pour détecter les tumeurs de la prostate.

Les marqueurs enzymatiques

La recherche de la télomérase, une enzyme active dans les cellules tumorales, est un autre test simple et prometteur utilisé pour le dépistage et le suivi. Cette enzyme agit sur les télomères (les extrémités des chromosomes), dont la taille diminue à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères d'une cellule deviennent trop courts, la cellule se détruit par un mécanisme d'apoptose qui permet à l'organisme de se débarrasser des cellules vieillissantes. La télomérase est absente de la plupart des cellules normales, mais dans les cellules tumorales, elle bloque le raccourcissement des télomères, ce qui immortalise les cellules.

Cette enzyme peut donc servir de marqueur précoce des cellules cancéreuses. En théorie, la recherche de la télomérase permettrait de détecter tous les cancers à partir des fluides corporels et des tissus. Aussi, la Société californienne *Geron* met au point un test de mesure de l'activité de la télomérase.

Les recherches de protéines spécifiques permettront-elles le dépistage des cancers ? Beaucoup de tels dosages n'ayant pas la fiabilité nécessaire, les recherches de spécificités génétiques des cellules tumorales s'accroissent.

Les médecins cherchent notamment à savoir si les tumeurs risquent de grossir et de se disséminer dans l'organisme, car ils ont besoin de savoir si la chirurgie doit être complétée par une chimiothérapie ou par une radiothérapie. Après une opération, les cancérologues analysent des échantillons de tissu pour s'assurer que la totalité de la tumeur a bien été enlevée. Les cellules tumorales peuvent néanmoins se répandre dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Le nombre des ganglions envahis après l'ablation de la tumeur est important pour l'établissement du pronostic.

Le diagnostic d'Hubert Humphrey, 27 ans plus tard

La puissance des nouveaux outils de diagnostic moléculaire est apparue en 1994, lorsque nous avons montré que le vice-président américain Hubert Humphrey, mort d'un cancer de la vessie, souffrait de sa maladie 27 ans avant sa mort.

En 1967, Humphrey remarqua du sang dans ses urines, mais les tests d'alors ne trouvèrent pas de cellules anormales dans les urines. Aucun traitement ne fut prescrit. Le diagnostic de cancer de la vessie ne fut posé qu'en 1976 : Humphrey fut traité par radiothérapie et par chirurgie, mais il mourut lors d'une résurgence de la maladie.

Muriel Humphrey Brown, sa veuve, nous a autorisés à étudier les échantillons d'urine prélevés en 1967 et un échantillon de tumeur prélevé en 1976. Aujourd'hui, nous savons que certaines mutations du gène *p53* sont un marqueur de cancer de la vessie, mais nous voulions savoir si l'une de ces mutations était détectable dans l'urine de 1967. Nous avons d'abord confirmé que, dans la tumeur d'Humphrey, le gène *p53* portait une telle mutation (*schémas inférieurs*). En extrayant et en copiant l'ADN, nous avons identifié une mutation dans la tumeur : sur le gène *p53*, l'une des sous-unités constitutives de l'ADN, une adénine, est remplacée par une thymine. Nous avons alors synthétisé une sonde constituée d'un brin d'ADN muté capable de reconnaître (en s'appariant) une molécule d'ADN présentant la même mutation. Nous avons marqué radioactivement les brins d'ADN pour localiser la sonde.

D'autre part, nous avons utilisé la technique d'amplification de gènes pour copier l'ADN du gène *p53* provenant de l'échantillon d'urine (*schémas supérieurs*). Nous avons alors inséré l'ADN produit dans des bactéries placées sur des membranes de Nylon. Dans les colonies de bactéries, les brins d'ADN sont séparés, de manière à s'apparier avec la sonde. Lorsque celle-ci est mise en contact avec les colonies (à droite), elle s'hybride avec l'ADN dans les bactéries contenant la mutation. La mutation était donc présente dans les urines d'Humphrey dès 1967.

Des méthodes analogues sont utilisées dans les nouveaux tests de dépistage. L'urine ou le sang sont mis au contact d'une sonde qui repère une mutation génétique liée au cancer. Le cas d'Humphrey montre l'intérêt des tests : un diagnostic plus précoce aurait pu conduire à un acte chirurgical salvateur, avant la formation des métastases.

Les médecins connaissent depuis longtemps les limitations de la «stadification», c'est-à-dire la recherche du pronostic à partir de l'évaluation de l'état d'avancement, ou stade, du cancer : l'examen au microscope de biopsies n'autorise pas toujours la détection d'une petite quantité de cellules cancéreuses. Notre équipe a récemment appliqué les techniques de biologie moléculaire à la détection de cellules malignes chez des patients atteints de cancer du larynx ou d'autres tumeurs de la tête et du cou. Malgré la chirurgie, ces cancers sont souvent récurrents. Dans une première étude, nous avons examiné des patients dont les tumeurs portent des mutations du gène *p53*. Ce gène est un suppresseur de tumeurs qui inhibe normalement la croissance anarchique des cellules ; lorsqu'il est inactif, les cellules deviennent souvent cancéreuses.

Nous avons mis au point des sondes moléculaires pour détecter le

gène *p53* dans les ganglions lymphatiques et dans les tissus voisins d'une zone d'où l'on avait ôté une tumeur. Dans plus de la moitié des cas, nous avons trouvé au moins une zone qui semblait normale au microscope, mais qui contenait des cellules porteuses des mêmes mutations du gène *p53* que les cellules tumorales. Ces cellules cancéreuses avaient migré dans le tissu voisin du ganglion lymphatique et n'avaient pas été éliminées par la chirurgie.

Le cancer est fréquemment réapparu chez les personnes où ce test génétique avait retrouvé des cellules tumorales, le site de résurgence étant souvent celui où nous avions détecté la présence de cellules malignes. En revanche, les patients où le test n'a pas trouvé de cellules tumorales après la chirurgie n'ont toujours pas rechuté. D'autres chercheurs ont également étudié ces mutations dans les ganglions lymphatiques de patients atteints de cancer du côlon.