

## LES CANCERS D'ORIGINE VIRALE

Joseph Huppert  
Unité de Virologie U.51-INSERM  
UA.613 - C.N.R.S.  
1 Place Pr J. Renaut  
69371 LYON Cedex 08

## ABSTRACT

*A rapid review of the history of virus-cancer relationships is followed by a brief description of virus families implicated in cancerogenesis. Three groups are considered : retroviruses acting essentially as vectors of cellular genes, DNA tumor viruses e.g. Herpes, papova, adeno and Hepatitis B viruses, and, finally, other viruses which are normally involved in acute pathology but which could act as cellular mutagens by affecting chromosomes.*

*The hypothesis that cancerogenesis is a multifactorial process at the cellular level, and that even genuine cancerous cells may be prevented from proliferating by host control mechanisms is discussed. A further role for viruses in the expression of cancer is suggested : they may interfere with these host control mechanisms, for example by provoking a deficiency in the immune surveillance, or by destroying cells capable of producing anti-growth factors.*

## INTRODUCTION

Dans cet exposé je me propose de résumer certains faits marquants et de dégager des concepts sans prétendre faire une revue générale qui serait trop longue et peut-être trop technique pour cette réunion.

Il est parfois utile de rappeler quelques définitions. Qu'est-ce qu'un virus ? Pour un médecin, le virus de la rougeole est l'agent infectieux qui provoque la rougeole. Pour un morphologiste, un virus est une particule qu'il observe au microscope électronique et dont il décrit les tailles et les formes, variables mais toujours les mêmes pour un même virus. Pour un biologiste moléculaire, un virus est un morceau de l'information génétique emballé dans un peu de protéine et de lipide. Pour le dictionnaire, un "virus", du latin suc, venin, poison, est du pus susceptible de transmettre des maladies ; enfin, la définition scientifique actuelle du virus : microorganisme infectieux, parasite absolu des cellules vivantes, avec un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN) induisant la synthèse de sa propre substance génétique sans échange métabolique.

Les virus peuvent-ils provoquer des cancers ? Longtemps l'idée a été rejetée, peut-être parce que l'observation des malades cancéreux ne montrait pas de contagiosité, peut-être par peur de l'épidémie associée à l'idée de virus.

En 1898, Sanarelli en Uruguay a montré pour la première fois que les tumeurs accompagnant la myxomatose du lapin pouvaient être transmises par un broyat. Le tableau, emprunté au livre de L. Gross, rappelle la chronologie des découvertes des virus oncogènes. On doit y ajouter des isolats plus récents chez le singe d'abord et chez l'homme par la suite.

## Some of the more important oncogenic viruses

1908	Chicken Leukemia	Ellermann & Bang
1911	Chicken Sarcoma	Rous
1932	Rabbit Fibroma	Shope
1933	Rabbit Papilloma	Shope
1934	Frog Kidney Carcinoma	Lucké
1936	Mouse Mammary Carcinoma	Bittner
1951	Mouse Leukemia	Gross
1953-1957	Mouse Parotid Tumor (i.e. Polyoma) Virus	Gross, Stewart & Eddy
1960-1962	Vacuolating Simian Virus 40	Sweet & Hilleman, Eddy et al., Girardi et al.
1962	Human Adenovirus Type 12	Trentin et al.
1964	Cat Leukemia	Jarrett et al.
1966	Mouse Osteosarcoma	Finkel et al.

## *Les cancers d'origine virale*

Vers les années 1950, l'attitude envers le problème virus et cancer change complètement, peut-être sous l'effet de l'accumulation des données, peut-être aussi grâce à l'idée que, si on trouvait "le virus du cancer", on préparerait un vaccin, et le problème serait résolu, comme celui de la poliomyélite, tandis que les hypothèses basées sur des mutations ne permettaient pas d'envisager des moyens d'action.

