

■■■■ **Bcl-2 et l'activité télomérasique.** L'apoptose est un mécanisme jouant un rôle important dans le développement tissulaire; sa dérégulation peut contribuer à la pathogénicité tumorale. Le gène *BCL-2* a été largement défini comme jouant un rôle anti-apoptotique; sa dérégulation est fréquemment associée au développement tumoral chez l'homme (*m/s n° 4, vol. 11, p. 635*). La prolifération à l'infini des cellules tumorales pose le problème de la conservation de l'ADN télomérique qui normalement se raccourcit à chaque réplication ce qui, dans les cellules normales, aboutit à la sénescence cellulaire (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 912*). Une télomérase ajoute des répétitions TTAGGG à l'extrémité des chromosomes en réplication (*m/s n° 7, vol. 8, p. 738; n° 4, vol. 13, p. 585*). L'activité de cette télomérase est usuellement non détectable dans les cellules de mammifères alors qu'elle est fréquemment détectée dans les cellules cancéreuses. Le parallélisme entre l'évolution de ces deux marqueurs a incité Mandal et Kurmar (Université du Texas, Houston, USA) [1] à rechercher l'existence d'une relation entre le niveau d'expression de *BCL-2* et l'activité télomérasique. La surexpression de *BCL-2* dans des cellules HeLa (qui en synthétisent très peu) s'accompagne d'une augmentation de 5 à 10 fois de l'activité télomérasique. Un résultat similaire est obtenu avec les cellules DiFi issues d'un carcinome colorectal. Les auteurs ont alors utilisé les cellules de la lignée lymphoïde T murine CTLL-2 dont la prolifération dépend de l'IL-2. Dans ces cellules, la privation en IL-2 induit en 8 heures une réduction de 40 % de la concentration en Bcl-2; on constate alors une réduction de l'activité télomérasique qui débute précisément à partir de la 8^e heure de privation en IL-2. Cet effet peut être inversé par l'ajout d'IL-2 après 24 heures de privation. Comme souligné par les auteurs, il apparaît qu'une élévation de 3 fois de la concentration en protéine Bcl-

2 suffit pour accroître de façon maximale l'activité télomérasique qui ne peut alors plus être augmentée par un excès de Bcl-2. Le mécanisme par lequel Bcl-2 accroît l'activité télomérasique reste encore à déterminer, comme peut l'être l'effet de Bcl-X_L, une molécule apparentée à Bcl-2 qui possède également un pouvoir anti-apoptotique (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1268*) qui n'a pas été abordé dans cette étude. Encore conviendrait-il de mieux connaître la structure et le mécanisme d'action de la télomérase [2] pour établir la nature exacte de la relation que les auteurs ont établi entre Bcl-2 et cette enzyme.

[1. Mandal M, Kumar R. *J Biol Chem* 1997; 272: 14183-7.]

[2. Shore D. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 233-5.]

■■■■ **Rôle éminent de p21^{CIP1/WAF1} dans la sénescence *ex vivo*.** L'inhibiteur p21^{CIP1/WAF1} a été simultanément identifié en 1993 comme l'une des cibles de la molécule p53 et comme une molécule fortement exprimée dans des fibroblastes sénescents (*m/s n° 2, vol. 10, p. 206*). La molécule p21^{CIP1/WAF1} est un inhibiteur des kinases dépendantes du cycle cellulaire (Cdk) [1]. Brown *et al.*, de Providence, RI, USA, confirment maintenant le rôle important de p21^{CIP1/WAF1} dans la sénescence de fibroblastes humains [2]. Ces auteurs ont isolé des fibroblastes diploïdes à partir d'un fœtus humain, et ont inactivé dans ces cellules les deux allèles codant pour p21^{CIP1/WAF1}, par deux cycles successifs de recombinaison homologue. Alors que, au terme de ces expériences, les clones non déficients en p21^{CIP1/WAF1} montrent des signes de sénescence entre le 2^e et le 10^e passage, les clones totalement déficients continuent de proliférer jusqu'au 19^e passage, moment à partir duquel la prolifération cesse (phénomène de « crise »). L'inhibi-

teur p21^{CIP1/WAF1} n'intervient pas sur l'activité de la télomérase, qui reste indétectable alors que les télomères continuent de se raccourcir pendant toute la période de prolifération conservée. Il est probable que cette diminution des télomères intervient « dans la crise » avec arrêt de la prolifération vers le 19^e passage. Certains des clones hétérozygotes pour l'inactivation génique échappent eux aussi à la sénescence: à leur niveau, une mutation somatique a inactivé l'allèle initialement non modifié. Quoique de longévité augmentée, les fibroblastes déficients restent parfaitement sensibles à l'apoptose. Cela signifie que ce n'est pas principalement par l'intermédiaire de p21^{CIP1/WAF1} que p53 joue son rôle d'inducteur apoptotique. Par ailleurs, un autre inhibiteur dont l'expression augmente au cours de la sénescence, p16^{INK4a} est fortement exprimé dans les fibroblastes déficients en p21^{CIP1/WAF1}: ce déficit permet donc aux fibroblastes d'échapper à la sénescence malgré l'augmentation de l'expression d'un autre inhibiteur de Cdk [1]. Ce travail confirme donc l'intervention de la voie p53-p21^{CIP1/WAF1} dans l'apparition des phénomènes de sénescence, au moins en cultures cellulaires *ex vivo*. Ils soulignent également la possibilité d'utiliser la méthode d'inactivation génique par recombinaison homologue sur des cellules humaines somatiques.

