

LE GÈNE *BRCA1*, IMPLIQUÉ DANS LE CANCER DU SEIN

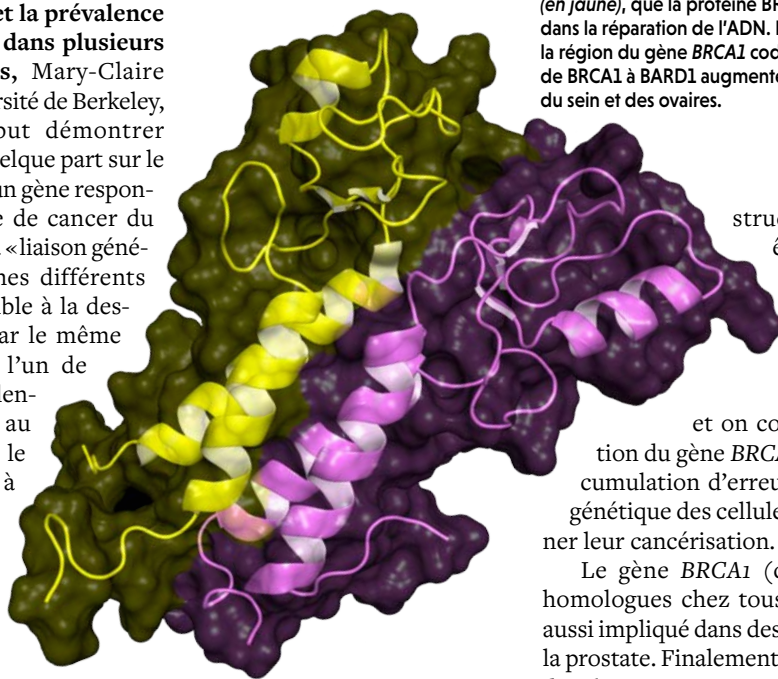
En cherchant des corrélations entre 183 gènes connus et la prévalence du cancer du sein dans plusieurs lignées familiales, Mary-Claire King, alors à l'université de Berkeley, aux États-Unis, put démontrer en 1990 qu'il devait y avoir, quelque part sur le bras long du chromosome 17, un gène responsable d'un risque héréditaire de cancer du sein. L'analyse se fondait sur la «liaison génétique» : le fait que deux gènes différents peuvent être transmis ensemble à la descendance s'ils sont portés par le même chromosome et assez près l'un de l'autre. Cette découverte déclencha une véritable course au séquençage, à une époque où le Projet génome humain venait à peine d'être lancé (voir page 20).

Les années suivantes, de nombreux travaux, notamment à Cambridge, en Angleterre, précisèrent la position probable du gène, désormais appelé *BRCA1* (pour *breast cancer*). Finalement, en 1994, Mark Skolnick, fondateur de la start-up Myriad Genetics en 1991, conjointement avec des chercheurs de l'université de l'Utah, des Instituts américains de santé et de l'université McGill, à Montréal, identifia et séquença le gène *BRCA1*.

Le dépôt d'un brevet sur *BRCA1* par Myriad Genetics a provoqué à l'époque un scandale qui a quelque peu occulté la portée scientifique du résultat. De nombreuses objections ont été soulevées, comme le fait que le brevet plaçait Myriad Genetics dans une situation de monopole qui empêchait les patients de demander un second avis en cas de dépistage positif, ou encore que la découverte dans la nature d'un gène ne pouvait pas donner plus de droits que, par exemple, la découverte d'une espèce animale. Dans les faits, les brevets sur *BRCA1* (ainsi que ceux déposés un an plus tard sur le gène apparenté *BRCA2*) se sont révélés difficiles à faire valoir en dehors des États-Unis.

Dans sa version normale, le gène *BRCA1* code une protéine (notée *BRCA1*) comportant une structure appelée «doigt de zinc» (où un ion zinc sert en quelque sorte «d'épingle» pour plier correctement la protéine). Ce type de

C'est notamment associée à une protéine, *BARD1* (en jaune), que la protéine *BRCA1* (en rose) intervient dans la réparation de l'ADN. Plusieurs mutations dans la région du gène *BRCA1* codant le domaine de liaison de *BRCA1* à *BARD1* augmentent le risque de cancer du sein et des ovaires.



structure est connu pour être capable de se lier à l'ADN. On sait désormais que la protéine *BRCA1* est un des outils du kit de réparation du génome

et on comprend qu'une mutation du gène *BRCA1* puisse favoriser l'accumulation d'erreurs dans le programme génétique des cellules concernées et entraîner leur cancérisation.