A la suite de l'essor de ces recherches, on peut affirmer que les virus peuvent provoquer des cancers même chez l'homme. Certains, peu nombreux d'ailleurs, remplissent même les conditions rigoureuses exigées par les anciens auteurs : "tumeurs transmissibles par inoculation des filtrats acellulaires préparés à partir d'une tumeur et reproduisant le même type de tumeur".

Quels sont ces virus ? Personnellement, je distingue trois catégories : les rétrovirus, les virus oncogènes à ADN et tous les autres virus qui habituellement ne provoquent que des maladies aiguës. Le partage entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> catégorie est parfois arbitraire et un peu flou.

### 1. Les rétrovirus

Les rétrovirus sont des virus enveloppés, à génome ARN, caractérisés par un mode de replication particulier. L'ARN est d'abord transcrit en ADN par une enzyme codée par le génome viral et associé au virion, la "transcriptase inverse" qui est une DNA polymérase ARN dépendante. L'ADN viral est inséré dans le génome cellulaire. Il est ultérieurement transcrit en ARN comme les autres gènes cellulaires. Cet ARN servira soit de messenger pour la synthèse des protéines virales, soit de génome pour la progéniture. L'ADN viral est reproduit avec le génome cellulaire au cours de la multiplication des cellules et passe dans les cellules filles. Lorsque l'insertion a eu lieu dans les cellules génésiques, le virus passe à la descendance de l'animal et devient héréditaire.

Les rétrovirus oncogènes (il existe des rétrovirus produisant uniquement des effets cytolitiques sur les cellules infectées) servent facilement de vecteur pour des gènes cellulaires. Leur pouvoir oncogène est dû à cette propriété.

R. Monier, dans son exposé sur les oncogènes, a présenté en détail cet aspect du problème et tout ce que l'étude des rétrovirus a apporté à la biologie cellulaire.

Toutefois, le rôle des rétrovirus dans la cancérogénèse naturelle semble très restreint. L'apparition d'une tumeur due à un rétrovirus est un événement rare, les isolats ont été peu nombreux. La transmission spontanée des tumeurs d'animal à animal paraît exceptionnelle, sauf pour la leucose bovine et certaines leucoses de la poule. La presque totalité des rétrovirus oncogènes sont défectifs, incapables d'être reproduits sans l'aide d'un virus voisin mais non oncogène et non défectif. En effet, l'insertion d'un gène

cellulaire, le gène dit "onc" se fait au détriment d'un ou plusieurs gènes viraux. Cette règle a cependant quelques exceptions, le virus du sarcome de Rous comporte le gène "src" en plus des gènes viraux. Des virus non défectifs et ne contenant pas de gène "onc" peuvent provoquer des tumeurs par activation des gènes cellulaires ; la défektivité de ces virus pourrait expliquer en partie le peu de propagation naturelle.

## 2. Virus oncogènes à ADN

Le deuxième groupe de virus cancérogènes comporte plusieurs familles de virus à ADN.

Les papovaviridae sont des petits virus avec une capsidie icosaédrique, composée de 72 capsomères et contenant un ADN bicaténaire, circulaire et torsadé, de taille variant entre 5 000 et 8 000 paires de bases. Le nom, contraction de papillome, polyome et vacuolisants virus, a été proposé par Melnick en 1962.

Actuellement deux genres ont été définis : les papillomavirus et les polyomavirus, les premiers légèrement plus grands (55 nm versus 45 nm) et contenant un génome plus complexe (8 000 paires de bases versus 5 200). Le virus du singe 40 (SV40) est actuellement classé parmi les polyomas. Entre les deux genres, il y a une différence biologique considérable : les polyomas ne sont jamais (ou exceptionnellement) oncogènes pour leur hôte naturel tandis que les papillomas induisent toujours des tumeurs bénignes dans la même espèce (verrues, papillomes) qui peuvent dégénérer vers la malignité. Beaucoup de travaux ont été consacrés aux virus du polyome et SV40. La séquence complète des nucléotides a été déterminée. On a pu localiser la propriété oncogène sur une protéine codée par le virus ; il s'agit dans le cas du polyome de l'antigène T moyen (le virus code pour 3 antigènes dits tumoraux : grand T, petit T et moyen T) et du grand T dans le cas du SV40 qui n'a que deux antigènes. La transformation des cellules serait le résultat des modifications de la membrane sous l'effet d'une protéine kinase spécialisée dans la phosphorylation de la tyrosine. Cette kinase serait une enzyme cellulaire activée par une partie de la protéine viro-induite. De nombreux points restent obscurs sur le rôle et la fonction exacte des diverses parties de ces protéines malgré la masse considérable des données moléculaires.

