

■■■■ **Mécanismes et conséquences de l'hyperméthylation de l'ADN dans les cancers.**

Les îlots CpG déméthylés marquent souvent les gènes actifs [1]. Leur présence contraste avec le reste du génome humain très appauvri en doublets CG, cibles de la méthylation des cytosines entraînant des mutations C → T [1]. En revanche, des mécanismes actifs préviennent la méthylation de ces doublets au niveau des gènes transcrits. On considère généralement que le phénomène de méthylation de ces sites est associé à l'inactivation des gènes alors que, à l'inverse, leur déméthylation va de pair avec leur activation. L'enzyme jouant le rôle principal dans la méthylation des cytosines est la méthyltransférase MCMT qui, lors de la réplication de l'ADN, a une affinité préférentielle pour les sites hémiméthylés, c'est-à-dire méthylés sur un brin et non sur l'autre. Cette propriété explique la stabilité au cours des divisions cellulaires de l'état de méthylation: le brin nouvellement synthétisé déméthylé se trouvant en regard d'un site CG méthylé est en effet rapidement modifié par l'activité de la MCMT. Au cours des cancers, le niveau de méthylation de l'ADN semble augmenter. Chuang *et al.* (Singapour) montrent, en particulier, que l'hyperméthylation de régions régulatrices de gènes suppresseurs de tumeurs explique l'extinction de leur expression dans les tumeurs où ils ne sont pas génétiquement modifiés [1]. Ces auteurs rapportent également que la méthyltransférase MCMT forme un complexe avec la molécule PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*); cette molécule est un co-facteur de la réplication de l'ADN, et pourrait donc cibler la

méthyltransférase vers les régions répliquées. Cependant, dans les cellules normales, l'inhibiteur de kinases p21^{WAF1/CIP1} [3] forme également un complexe avec PCNA, et pourrait inhiber l'activité de la méthyltransférase. Cette modulation de l'activité de la MCMT par la protéine p21 pourrait rendre compte de la nécessaire régulation du niveau de méthylation au niveau de cellules normales en cours de division. Cependant, dans les cancers, l'expression de la protéine p21 est habituellement très faible, ne serait-ce que parce que le gène *P21* est une cible de l'activation transcriptionnelle par la protéine p53, qui est défectueuse dans près de la moitié des cancers humains. Cette absence de régulation par la protéine p21 expliquerait ainsi l'hyperméthylation de l'ADN en cours de réplication.

- [1. Jordan B. *Med Sci* 1991; 7: 153-60.]
 [2. Chuang LSH, *et al. Science* 1997; 277: 1996-2000.]
 [3. Cayrol C, Ducommun B. *Med Sci* 1997; 13: 1259-65.]

■■■■ **La protéine APC, un gardien indispensable pour éviter la cancérogenèse intestinale.**

Chez l'homme, le gène *APC*, situé sur le chromosome 5, est muté chez les malades atteints de polyposis colique familiale [1]. Une mutation de ce même gène est responsable du phénotype *Min* de la souris, caractérisé par le développement de très nombreux polypes intestinaux (*m/s n° 3, vol. 13, p. 418*). Une équipe japonaise montre maintenant que l'inactivation conditionnelle des deux allèles

du gène *Apc* murin suffit à déclencher rapidement l'apparition d'adénomes, se transformant ultérieurement en adénocarcinomes [2]. Ces résultats sont obtenus en combinant la technique de recombinaison homologue conditionnelle grâce au système *Cre-Lox*, et l'infection par un adénovirus portant le gène de la recombinaison *Cre* [3]. Dans un premier temps, des souris transgéniques homozygotes pour l'intégration au locus *Apc* d'un gène modifié par addition de séquences *LoxP* sont créées; dès lors le 14^e exon du gène *Apc* est bordé de deux séquences *LoxP*. Puis, chez les adultes tout à fait normaux portant ces mutations, un vecteur adénoviral commandant la synthèse de la recombinaison *Cre* est administré par voie intra-anales: au niveau des cellules coliques infectées, il provoque la délétion de l'exon 14, aboutissant à un changement de phase de lecture et à l'absence de protéine *Apc* fonctionnelle. Dès la quatrième semaine après l'infection par l'adénovirus, des adénomes apparaissent. Chez des animaux suivis pendant près d'une année, l'invasivité tumorale permet de parler d'adénocarcinome. Ces résultats très spectaculaires démontrent que l'inactivation du gène *Apc* dans des entérocytes adultes est suffisante pour déclencher le développement tumoral. Il sera très intéressant de déterminer si celui-ci est clonal et, dans ce cas, quelle modification génétique surajoutée au déficit en *Apc* aboutit au développement de l'adénome.

- [1. Romagnolo B. *Med Sci* 1997; 13: 872-3.]
 [2. Shibata H, *et al. Science* 1997; 278: 120-3.]
 [3. Viville S. *Med Sci* 1995; 11: 735-46.]

**3^{es} JOURNÉES D'ACTUALITÉS EN PATHOLOGIE OSSEUSE
 L'HYPER-RÉSORPTION OSSEUSE ET SES TRAITEMENTS**

3-4 avril 1998 – ANGERS – Centre de Congrès

Organisation :

Service de Rhumatologie, CHU d'Angers, LHEA Laboratoire d'Histologie – Embryologie, CHU et Faculté de Médecine d'Angers

Sous les auspices de :

GRIO (Groupe de Recherche et information sur l'ostéoporose), IFFSD (*International Federation for Skeletal Diseases*), Société Française de Rhumatologie, IFM (Institut Français du Myélome), SRO (Société de Rhumatologie de l'Ouest)

Secrétariat :

Mme D. Dumont, LHEA Laboratoire d'Histologie-Embryologie. Faculté de Médecine - 49045 Angers Cedex, France.

Tél. : 02 41 73 58 64 - Fax : 02 41 73 58 88