

Prévention de la tumorigenèse chez la souris

Un espoir pour les femmes à risque de cancer du sein

Simone Gilgenkrantz

> Les femmes porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA1* ont un risque très supérieur à celui de la population générale de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, et ce à un âge moyen nettement plus précoce (40 ans au lieu de 60 ans) [1]. Une stratégie de surveillance existe pour ces femmes et leur famille dans l'attente d'une prévention efficace, autre que la mammectomie prophylactique. Le rationnel d'une prévention efficace doit passer par la connaissance des fonctions du gène *BRCA1*. Mise à part son action sur la réparation des altérations de l'ADN, il a été démontré que *BRCA1* joue un rôle dans la régulation du récepteur des œstrogènes ER α et dans celle des deux isoformes du récepteur de la progestérone (PR), mais les mécanismes par lesquels ER et PR contribuent à la tumorigenèse induite par une déficience de *BRCA1* n'ont pu être précisés jusque-là.

Un travail sur des souris transgéniques d'un groupe de recherche californien (Irvine, États-Unis) vient de mettre en évidence un des rôles majeurs de *BRCA1*, et devrait, dans l'avenir, aider à la recherche de médicaments capables de prévenir l'apparition de cancers chez ces femmes à risque [2]. Il a porté sur une lignée cellulaire de cancer mammaire humain et sur des souris doublement transgéniques : floxage de *BRCA1* (*Brca1* $f11$), et de l'exon 11 du gène *p53* (*p53* $f5$ et 6), avec recombinaison Cre placée sous le contrôle d'un promoteur spécifique de la glande mammaire, WAP (*whey acidic protein*). Cette double inactivation de *p53* et *BRCA1* dans les cellules mammaires reproduit en partie ce qui est observé dans les tumeurs humaines.

Le développement et la structure de la glande mammaire de souris nullipare dont les gènes

BRCA1 et *p53* avaient été inactivés a été comparé à celui de souris normales nullipares mais gestantes. Chez les souris *Brca1* ^{$f11/f11$} *p53* ^{$f5&6/f5&6$} *Cre*^c nullipares, la prolifération des cellules épithéliales mammaires (MEC, *mammary epithelial cells*) est semblable à celle des souris normales gestantes, avec hyperplasie et ramifications canalaire augmentées (Figure 1). Cette prolifération est sous le contrôle du récepteur PR, et les mesures de l'expression de la protéine PR montre que *Brca1* est capable de réguler PR au niveau post-transcriptionnel en orientant la protéine vers le protéasome et illustrant à nouveau que la nature de *BRCA1* est d'être une E3 ligase régulant le taux d'un grand nombre de protéines impliquées dans différentes voies cellulaires. Les chercheurs ont examiné l'impact d'implant d'antiprogestatif

Médecine/Sciences, 9, rue Basse,
54330 Clérey-sur-Brénon, France.
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

comme la miféprisonne (RU 486). Les souris n'exprimant plus *BRCA1* et *p53*, et traitées, n'ont développé aucune tumeur après 12 mois, alors que les souris non traitées ou ayant reçu un placebo ont présenté des tumeurs à 8,7 et 5,2 mois respectivement.

Un travail récent [3] a montré l'importante prolifération des structures canalaire chez les souris avec invalidation conditionnelle de *BRCA1*, sous l'effet d'implant de progestérone, qui n'a que peu d'effet sur les souris sauvages. Il semble donc qu'il existe un dérèglement des récepteurs de la progestérone, avec un effet mitogène puissant de cette hormone sur les cellules épithéliales mammaires *BRCA1* déficientes (*BRCA1*^{+/-}), qui doivent par ailleurs avoir des troubles de la réparation de l'ADN, comme ceci a été démontré dans les lignées cellulaires humaines déficientes en *BRCA1* [4]. Le groupe californien a aussi étudié des cellules épithéliales cancéreuses humaines (T47D).

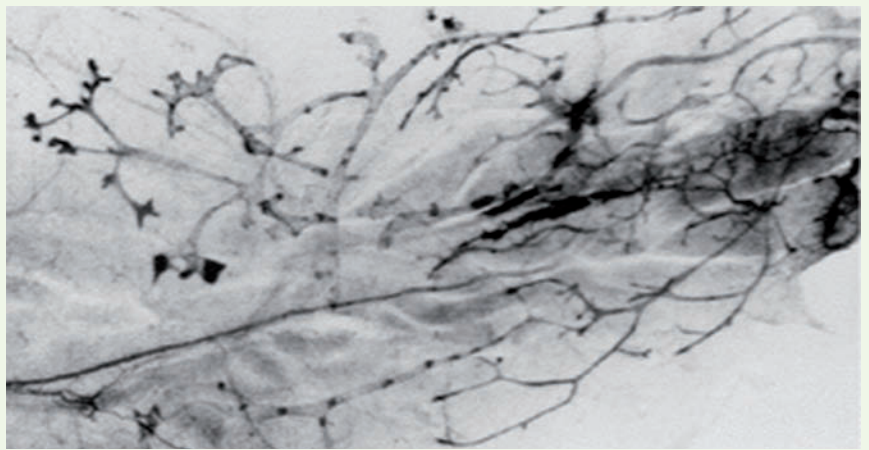


Figure 1. Aspect des canaux galactophores avec hyperplasie canalaire chez la souris nullipare MMTV-Int3 que l'on retrouve chez les souris nullipares *Brca1* ^{$f11/f11$} *p53* ^{$f5&6/f5&6$} *Cre*^c.