En 1920, une équipe de médecins viennois a montré que l'inoculation à des humains (en l'occurrence les expérimentateurs eux-mêmes) des filtrats acellulaires des verrues fraîchement prélevées est suivie d'apparition de verrues au lieu d'inoculation. L'évolution variait avec les individus : chez certains la tumeur disparaissait après quelques semaines, tandis que chez d'autres la prolifération intense nécessitait une intervention chirurgicale. Malgré ces données précises et les indications de la clinique que les

## *Les cancers d'origine virale*

verrues et les papillomes peuvent être contagieux, jusqu'à ces dernières années le problème des papillomavirus a été systématiquement occulté dans les discussions concernant les virus dans la tumorigénèse chez l'homme. Il faut reconnaître que l'étude de ces virus est particulièrement mal aisée car il n'existe aucun système qui permette leur propagation *in vitro*. Ces virus ont certaines particularités : la capacité d'interagir avec des cellules ayant subi la différenciation terminale. Le virus infecte les kératinocytes de la couche basale du derme et se réplique dans les cellules kératinisées. Leur génome ne s'intègre jamais dans le génome cellulaire, la replication de l'ADN est toujours épisomale. Ils se comportent donc comme des véritables replicons autonomes des eucaryotes. Une autre particularité est la grande hétérogénéité de ces virus. Orth et son équipe distinguent actuellement 12 types différents parmi les papillomavirus humains et une trentaine de sous-types. Les virus ont une grande spécificité de localisation : l'agent responsable des verrues plantaires, ne donne jamais de verrues de la main et vice-versa. L'évolution normale des verrues est leur disparition sous l'effet de la réaction immune de l'hôte. (Les malades ayant subi une transplantation d'organe et maintenus en immunodépression font de véritables poussées de verrues). Certains papillomes peuvent évoluer vers de véritables cancers - sans qu'on puisse avancer une hypothèse explicative. La connaissance des propriétés moléculaires avance rapidement grâce aux travaux de Orth et son équipe et l'utilisation des techniques du génie génétique permettant enfin d'obtenir de l'ADN viral et même des protéines en quantités suffisantes.

Les herpesvirinae constituent une autre famille de virus dont plusieurs sous-groupes sont fortement impliqués dans la cancérogénèse. Il s'agit de grands virus enveloppés contenant un ADN bicaténaire linéaire parfois segmenté et contenant jusqu'à 150 000 paires de bases capables de coder quelques dizaines de gènes.

Une première description date de 1936 quant Lucké ayant observé chez les grenouilles de véritables épidémies d'épithéliomas des reins, a réussi la transmission de la tumeur par filtrat acellulaire. Il a aussi observé au microscope électronique des particules virales. (La reconnaissance de cet agent comme membre des gamma herpesvirinae a été bien plus tardive). Dans la nature, la fréquence de la tumeur varie en fonction des conditions climatiques. La maladie rare pendant l'été, peut toucher 30 % de la population en automne ou pendant des étés particulièrement froids. Bien qu'il s'agisse d'une situation naturelle d'un cancer à virus, peu d'études modernes ont abordé le problème. Par contre, un autre gamma herpesvirus, le virus d'Epstein-Barr, a suscité depuis une vingtaine d'années une avalanche de travaux car il a permis pour la première fois d'établir la corrélation entre un virus et le cancer chez l'homme. (Bien entendu, en oubliant comme toujours les papillomes).

