

endogène) (*m/s n° 1, vol. 9, p. 100*). On suppose que l'absence d'une protéine p53 normale permet à une cellule tumorale de répliquer son ADN, même en présence de brins endommagés, favorisant ainsi le développement d'anomalies structurales permanentes. Cette notion d'un « gardien du génome » [10] explique bien l'instabilité génomique qui suit une mutation de la p53. Mais cela n'explique pas pourquoi la perte de fonction de la p53 ne devient significative que dans les stades tardifs d'un cancer, alors qu'il n'y a aucune raison évidente pour s'attendre à une augmentation du taux d'endommagement de l'ADN (ni par des agents extérieurs, ni par des facteurs intracellulaires). Les résultats décrits ci-dessus fournissent une solution nouvelle à ce problème en suggérant que l'altération génomique cruciale qui survient dans les tumeurs avancées, et qui rend nécessaire la mutation de la p53, ne serait autre que le raccourcissement critique des télomères (n'ayant rien à voir avec les lésions d'ADN

« conventionnelles »). Autrement dit, la pression sélective qui rend compte de la fréquence aussi élevée de ces mutations est la nécessité d'échapper à la sénescence cellulaire. L'instabilité génomique n'en est que la conséquence secondaire. Une prédiction de cette hypothèse serait que les tumeurs qui dérivent de cellules primitives embryonnaires, qui ont une télomérase physiologiquement active (et/ou des télomères particulièrement longs), n'auraient pas besoin d'une mutation de p53 pour proliférer. Il est donc fascinant de constater que dans les tumeurs de cellules germinales (tératomes) et les cancers embryonnaires (neuroblastomes, médulloblastomes, néphroblastomes...) la fréquence de mutation de p53 est étonnamment faible [11].

D.W.-T.

1. Denis H, Lacroix JC. L'origine de la lignée germinale et de la mortalité cellulaire. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 695-702.
2. Harvey M, Sands AT, Weiss RS, Hegi ME, Wiseman RW, Pantazis P, Giovannella BC, Tainsky

MA, Bradley A, Donehower LA. *In vitro* growth characteristics of embryo fibroblasts isolated from p53-deficient mice. *Oncogene* 1993 ; 8 : 2457-67.

3. Bischoff FZ, Yim SO, Pathak S, Grant G, Siciliano MJ, Giovannella BC, Strong LC, Tainsky MA. Spontaneous abnormalities in normal fibroblasts from patients with Li-Fraumeni cancer syndrome : aneuploidy and immortalisation. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 7979-84.

4. Shay JW, Wright WE, Werbin H. Towards a molecular understanding of human breast cancer : a hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 1993 ; 25 : 83-94.

5. Bond JA, Wyllie FS, Wynford-Thomas D. Escape from senescence in human diploid fibroblasts induced directly by mutant p53. *Oncogene* 1994 ; 9 : 1885-9.

6. Wyllie FS, Lemoine NR, Barton CM, Dawson T, Bond J, Wynford-Thomas D. Direct growth stimulation of normal human epithelial cells by mutant p53. *Mol Carcinogenesis* 1993 ; 7 : 83-8.

7. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF-1, a potential mediator of p53 tumour suppression. *Cell* 1993 ; 75 : 817-25.

8. Kahn A. Cycle cellulaire, cancer, sénescence et p53. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 206-7.

9. Donehower LA, Bradley A. The tumour suppressor p53. *Biochim Biophys Acta* 1993 ; 1155 : 181-205.

10. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 ; 358 : 151-6.

11. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993 ; 74 : 957-67.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypertrophie cardiaque et cardiopathie ischémique (suite).** Deux nouvelles études impliquent le polymorphisme d'insertion (I) et de délétion (D) comme marqueur de risque cardiaque (*m/s n° 3, vol. 10, p. 361*). Ruiz *et al.* (CEPH, hôpital Saint-Louis et Inserm U. 358 et SC7, Paris) ont exploré des diabétiques non insulino dépendants, 132 ayant une maladie coronaire (infarctus transmural ou sténose coronaire) et 184 sans angor, à ECG normal. L'allèle D est un facteur indépendant de risque coronaire dans cette population (risque relatif 1,57). Il est associé à une maladie coronaire à début précoce indépendamment du niveau de la pression artérielle et des anomalies lipidiques. Le risque relatif est plus élevé chez les diabétiques homozygotes DD que chez les diabétiques hétérozygotes DI, suggérant un effet codominant. Le géno-

type DD est un facteur de risque coronaire encore plus prédictif chez les hommes diabétiques de moins de 65 ans. Dans la population étudiée, 24 % du risque coronaire peuvent être attribués à ce génotype [1]. Dans une autre population, la même association a été trouvée avec l'hypertrophie ventriculaire gauche, appréciée par l'ECG. Schunkert *et al.*, dans une étude coopérative entre des groupes allemands et américains, ont exploré 141 femmes et 149 hommes ayant une hypertrophie ventriculaire gauche. Ce groupe de sujets a un excès de génotype DD par rapport à une population normale. L'association de ce génotype à l'hypertrophie ventriculaire gauche est plus forte chez les hommes et, fait remarquable, chez les normotendus. Cela nous rappelle qu'à côté de facteurs comme l'hypertension artérielle ou l'obésité, des facteurs génétiques contribuent au développement de l'hypertro-

phie ventriculaire gauche [2]. L'ensemble des données obtenues dans des populations différentes suggère que le génotype DD représente un marqueur de risque cardiaque. Mais comme le souligne Lindpaintner dans son éditorial [3], ces résultats doivent être considérés avec une certaine réserve : les méthodes et analyses statistiques utilisées jusqu'à présent ne permettent pas la démonstration définitive de la signification biologique du marqueur insertion-délétion ; des études prospectives plus larges sont nécessaires, incluant notamment des critères échographiques plus fiables d'hypertrophie ventriculaire gauche.

[1. Ruiz J, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3662-5.]

[2. Schunkert H, *et al.* *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1634-8.]

[3. Lindpaintner K. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1678-9.]