

qu'une mutation, extérieure à la région codante du gène *p53* soit présente dans le génome constitutionnel de ces malades et à l'origine de cette hyperexpression. Il est également intéressant de rappeler que dans certains cancers génitiaux, la *p53* normale pourrait être dégradée par l'oncoprotéine virale E6 des papillomavirus humains [7].

En plus des échantillons de cancers du sein, un échantillon de tissu mammaire non tumoral mais en lactation a été examiné dans notre étude. La *p53* non mutée a été décelée dans le cytoplasme suggérant ainsi que ce mécanisme peut intervenir dans des circonstances physiologiques pour permettre la prolifération cellulaire.

Les cancers inflammatoires représentent environ 2 % des cancers du sein. Ils forment une entité définie uniquement par des caractéristiques cliniques (aspect en peau d'orange du sein,

tumeur chaude et sensible à la palpation, infiltration locale du derme par les cellules tumorales, envahissement des ganglions loco-régionaux et croissance tumorale rapide). Ces cancers ont en général un très mauvais pronostic. L'étude de la survie des 27 patientes montre que celles qui ont un gène *p53* muté ont une survie plus courte que les autres patientes. Dans le groupe de malades n'ayant pas de gène *p53* muté, celles qui présentent des cellules tumorales à forte coloration cytoplasmique ont la survie la plus longue. Cette étude clinique tout à fait préliminaire doit être confirmée sur une série de malades plus importante et étendue à d'autres types de cancers. Si les résultats étaient confirmés, les cliniciens auraient à leur disposition de nouvelles données pronostiques.

G.R.

1. Caron de Fromentel C, Soussi T, May P. La protéine *p53* : de la biologie moléculaire à la clinique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 352-8.
2. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. *p53* mutations in human cancers. *Science* 1991 ; 253 : 49-53.
3. Lane D. *p53*, guardian of the genome. *Nature* 1992 ; 358 : 15-6.
4. Moll U, Riou G, Levine AJ. Two distinct mechanisms alter *p53* in breast cancer : mutation and nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7262-6.
5. Oliner JD, Kingler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding *p53*-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992 ; 358 : 80-3.
6. Barnes DM, Hanby AM, Gillett CE, et al. Abnormal expression of wild type *p53* protein in normal cells of a cancer family patient. *Lancet* 1992 ; 340 : 259-63.
7. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of *p53* 1990. *Cell* 63, 1129-36.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Utilisation *in vivo* d'oligonucléotides anti-sens.** Les oligonucléotides monobrins anti-sens peuvent s'hybrider à l'ARN messager et en bloquer la fonction, probablement en entraînant leur dégradation par digestion des régions double brins hétérologues ARN/ADN. Ces anti-sens sont très largement utilisés en expérimentation pour bloquer l'expression d'un gène dans des cellules en culture. Il suffit alors d'ajouter de tels oligonucléotides dans la boîte de culture, à des concentrations très élevées, pour assurer la pénétration dans les cellules d'une concentration de l'oligonucléotide anti-sens suffisante à son effet biologique. Ce dernier est, cependant, largement imprévisible puisqu'il dépend de l'accessibilité de la région de l'ARN messager à laquelle il est complémentaire, c'est-à-dire des structures secondaires de cet ARN. Différentes modifications de ces oligonucléotides peuvent être pratiquées pour en augmenter la stabilité, l'affinité pour l'ARN, la biodisponibilité (c'est-à-dire, largement, le passage transmembranaire),

etc. [1]. *In vivo*, cependant, l'utilisation de tels réactifs s'est jusqu'à présent révélée très difficile du fait des concentrations nécessaires pour obtenir une activité biologique. Des équipes de Cambridge et Boston (MA, USA) viennent de rapporter, pour la première fois, l'utilisation *in vivo* d'un oligonucléotide anti-sens s'hybridant avec l'ARNm de l'oncogène *c-myb* [2]. La protéine Myb semble jouer un rôle dans la stimulation de la prolifération des cellules vasculaires lisses en réponse à une lésion de la paroi vasculaire. Les auteurs ont provoqué une telle lésion et, au niveau d'un segment de l'artère carotide lésée, ont délivré de fortes concentrations d'oligonucléotide anti-*c-myb* par l'intermédiaire d'un gel résorbable et entre deux ballonnets intravasculaires. Dans ces conditions, la prolifération des cellules musculaires lisses a été totalement inhibée, parallèlement à la quasi-disparition de messagers *c-myb* au niveau des cellules de la paroi vasculaire. Dans les expériences rapportées, l'oligonucléotide utilisé était chimiquement modifié pour en aug-

menter la stabilité, c'est-à-dire la résistance aux nucléases (*phosphorothioate oligonucleotide*) : sa concentration dans la membrane artérielle en contact avec le gel semblait stable entre une heure et demie et 72 heures après administration. L'intérêt de ces résultats, outre leur caractère de « première » puisqu'il s'agit là d'un traitement *in vivo* par des oligonucléotides, est qu'ils suggèrent une utilisation thérapeutique possible d'une telle stratégie : l'on pourrait envisager d'administrer dans des artères coronaires lésées, par exemple fraîchement reperméabilisées par traitement thrombolytique, de tels oligonucléotides anti-sens pour inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses, et donc la re-sténose rapide du vaisseau.

- [1. Helene C. *Gene Regulation : Biology of anti-sens RNA and DNA*. In : Erickson RP, Izant JG, eds. New York : Raven Press, 1992 ; 109-18.]
- [2. Cimon M, et al. *Nature* 1992 ; 359 : 67-70.]