Le virus a été découvert d'abord dans la culture de cellules tumorales provenant de lymphome décrit en 1962 par Burkitt en Afrique (tumeurs monstrueuses de la face chez les enfants). Par la suite, il s'est avéré que le virus est extrêmement répandu à travers le monde. Les manifestations cliniques de l'infection primaire varient avec l'âge. Dans la première enfance, la maladie est bénigne et passe facilement inaperçue. A partir de l'adolescence apparaît le syndrome de 'mononucléose infectieuse' dont les formes graves peuvent être mortelles. Le virus a un tropisme particulier pour les lymphocytes B sécrétant des immunoglobulines. Il provoque une "immortalisation" de ces cellules qui acquièrent la propriété de prolifération continue *in vitro*, ou *in vivo* chez la souris nude. Chez l'homme, après la primo-infection, le virus persiste indéfiniment sous forme latente dans certains lymphocytes B. Son rôle réel dans les lymphomes malins n'est toujours pas définitivement établi. Si la grande majorité des tumeurs de Burkitt exprime des antigènes viraux et contient le génome intégré, quelques cas ont été observés d'une tumeur typique sans trace de virus. Les cellules de lymphome de Burkitt présentent toujours (même en absence de virus) une translocation chromosomique  $t : 8;14$  ou plus rarement  $t : 8;2$  ou  $t : 8;22$  qui serait responsable de l'activation d'un oncogène. Le virus d'Epstein-Barr est aussi associé avec un autre cancer humain : l'épithélioma du nasopharynx particulièrement fréquent en Chine du Sud. Dans tous ces cas, on trouve les antigènes et le génome viral dans la tumeur, ce qui prouve que chez l'homme le virus peut avoir un tropisme pour d'autres cellules que les lymphocytes. Bien que dans les cancers la présence du virus paraît être une condition nécessaire, elle n'est sûrement pas suffisante et des facteurs génétiques et d'environnement jouent un rôle déterminant.

Chez des singes africains a été isolé un virus paraissant proche de l'EBV : le herpesvirus saimiri. (Il diffère toutefois des autres herpesvirus par la présence dans le génome de 25 % de séquences répétitives). Ce virus, apparemment très répandu, ne produit pas d'effet pathologique chez son hôte naturel, mais est fortement oncogène chez le singe américain et chez le lapin. Encore une fois, on trouve que le pouvoir oncogène ne correspond pas à l'hôte naturel du virus.

Le rôle des alphaherpesvirinae (herpès simplex type 1-labial et type 2-génital) dans la cancérisation est très complexe. Les données épidémiologiques impliquent HSV2 dans certaines tumeurs génitales où il est possible de trouver parfois des parties du génome viral dans les cellules cancéreuses. Dans les systèmes expérimentaux, HSV peut transformer les cellules mais il est nécessaire d'utiliser du virus inactivé soit par irradiation UV, soit par des agents chimiques. En effet, HSV, contrairement à toute la série de virus discutés précédemment, exerce un pouvoir cytotytique sur pratiquement tout type de cellules (sauf les neurones) de presque toutes les espèces. Lorsque les techniques de clonage des gènes et celles de transfection ont permis une analyse plus précise, il s'est avéré qu'au moins 3 fragments du génome viral pouvaient chacun induire une transformation des cellules. De plus,

## *Les cancers d'origine virale*

dans certains cas, la présence de l'ADN viral n'est pas nécessaire pour maintenir l'état transformé.

### Le virus de l'hépatite B

Les études épidémiologiques des quinze dernières années ont établi le rôle important joué par HBV dans le développement des cancers primitifs du foie. Ce cancer, rare en Europe et aux U.S.A., représente dans certains pays (Taïwan) 20 % de tous les cancers et constitue la 2<sup>e</sup> cause de mortalité.

