

■■■■ **Intégration rétrovirale et apoptose : la voie DNA-PK.** Les phases initiales de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte sont assurées par l'intégrase virale (IN), et il est communément admis que les brèches créées lors de la réaction d'intégration sont réparées par les enzymes de la cellule hôte. Dans les cellules de mammifères, la réparation des coupures double-brins est opérée par une protéine kinase dépendant de l'ADN (DNA-PK), enzyme également impliquée dans la recombinaison V(D)J et cible de la mutation *scid* responsable du déficit immunitaire combiné sévère chez la souris. L'équipe de Anna Marie Skalka tire parti de ce modèle murin et démontre, dans un article de *Science* [1], que la DNA-PK est impliquée dans l'intégration de rétrovirus dans les cellules murines. Dans les cellules *scid*, l'intégration d'un rétrovirus (quel que soit le vecteur) est très inefficace et, de plus, l'infection rétrovirale entraîne en 24 heures la mort des cellules par apoptose, comme le ferait l'irradiation de ces cellules très radio-sensibles. En revanche, un vecteur rétroviral dépourvu d'intégrase n'affecte pas la viabilité cellulaire. Il y aurait donc un lien de cause à effet entre l'activité de l'intégrase et la mort par apoptose de ces cellules incapables de réparer l'ADN. Cela est confirmé dans des lignées cellulaires dont d'autres composants de la voie DNA-PK sont altérés, en particulier la sous-unité Ku et la protéine XRCC4 réputée responsable du recrutement de la ligase IV (*m/s* 1999, n° 4, p. 557). Des zones d'ombre subsistent cependant : on observe malgré tout des événements d'intégration stable dans les cellules DNA-PKcs<sup>-</sup>, Ku 86<sup>-</sup> et XRCC4<sup>-</sup>. Le mécanisme précis d'intervention de la DNA-PK n'est pas clarifié : cette enzyme intervient normalement dans la réparation de cassures double-brins, or le modèle actuel de l'intégration rétrovirale n'implique qu'un seul brin. Cela suggère soit la survenue d'une coupure double-

brin lors de l'intégration virale, soit l'existence d'autres intermédiaires moléculaires de l'intégration, responsables de l'activation de la DNA-PK. La mise en évidence du rôle de DNA-PK dans l'intégration rétrovirale renforce les homologues observées entre ce mécanisme et celui de la recombinaison V(D)J catalysée par les protéines RAG-1 et RAG-2 dont les caractéristiques mécanistiques sont proches de celles de l'intégrase rétrovirale.

[1. Daniel R, *et al. Science* 1999; 284: 644-7.]

■■■■ **Inhibiteurs de l'angiogenèse : quand et lequel?** Couper les vivres aux cellules néoplasiques en s'opposant à la néoangiogenèse tumorale entraîne effectivement une apoptose des cellules tumorales dans différents modèles de xénogreffes chez la souris [1]. L'efficacité de cette stratégie a entraîné le développement de nombreuses molécules anti-angiogéniques, administrées par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée. L'intérêt de l'étude publiée dans *Science* [2] est qu'elle teste l'activité antitumorale de quatre molécules anti-angiogéniques administrées à des stades différents de l'évolution tumorale. Le modèle tumoral est celui des souris transgéniques RIP1-Tag2, qui développent spontanément, sous l'influence de l'antigène T de SV 40, un carcinome des îlots  $\beta$  du pancréas. On distingue un stade précoce d'hyperplasie des cellules  $\beta$  qui précède la formation de tumeurs solides et la néoangiogenèse (stade appelé par les auteurs stade de prévention). Au stade suivant, dit d'intervention, de petites tumeurs solides s'individualisent et l'angiogenèse est induite, entraînant une prolifération endothéliale. Le stade

tardif est caractérisé par de larges adénomes très vascularisés (stade de régression). Les auteurs ont testé quatre molécules anti-angiogéniques dont trois sont des inhibiteurs connus de la prolifération des cellules endothéliales : l'angiostatine (produit de clivage du plasmineogène) (*m/s* 1995, n° 2, p. 284) et l'endostatine (dérivé du domaine carboxy-terminal du collagène XVIII, composant de la paroi vasculaire) toutes deux fusionnées au fragment Fc de la chaîne lourde des immunoglobulines murines. La troisième molécule est l'AGM-1470 (TNP470), qui inhibe la prolifération endothéliale par l'intermédiaire d'un blocage de la méthionylaminopeptidase-2, et la quatrième, le BB-94 (batimastat), un inhibiteur des métalloprotéases matricielles, qui interfère avec la constitution de la membrane basale. L'angiostatine et l'endostatine ont été injectées par voie sous-cutanée, seules ou en association. L'endostatine, associée ou non à l'angiostatine, et le BB-94, permettent de réduire significativement la néoangiogenèse si elles sont administrées au stade précoce du développement tumoral. En revanche, l'angiostatine, seule, et l'AGM-1470 sont sans effet. Au stade suivant, les quatre molécules réduisent significativement la taille de la tumeur, mais seuls l'AGM-1470 et l'association angiostatine-endostatine permettent de réduire la taille tumorale si elles sont administrées au stade tardif de tumeur avérée. Il faut donc tenir compte, dans l'utilisation de ces molécules anti-angiogéniques, du stade tumoral auquel elles sont administrées, et de la spécificité de leur mode d'action. Il est probable aussi que l'association de plusieurs molécules comme l'angiostatine et l'endostatine soit la plus efficace pour traiter les cancers avancés.

[1. Gingras D, Béliveau R. *Med Sci* 1997; 13: 28-35.]

[2. Bergers G, *et al. Science* 1999; 284 : 808-12.]