[1. Soussi T. *Med Sci* 1994; 10: 744-6.]

[2. Brown JP, *et al. Science* 1997; 277: 831-4.]

■■■■ **Radiosensibilité de souris déficientes en poly(ADP)ribose polymérase.** L'enzyme poly(ADP)ribose polymérase, catalysant l'addition de longues chaînes de poly(ADP)ribose à des molécules cibles, semble intervenir comme un détecteur des altérations de l'ADN dont l'activité serait indispensable à une réparation effi-

cace (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1269*). En outre, la poly(ADP)ribose polymérase est elle-même une des cibles des caspases activées au cours de l'apoptose (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1487*). Des souris totalement déficientes en poly(ADP)ribose polymérase créées par recombinaison homologue sont viables et semblent normales [1]. Cependant, Menissier de Murcia *et al.* (Strasbourg, France) montrent maintenant que ces animaux présentent une extrême radiosensibilité, notamment au niveau de leur intestin. Une irradiation totale de 8 Gy tue les animaux déficients alors que les animaux normaux survivent. Les splénocytes des souris déficientes semblent particulièrement sensibles à l'apoptose induite par la nitrosouree [2]. Ces résultats confirment donc le rôle de cette enzyme *in vivo* dans le bon fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN.

[1. Wang ZQ. *Genes Dev* 1995; 9: 509-20.]

[2. Menissier de Murcia J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7303-6.]

■■■■ **Amplification du gène d'un co-activateur transcriptionnel dans le cancer du sein et de l'ovaire chez l'homme.** Plusieurs contributions de *médecine/sciences* ont récemment fait le point sur les co-activateurs et co-répresseurs des membres de la superfamille des récepteurs nucléaires, notamment des récepteurs des stéroïdes et de l'acide rétinolique [1, 2] (*m/s n° 2, vol. 12, p. 234*). L'un d'entre eux est SRC-1, chef de file d'une famille dont un membre – la molécule AIB-1 (*amplified in breast cancer-1*) – correspond à un gène localisé sur le bras long du chromosome 20, dans une région fréquemment amplifiée dans les cancers du sein. Une équipe internationale associant des chercheurs américains, finlandais et suisses montre maintenant dans *Science* [3] que le gène *AIB-1* est amplifié dans environ 10 % des tumeurs mammaires étu-

diées alors que son expression est augmentée dans 64 % des tumeurs primaires analysées. La protéine AIB-1 stimule considérablement la réponse transcriptionnelle aux œstrogènes et, de ce fait, l'augmentation de son expression peut jouer un rôle pathogénique évident dans le développement de cancers hormono-dépendants tels que les tumeurs du sein et de l'ovaire.

[1. Cavallès V. *Med Sci* 1996; 12: 229-33.]

[2. Gelman L, Auwerx J. *Med Sci* 1997; 13: 961-70.]

[3. Anzick SL, *et al. Science* 1997; 277: 965-8.]

■■■■ **Une prémutation dans le cancer?** La notion de prémutation sur la base de laquelle s'accroît la répétition de triplets dans des maladies génétiques telles que le syndrome de l'X fragile, la maladie de Huntington, ou la maladie de Steinert [1] n'a pour l'instant été appliquée qu'à des maladies génétiques. Cependant, les équipes de Bert Vogelstein et de Kenneth Kinzler (Baltimore, MD, USA) publient maintenant dans la revue *Nature Genetics* des données permettant d'élargir ce concept de prémutation à des mécanismes et à des maladies nouvelles [2]. Les formes clairement familiales de cancer du côlon semblent minoritaires : moins de 1 % pour la polyposose colique familiale liée à la mutation du gène *APC*, et de l'ordre de 5 % pour les formes familiales non polyposiques, associées à des mutations de gènes de réparation des mésappariements (HNPCC) [3]. Cependant, beaucoup d'études familiales indiquent qu'une notion de prédisposition génétique pourrait être retrouvée dans une proportion beaucoup plus considérable de cas, de l'ordre de 15 % à 50 %. De même, les polypes bénins, qui se transforment fréquemment, ont clairement une base héréditaire. L'équipe de Vogelstein