HBV est une particule de 42 nm contenant une enveloppe et un core. Lors d'une infection, les protéines de surface sont produites en excès et forment des particules sphériques de 22 nm, qui circulent dans le sang mais qui ne sont pas infectieuses. Le core contient une DNA polymérase, une protéine-kinase, deux autres protéines (Antigène HB<sub>e</sub> et HB<sub>s</sub>) et un DNA circulaire bicaténaire avec des régions monocaténaïres. La replication du DNA est très complexe et après remplissage du brin unique grâce à la DNA polymérase, le DNA est transcrit en RNA qui lui-même subit une transcription inverse pour redonner du DNA. Le virus provoque facilement des infections chroniques au cours desquelles son génome est intégré dans le génome cellulaire.

Les données épidémiologiques ont été confirmées plus récemment par des sondes moléculaires qui ont montré la présence du DNA viral dans les cellules tumorales. Un virus similaire a été trouvé chez la marmotte qui fait aussi facilement des cancers primitifs du foie. Dans la nature, environ 4 % des animaux seraient atteints. En captivité, où la marmotte vit bien plus longtemps qu'en liberté (moyenne 55 mois contre 14,9) au moins 25 % des animaux développent des hépatomes.

Plusieurs hypothèses ont été proposées concernant le mécanisme de la cancérisation, mais aucune n'a pu être prouvée.

L'avenir montrera si la vaccination massive contre l'hépatite, comme elle est pratiquée au Taïwan réduit l'incidence des hépatomes.

### Adénovirus

Certains adénovirus humains provoquent des tumeurs chez le hamster. Il a été possible d'identifier la partie du génome ADN responsable de la transformation. Les produits de deux gènes viraux sont simultanément nécessaires pour provoquer la transformation. Cependant, il s'agit encore une fois d'un virus agissant sur une espèce différente, dont les cellules ne sont pas permissives. Aucune indication ne permet de soupçonner le rôle éventuel des adénovirus dans les cancers humains.

### 3. Les autres virus

On peut poser la question de savoir si le pouvoir d'induire des cancers est limité à des virus particuliers comme ceux que nous venons de citer ou bien si n'importe quel virus ne pourrait pas accidentellement enclencher un processus de cancérisation. Toutes les infections virales, quels que soient les virus provoquent des altérations chromosomiques des cellules atteintes. Ces altérations consistent en "pulvérisations", cassures, translocations et modifications de la mitose avec parfois changement du nombre de chromosomes. Si la pulvérisation, telle qu'on l'observe dans les lymphocytes au cours de la rougeole, ne fait que supprimer la cellule touchée, il n'en est pas de même des translocations. L'étude des oncogènes a bien montré que certains gènes peuvent être activés par simple déplacement de leur voisinage qui les met sous l'influence d'une séquence "promoteur" ou "enhancer". Il est bien prouvé que les divers virus peuvent provoquer des mutations. Certaines de ces mutations sont limitées à des fonctions biochimiques, d'autres peuvent être responsables de transformations malignes.

En 1970, Stich et Yohn, dans la revue générale "Virus et Chromosomes" ont écrit : "Une particularité des virus est leur ubiquité permettant leur distribution planétaire". Chaque organisme, et probablement chaque cellule, peut être exposé d'une manière répétée à une multitude de virus. Cette exposition peut se produire à chaque stade de la vie depuis la période intra-utérine, pendant des périodes de déficience immunologique comme au cours de la compétence, chez une personne tolérante, sensible ou immunisée. Si nous admettons qu'au moins une partie des virus auxquels un individu est exposé entrera dans ses cellules et que, parmi ceux-là, il y en a aura plusieurs possédant un pouvoir mutagène, alors les virus seraient l'agent mutagène le plus largement répandu.

### DISCUSSION

Nous avons vu que de nombreux virus sont impliqués dans la cancérogénèse. Nous avons vu aussi que les modes d'action des virus oncogènes sont multiples et variées. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer le mécanisme de ces actions ; aucune n'a pu être prouvée pour l'instant. L'histoire récente des oncogènes illustre bien le fait que, dès qu'un mécanisme moléculaire paraît s'éclaircir, rapidement des données nouvelles font apparaître de nouvelles complexités.

