

influence du régime alimentaire, des conditions et de l'hygiène de vie... Cette population pourrait, du fait de la faible pénétrance du cancer du sein, permettre la recherche de tels facteurs.

E.B.

1. Beuzard M, Bursaux E. Le cancer du sein à l'ère des gènes de prédisposition. *Med Sci* 1998 ; 14 : 128-31.
2. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 1079-84.
3. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tulinius H, Eyfjörd JE. Population-based

study of risk of breast cancer in carriers of *BRCA2* mutation. *Lancet* 1998 ; 352 : 1337-9.

4. Easton DF, Ford D, Bishop DT, and the breast cancer linkage consortium. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1* mutation carrier. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 265-71.
5. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1401-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Cancer colorectal : les signaux TGF β impliqués une fois de plus.

Au cours des dernières années, l'étude de la voie de transmission intracellulaire des signaux TGF β a conduit à la mise en évidence de protéines relais, les SMAD (*m/s* 1997, n° 1, p. 97 ; n° 10, p. 1197) : la liaison du TGF β à son récepteur à activité sérine/thréonine kinase entraîne la phosphorylation des protéines cytosoliques Smad2 et/ou Smad3 qui forment alors un complexe avec Smad4. Le complexe est transloqué dans le noyau et modifie l'expression génique. La rupture de cette voie de transmission de signaux a été incriminée à de multiples reprises dans le cancer colorectal. (1) C'est le récepteur de TGF β , TGF β -R, qui a été le premier mis en cause : dans le syndrome de Lynch ou cancer colorectal familial non polyposique dû à l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN *MutL* et *MutS* ; le locus le plus souvent muté code pour TGF β -R (*m/s* 1995, n° 8-9, p. 1176 ; 1997, n° 2, p. 275) ; on a, par ailleurs, rapporté récemment une mutation germinale de TGF β -R dans un cancer colorectal [1]. (2) Des mutations des Smad2 et 4 ont été trouvées dans ces mêmes cancers et surtout dans les cancers pancréatiques (*m/s* 1996, n° 4, p. 525). L'étude de souris aux gènes *Smad2* ou *Smad4* invalidés

n'a pu apporter de lumière quant aux mécanismes de la carcinogénèse ; en effet, les hétérozygotes n'ont pas de phénotype et ne développent pas de cancer ; en revanche, les homozygotes meurent *in utero* ou juste après la naissance, ce qui ne laisse pas aux tumeurs le temps de se former. Restait *Smad3* : les souris de race pure (129/Sv), homozygotes pour une mutation nulle (interruption de l'exon 2 et intégration à sa place du gène rapporteur *LacZ*) ne meurent pas (transmission génique parfaitement mendélienne) mais développent toutes spontanément des adénocarcinomes colorectaux très invasifs et métastatiques, procurant enfin un modèle animal pour l'étude de ces cancers [2]. Les souris hétérozygotes sont tout à fait normales. C'est dans les tissus dérivés du mésenchyme que *Smad3* est exprimé avec la plus grande abondance au cours du développement. Chez l'adulte l'expression la plus forte est dans le côlon, plus précisément dans la couche musculaire lisse et dans la sous-muqueuse. Revenons aux tumeurs colorectales qui se développent entre 18 et 24 semaines ; elles sont toujours multiples, de tailles variables et touchent exclusivement le gros intestin, surtout à ses extrémités ; histologiquement elles sont aussi très variées chez le même ani-

mal, allant de la simple hyperplasie à la lésion cancéreuse invasive en passant par le polype adénomateux. Les glandes néoplasiques rompues relâchent la mucine dans le stroma adjacent, comme dans les cancers colorectaux humains. Les tumeurs les plus agressives envahissent toutes les couches de l'intestin et métastasent dans les ganglions lymphatiques. Les cellules coliques épithéliales prolifèrent dans le fond des cryptes et se différencient en migrant vers la lumière de l'intestin. Le récepteur TGF β -R et son ligand TGF β 1 sont exprimés dans la moitié luminale de la crypte, là où se produit la différenciation cellulaire. L'inactivation de la voie TGF β libérerait les cellules du signal de différenciation et maintiendrait l'état de prolifération, conduisant à la formation de tumeurs. Fait important, on n'a jamais trouvé d'anomalie du gène *APC*. Il faut noter enfin que les souris *Smad3*^{-/-} ayant un fond génétique hybride (C57BL/6x129/Sv) sont beaucoup moins sévèrement atteintes que les souris *Smad3*^{-/-} de race pure (129/Sv), ce qui fait envisager l'existence (et la recherche) de gènes modificateurs.

[1. Lu S, et al. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 17-8.]

[2. Zhu Y, et al. *Cell* 1998 ; 94 : 703-14.]



Prochaines réunions
Deuxième conférence internationale sur HLA-G et E – Printemps 2000 – Paris, France

Organisateurs :

Edgardo D. Carosella, Jean Dausset – Hôpital Saint-Louis – Centre Hayem – CEA
1, avenue Claude-Vellefaux – 75475 Paris Cedex 10, France – Tél. : + 33 (1) 53 72 21 99 – Fax : + 33 (1) 48 03 19 60