Dans les cellules T47D traitées par ARN interférents anti-*BRCA1*, une augmentation d'un facteur 3,5 des protéines PR-A et PR-B est observée, alors que la concentration en protéine ER α est inchangée. En outre, l'action de *BRCA1* sur le maintien de la stabilité du récepteur PR, sa phosphorylation et sa polyubiquitinylation a pu être mise en évidence dans ces cellules.

La stratégie de lutte contre la tumorigenèse chez les femmes ayant une mutation du gène *BRCA1* se précise donc. Le rôle essentiel que semblent jouer les récepteurs PR dans le développement de ces cancers du sein pourrait expliquer pourquoi les tumeurs apparaissent essentiellement dans la glande mammaire et les ovaires : la mutation est présente dans tous les tissus, mais seuls le sein et les ovaires sont pourvus de récepteurs PR.

Il existe bien des réserves. Le modèle murin *Brca1^{f11/f11}p53^{f5&6/f5&6}Cre^c* ne reflète pas exactement la maladie humaine. Il est vrai que certains auteurs ont montré une augmentation de l'expression de la progestérone dans les tissus adjacents au carcinome mammaire humain. Dans le traitement de la ménopause, le risque de cancer existe surtout quand l'hormonothérapie associe œstrogène et progestérone. Quant à la miféprisonne, efficace ici contre la survenue de cancers mammaires chez la souris, elle ne peut évidemment être utilisée chez la femme. Elle ouvre toutefois une voie pour des recherches sur des produits anti-progestérone dans l'optique d'une stratégie chimio-préventive chez les femmes à risque. ♦

Prevention of mammary tumorigenesis in mice: a hope for the women at risk for breast cancer

REMERCIEMENTS

À Dominique Stoppa-Lyonnet pour son aide et ses conseils.

RÉFÉRENCES

1. Stoppa-Lyonnet D, Jeanpierre M. *BRCA1* : de l'identification du gène à l'estimation des risques tumoraux. *Mec Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 262-3.
2. Poole AJ, Li Y, Kim Y, et al. Prevention of *Brca1*-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science* 2006 ; 314 : 1467-70.
3. Ma Y, Katiyar P, Jones LP, et al. The breast cancer susceptibility gene *BRCA1* regulates progesterone receptor signaling in mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 14-34.
4. Coupier I, Baldeyron C, Rousseau A, et al. Fidelity of DNA double-strand break repair in heterozygous cell lines harbouring *BRCA1* missense mutations. *Oncogene* 2004 ; 23 : 914-9.

TIRÉS À PART

S. Gilgenkrantz

ANNOUNCEMENT OF A COMPETITIVE CALL FOR AN ADDITIONAL PROJECT PARTNER

The following Integrated Project, funded by the European Community's 6th Framework programme launches a competitive call for a new SME partner



Project title:

Genomics of Cardiomyocyte Signalling to Treat and Prevent Heart Failure
EUGeneHeart – Contract LSHM-CT-2005-018833

The EUGeneHeart Integrated Project will develop new strategies to inhibit detrimental and promote beneficial hypertrophic signalling. This includes translational research on existing pharmacological interventions, proof of principle studies with molecules, already developed by the consortium as well as the development of new candidate molecules identified within the project. Significant gender differences in physiology and pathophysiology of adaptive and maladaptive myocardial hypertrophy will be investigated, expertise or at least the willingness to explore this field is mandatory.

The SME is expected to produce therapy targets curing hypertrophy and/or treat heart failure, develop potential drug targets, provide targets (newly generated molecules or molecules already available to the SME, specifically modulating the activity of cardiomyocyte signalling) to be tested by the consortium.

Favoured research experience:

1. Technology and /or know-how on drug discovery, experience in drug delivery
2. Ability to design and produce specific molecules
3. Access to small molecule libraries
4. Having small molecule screening platforms available
5. Access to automation technology would be a plus
6. Access to drug testing platforms would be an advantage
7. Provision of knowledge or technology to the consortium, based on promising candidate targets, candidate drugs, or therapeutic strategies, as well as strategies likely to increase the chances for development of a candidate drug based on the findings gained from EUGeneHeart Work Packages or knowledge from outside the consortium.

Expected duration of participation in project: from July 2007 to December 2010

Budget available: € 240.000.-
Deadline: 21.02.2007 / 17h00
Brussels time (GMT+1)

Additional information: www.eugeneheart.eu
(see under "Competitive Call")