La croissance cellulaire est régulée par un réseau de circuits comprenant des facteurs et des inhibiteurs de croissance ainsi que des récepteurs de signaux chimiques et leurs effecteurs. Une perturbation à un endroit quelconque du réseau peut soit être compensée, soit aboutir à la rupture de l'équilibre et à une prolifération incontrôlée.

## *Les cancers d'origine virale*

Actuellement, tout indique que le cancer serait le résultat final d'une chaîne d'événements qui se produit tant au niveau de la cellule qu'au niveau de l'organisme. Les virus peuvent intervenir sur chacun des maillons de la chaîne. Ils peuvent jouer le rôle d'initiateur comme ils peuvent fonctionner comme promoteurs sur une cellule déjà modifiée. Nous proposons de plus comme hypothèse qu'ils pourraient aussi intervenir au niveau du contrôle exercé sur les cellules par l'organisme. Le résultat de l'interaction entre un virus et une cellule dépend de l'état de la cellule au moment du contact. Elle sera ou ne sera pas modifiée. Lorsqu'une modification (mutation ?) se produit, elle pourrait ne pas se manifester aussi longtemps qu'un autre événement ou stimulus, ne ferait pas appel à la fonction particulière qui a été modifiée. La modification pourrait rester latente indéfiniment et même passer à des cellules filles sans se manifester. Carlton Gajdusek disait à propos des virus lents du type de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jacob qu'ils peuvent parfois être lents au point que le patient meurt avant d'être malade.

Mais lorsqu'une cellule modifiée est activée, même si elle est devenue réellement cancéreuse, elle ne donnera pas obligatoirement naissance à un cancer, car il y a encore le contrôle exercé par l'organisme.

Les données de biologie moléculaire indiquent que les polymérase responsables de la synthèse des acides nucléiques se "trompent" avec une fréquence de  $5 \times 10^{-4}$ . Dans le cas de l'ADN bicaténaire, l'intervention des multiples systèmes de contrôle et de réparation réduit cette erreur à  $10^{-11}$ , mais il reste une quantité considérable d'erreurs si l'on tient compte de la masse totale d'ADN ( $10^{12}$  paire de bases par cellule) synthétisée au cours des  $10^{15}$ - $10^{16}$  mitoses qui ont eu lieu chez l'homme adulte. Dans ces conditions, le phénomène étrange n'est pas l'apparition d'un cancer mais sa rareté. Tout se passe donc comme si la cancérisation était fréquente au niveau cellulaire mais que l'organisme disposait des moyens pour éliminer ou contrôler la prolifération de ces cellules anormales. La défaillance, même temporaire, de ces moyens serait le véritable signal de départ pour le cancer. Ce type de raisonnement a été à l'origine de la théorie de la surveillance immunitaire des cancers. Cette théorie ne s'applique certainement pas à toutes les situations. Peut-on envisager d'autres moyens de surveillance ? Les facteurs de croissance pourraient jouer un tel rôle par des modifications de leurs concentrations relatives. Plus récemment sont apparues des données indiquant l'existence d'inhibiteurs que l'on pourrait appeler "des facteurs d'anti-croissance" dont certains paraissent spécialisés pour les cellules cancéreuses.

Est-ce que les virus pourraient intervenir dans la genèse des cancers en agissant au niveau des moyens de contrôle exercé par l'organisme ?

Aucune donnée ne permet de l'affirmer mais un certain nombre de phénomènes observés au cours de diverses pathologies viro-induites autorise à formuler une telle hypothèse. Les infec-

tions virales aiguës perturbent ou suppriment temporairement les fonctions immunitaires. Les virus pourraient aussi détruire des cellules productrices des facteurs d'anti-croissance ou bien sans les détruire modifier leurs activités spécialisées.

Les virus sont loin d'avoir dit leur dernier mot en cancérologie !