Le gène *BRCA1* (dont on a trouvé des homologues chez tous les mammifères) est aussi impliqué dans des cancers ovariens ou de la prostate. Finalement, il apparaît que lorsque de tels cancers apparaissent chez des patients pourtant dotés d'une forme fonctionnelle de *BRCA1*, c'est parfois que d'autres facteurs empêchent son expression normale. Autrement dit, la découverte du gène *BRCA1* ne concerne pas seulement les quelque 5 à 10% de cancers du sein héréditaires.

Avant ces travaux, on pensait qu'en dehors de quelques maladies dont la transmission est évidemment mendélienne (comme la drépanocytose ou anémie falciforme, une maladie héréditaire touchant l'hémoglobine – la protéine qui transporte l'oxygène dans le sang –, due à une mutation sur les deux copies héritées du gène qui code la protéine), il était vain de chercher une origine génétique pour des pathologies vraisemblablement causées par un enchevêtrement de facteurs génétiques et environnementaux. Désormais, l'oncogénétique, l'étude des mécanismes du cancer à l'échelle moléculaire et génétique, permet non seulement des dépistages, mais aussi de comprendre les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans certains cancers. ■

R. C.

Y. Miki *et al.*, A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*, *Science*, vol. 266, pp. 66-71, 1994

LES TRÉSORS DE LA GROTTE CHAUVET



Le 18 décembre 1994, Jean-Marie Chauvet, chargé de la surveillance des grottes ornées de l'Ardèche par le ministère de la Culture, Éliette Brunel et Christian Hillaire, spéléologues amateurs chevronnés, entrent dans une grotte du lieu-dit Pont-d'Arc. Ils comprennent immédiatement qu'ils ont fait une découverte majeure. Dans les mois qui suivent, les premières datations au carbone 14 provoquent la surprise: elles suggèrent que la grotte a été occupée à l'Aurignacien (de 36 000 à 29 000 ans), bien avant les sites rupestres les plus connus.

Certes, il apparaît dès le début que les motivations des artistes de la grotte Chauvet – quelles qu'elles aient été – les ont conduits à des choix originaux qu'on ne retrouve pas ailleurs. Outre les chevaux, bouquetins, aurochs et autres cervidés qui dominent souvent l'art rupestre, on trouve ici un nombre inhabituel d'animaux dangereux et de grands prédateurs: mammouths, rhinocéros laineux, loups, ours, hyènes et, pour la première fois, de grands félins. Les représentations d'oiseaux, notamment un spectaculaire hibou moyen-duc clairement identifiable, surprennent aussi. Mais tout de même... Qu'il s'agisse de la figuration du mouvement, de l'utilisation de l'estompe, ou de la recherche de la perspective, tout démontre que les artistes de Vallon-Pont-d'Arc se posent des problèmes esthétiques et conçoivent des solutions techniques avec la même maîtrise que ceux de Lascaux et d'Altamira au Magdalénien. Or, si les datations sont justes, près de 20 000 ans les

La grotte Chauvet est d'une importance telle qu'elle a été reconstituée à taille réelle afin que tout le monde puisse la visiter sans altérer les peintures d'origine (ici la reconstitution du panneau des rhinocéros et du grand panneau des lions, dans la salle du fond).

séparent. Lascaux serait alors chronologiquement plus proche de notre époque que de l'occupation de la grotte Chauvet!

Les recherches ultérieures ont montré que la grotte Chauvet a été occupée à deux reprises: il y a environ 36 000 ans par la culture aurignacienne, puis à nouveau il y a 25 000 ans par la culture qui lui a succédé en Europe, la culture gravettienne. Finalement, la démonstration que l'entrée de la grotte a été définitivement obstruée par un éboulement il y a 22 000 ans a fini de convaincre les plus sceptiques que les œuvres ne pouvaient pas être attribuées aux cultures solutréennes ou magdaléniennes, plus récentes.

Comparé à ce que l'on sait de l'outillage de ces cultures, cela étonne. Par exemple, les Aurignaciens ne semblent pas avoir connu le propulseur à crochet – instrument rigide qui permet d'accroître l'allonge du lancer et donc la vitesse atteinte par une sagaie. Leurs successeurs gravettiens non plus, du moins si l'on s'en tient aux preuves matérielles directes que l'on ne trouve que plus tard, dans les cultures solutréenne, puis magdalénienne. De même, l'arc ne semble pas d'usage courant avant le Magdalénien. Cet état des lieux correspond à l'image classique d'un lent progrès cumulatif des connaissances et des techniques au cours du Paléolithique supérieur. La grotte Chauvet démontre qu'au moins en ce qui concerne l'art, cette vision linéaire doit être entièrement revue. ■

R. C.

J. Clottes et al., *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, vol. 320(11), p. 1133-1140, 1995