

## RÉFÉRENCES

6. Kim YB, Lee KH, Sugita K, Yoshida M, Horinouchi S. Oxamflatin is a novel antitumor compound that inhibits mammalian histone deacetylase. *Oncogene* 1999; 18: 2461-70.
7. Saito A, Yamashita T, Mariko, *et al.* A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked *in vivo* antitumor activity against human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4592-7.
8. Richon VM, Emiliani S, Verdin E, *et al.* A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3003-7.
9. Darkin-Rattray SJ, Gurnett AM, Myers RW, *et al.* Apicidin: a novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13143-7.
10. Kwon HJ, Owa T, Hassig CA, Shimada J, Schreiber SL. Depudecin induces morphological reversion of transformed fibroblasts via the inhibition of histone deacetylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3356-61.
11. Ueda H, Manda T, Matsumoto S, *et al.* FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* No. 968. III. Antitumor activities on experimental tumors in mice. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 315-23.
12. Nakajima H, Kim YB, Terano H, Yoshida M, Horinouchi S. FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor. *Exp Cell Res* 1998; 241: 126-33.
13. McBain JA, Eastman A, Nobel CS, Mueller GC. Apoptotic death in adenocarcinoma cell lines induced by butyrate and other histone deacetylase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 1357-68.
14. Hoshikawa Y, Kwon HJ, Yoshida M, Horinouchi S, Beppu T. Trichostatin A induces morphological changes and gelsolin expression by inhibiting histone deacetylase in human carcinoma cell lines. *Exp Cell Res* 1994; 214: 189-97.
15. Jin S, Scotto KW. Transcriptional regulation of the MDR1 gene by histone acetyltransferase and deacetylase is mediated by NF-Y. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 4377-84.
16. Miyashita T, Yamamoto H, Nishimune Y, Nozaki M, Morita T, Matsushiro A. Activation of the mouse cytokeratin A (endo A) gene in teratocarcinoma F9 cells by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A. *FEBS Lett* 1994; 353: 225-9.
17. Ishiguro K, Sartorelli AC. Coinduction of embryonic and adult-type globin mRNAs by sodium butyrate and trichostatin A in two murine interleukin-3-dependent bone marrow-derived cell lines. *Blood* 1998; 92: 4383-93.
18. Sowa Y, Orita T, Minamikawa S, *et al.* Histone deacetylase inhibitor activates the WAF1/Cip1 gene promoter through the Sp1 sites. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 142-50.
19. Dangond F, Gullans SR. Differential expression of human histone deacetylase mRNAs in response to immune cell apoptosis induction by trichostatin A and butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 833-7.
20. Garcia-Villalba P, Jimenez-Lara AM, Castillo AI, Aranda A. Histone acetylation influences thyroid hormone and retinoic acid-mediated gene expression. *DNA Cell Biol* 1997; 16: 421-31.
21. Lavau C, Jansen J, Weis K, Lamond A, Dejean A. Leucémie aiguë promyélocytaire et acide rétinoïque: le paradoxe. *Med Sci* 1994; 10: 817-24.
22. Fenrick R, Hiebert SW. Role of histone deacetylases in acute leukemia. *J Cell Biochem* 1998; 30-31 (suppl): 194-202, 194-202.
23. Warrell RPJ, He LZ, Richon V, Calleja E, Pandolfi PP. Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1621-5.
24. Wang J, Sauntharajah Y, Redner RL, Liu JM. Inhibitors of histone deacetylase relieve ETO-mediated repression and induce differentiation of AML1-ETO leukemia cells. *Cancer Res* 1999; 59: 2766-9.
25. Archer SY, Hodin RA. Histone acetylation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 171-4.

## TIRÉS À PART

V. Cavaillès.

## BRÈVES

■■■■ **L'inactivation de MYC entraîne une régression tumorale.** La transformation maligne d'une cellule résulte de l'accumulation successive d'anomalies génétiques (*m/s* 1999, 8/9, p. 1061). Cela rend théoriquement inefficace l'inactivation d'un oncogène unique dans un objectif thérapeutique. La réalisation de souris exprimant le transgène MYC au niveau des cellules hématopoïétiques, transgène dont la transcription est placée sous le contrôle d'un promoteur sensible à la tétracycline (système *tet-off*), a permis de poser le problème de la régression tumorale par l'inactivation de cet oncogène impliqué dans plusieurs affections malignes chez l'homme [1]. Cent pour cent des souris transgéniques meurent dans les 5 premiers mois de tumeurs hématopoïétiques, en majori-

rité des lymphomes T avec une atteinte thymique, splénique et gastro-intestinale. Ces tumeurs sont extrêmement agressives, transplantables, constituées de cellules T ayant un phénotype immature, aneuploïdes, clonales et expriment MYC. Chez 90 % des souris ayant développé une tumeur, un traitement par tétracycline entraîne une régression tumorale notable dès le 3<sup>e</sup> jour de traitement. Cette régression tumorale est associée à l'inactivation de la transcription de MYC. Le traitement est également efficace chez les souris greffées avec du tissu tumoral provenant de souris transgéniques. La régression tumorale est totale et persiste plus de 60 semaines après le traitement. Celle-ci s'accompagne *in vivo* d'une différenciation des cellules blastiques en lympho-

cytes T mûrs, avec réapparition de follicules primaires au niveau de la rate et du tissu lymphoïde digestif. Une partie des cellules tumorales meurt par apoptose *in vivo*. Dans 10 % des cas, les souris traitées par tétracyclines ont une rémission de courte durée avec une réapparition de la tumeur n'exprimant pas MYC après traitement par tétracyclines suggérant l'apparition d'événements génétiques secondaires mimant l'action du transgène. Ces résultats suggèrent que la correction d'un événement génétique unique peut permettre d'obtenir une différenciation des cellules tumorales et une perte de leur potentiel malin malgré l'accumulation d'événements génétiques secondaires. [1. Felsher DW, Bishop JM. *Mol Cell* 1999; 4: 199-207.]