fut amenée à étudier un malade de 39 ans porteur d'adénomes coliques et appartenant à une famille dans laquelle les cancers du côlon étaient fréquents. L'étude du gène *APC* ne devait détecter qu'un simple polymorphisme phénotypiquement muet, le remplacement de la thymine 1307 du gène par une adénine, et il n'existait aucune instabilité des microsatellites, excluant un diagnostic d'HNPCC. Cependant, la transcription-traduction *in vitro* du gène *APC* polymorphique aboutissait à des protéines APC tronquées, preuves de la survenue de mutations non sens. Toutes ces mutations étaient localisées dans l'environnement du polymorphisme T¹³⁰⁷ → A. Le mécanisme est probablement que ce changement fait apparaître une suite de 8 adénines consécutives au niveau desquelles la réplication et la transcription font des erreurs, *in vivo* comme *in vitro*, sans doute par un mécanisme de « glissement » créant des décalages de phase de lecture. En d'autres termes, le polymorphisme T¹³⁰⁷ → A peut être considéré comme une prémutation, augmentant considérablement le risque de mutation *frameshift* chez les personnes qui le possèdent. Lorsque l'équipe de Baltimore reprit alors l'analyse de malades ayant une prédisposition familiale au cancer du côlon, mais non porteurs de mutations constitutionnelles des gènes *APC* ou des gènes de réparation, ils trouvèrent que le polymorphisme T¹³⁰⁷ → A était présent. On retrouve ce polymorphisme chez 6 % des Juifs ashkénazes, et même chez 28 % de ceux qui ont une histoire familiale de cancer du côlon. Cette observation pourrait avoir une immense signification en cancérologie. En effet, à côté des formes de cancer typiquement familiales, une légère tendance à une hypersusceptibilité, apparemment génétique, est souvent observée. De même, plusieurs chercheurs ont noté, en étudiant la génétique des cancers, des polymorphismes auxquels ils n'ont, jusqu'à présent, pas accordé de signification. En fait, certains d'entre eux

pourraient être la première étape d'une prédisposition génétique en cascade au cancer : le polymorphisme prédispose à des mutations... qui prédisposent au cancer ! Une autre conséquence de cette observation est d'ordre social : vis-à-vis des systèmes d'assurance et des politiques de santé, comment seront considérées ces personnes ayant une susceptibilité particulière à l'apparition de mutations oncogéniques ?

- [1. Mandel JL. *Med Sci* 1996 ; 12 (suppl 10) : 100-8.]
- [2. Laken SJ, *et al. Nature Genet* 1997 ; 17 : 79-83.]
- [3. Thomas G. *Med Sci* 1995 ; 11 : 336-48.]

■■■■ **Modulation par le stress du phénotype mutateur des cellules tumorales.** Une des grandes caractéristiques de l'évolution des tumeurs est l'apparition avec une grande fréquence de réarrangements du matériel génétique et de mutations. Les cancers familiaux du côlon dans leur forme non polyposique (HNPCC) sont dus à la mutation de gènes intervenant dans la réparation des mésappariements : avant tout les gènes *hMSH2* et *hMLH1*, et,

moins fréquemment, *hPMS2* (*m/s n° 2, vol. 10, p. 228*). Richards *et al.*, de Salt Lake City (UT, USA) rapportent maintenant dans *Science* que le phénotype mutateur peut être modulé en fonction des conditions de croissance cellulaire [1]. Ces auteurs étudient deux lignées dérivées de cancers du côlon avec mutations du gène *hMSH2*. Dans des conditions de croissance exponentielle, à faible densité et en présence d'un milieu nutritif suffisant, la fréquence des mutations de plusieurs gènes utilisés comme tests n'est pas élevée. En revanche, dès que ces cellules sont placées dans des conditions non optimales de croissance (milieu nutritif pauvre, grande densité cellulaire) la fréquence des mutations augmente considérablement : dans une lignée, elle augmente plus de 7 000 fois pour le gène *HPRT* et près de 70 fois pour le gène de résistance à l'ouabaïne. Cette observation rappelle ce qui a déjà été observé dans des populations microbiennes : des conditions de stress telles que la croissance dans des milieux nutritifs appauvris créent un phénotype mutateur ; elles favorisent, par conséquent, l'apparition de mutations qui permettent l'émergence de bactéries mieux adaptées à leurs conditions

de culture. D'ailleurs, cette observation avait été à l'origine d'un débat, et même d'une polémique, sur la validité de l'hypothèse de base du néo-darwinisme, c'est-à-dire que l'évolution est fondée sur la sélection de mutations aléatoires, et non sur l'induction de mutations particulières permettant une meilleure adaptation [2]. Peut-être ce modèle peut-il s'appliquer à l'évolution des tumeurs et expliquer une partie de leur génie évolutif. En effet, la rapidité de la croissance tumorale crée très souvent des conditions de croissance hautement défavorables : vascularisation insuffisante, hypoxie, grande densité cellulaire, réaction tissulaire limitant la croissance tumorale, etc. Dans ces conditions, le stress subi par les cellules cancéreuses pourrait activer le phénotype mutateur et, par conséquent, favoriser les mutations parmi lesquelles seront sélectionnées celles qui sont adaptatrices, c'est-à-dire qui correspondent à un niveau de malignité accru permettant à la cellule de faire face à ces conditions défavorables de croissance.

- [1. Richards D, *et al. Science* 1997 ; 277 : 1523-6.]
- [2. Petitjean F. *Med Sci* 1993 ; 9 : 768-71.]