

■■■ Une mutation somatique de la protéine $G_s\alpha$ au cours de l'embryogenèse est responsable du syndrome de Mc Cune-Albright. Le syndrome de Mc Cune-Albright est une maladie sporadique qui est caractérisée par une dysplasie fibreuse polyostotique, des taches café au lait et des hyperfonctionnements endocriniens multiples comportant, selon les cas, une précocité sexuelle, un hyperthyroïdisme, une acromégalie par adénome hypophysaire sécrétant et (ou) un syndrome de Cushing par hyperplasie surrénalienne autonome. Cet ensemble pouvait faire suggérer une anomalie des systèmes de synthèse d'AMP cyclique qui est un second messenger activateur de toutes les glandes endocrines variablement affectées dans cette maladie. Dans ce contexte, on connaît déjà des mutations inactivatrices de la sous-unité α de la protéine G_s dans la maladie congénitale d'Albright (*m/s n° 7, vol. 6, p. 708*) et, à l'inverse, des activations de cette sous-unité $G_s\alpha$ dans des cancers endocriniens (*m/s n° 8, vol. 6, p. 812*). Les mutations somatiques détectées dans des adénomes hypophysaires avec hypersécrétion de l'hormone de croissance et dans des nodules thyroïdiens, lésions également observées dans la maladie de Mc Cune-Albright intéressaient l'arginine 201 et la glutamine 227 de la sous-unité α_s . Plusieurs chercheurs du NIH à Bethesda (MD, USA) [1] viennent de démontrer, dans quatre observations du syndrome de Mc Cune Albright, qu'existaient, ici aussi, des mutations de l'arginine 201, transformée en cystéine chez deux malades et en histidine chez deux autres. Ces mutations étaient retrouvées dans différents tissus, quoique à un niveau variable. Cela suggère que ces malades sont des mosaïques pour des cellules portant la mutation dont l'origine est, selon toute évidence, un accident somatique survenu au cours de l'embryogenèse. D'une certaine manière, on peut considérer que la mutation activatrice de la sous-unité α_s entraîne une tumeur endocrinienne isolée lorsqu'elle survient après la naissance au niveau

d'un organe particulier, et un syndrome de Mc Cune Albright lorsqu'elle survient au cours du développement embryonnaire. Dans ce cas, la répartition et la proportion des cellules portant la mutation activatrice conditionne l'expression clinique.

[1. Weinstein NS, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1688-95.]

■■■ L'anti-oncogène p53 inhibe l'activité des promoteurs de divers oncogènes. La protéine p53 est, dans sa forme non modifiée, une substance anti-proliférative dont les mécanismes d'action restent incomplètement connus. De nombreuses caractéristiques ont cependant permis de rapprocher cette protéine des facteurs de transcription (*m/s n° 8, vol. 6, p. 821*). Les mutations de p53 lui faisant perdre son potentiel anti-prolifératif altèrent également son activité d'activateur en *trans* de la transcription dirigée par certains promoteurs. Des équipes américaines, israéliennes et françaises viennent de montrer que p53 avait également le potentiel d'inhiber l'activité de certains promoteurs commandant l'expression d'oncogènes [1, 2]. L'oncogène *c-fos*, par exemple, est normalement rapidement et puissamment induit par les agents stimulant la prolifération cellulaire, notamment le sérum. Cette induction est bloquée dans des cellules accumulant de grandes quantités de la protéine p53 après transfection par un vecteur d'expression. Cet effet inhibiteur n'est pas général. Voici donc une nouvelle piste concernant le mode d'action de p53, à emprunter avec prudence tant sont nombreuses, et parfois sans relations, les hypothèses concernant les mécanismes de l'action anti-oncogénique de cette protéine. Les résultats obtenus ici le sont dans le contexte d'une hyper-expression de p53, qui pourrait peut-être avoir des effets non physiologiques. Rien n'indique, de plus, si l'effet de p53 est direct (par exemple par l'interaction avec un facteur de transcription) ou indirect, tout en restant post-traductionnel puisqu'il n'est pas blo-

qué par les inhibiteurs de la synthèse protéique. L'inactivation d'un facteur de transcription par une phosphorylation induite sous l'action de p53 ne peut pas, par exemple, être éliminée. Quoiqu'il en soit, l'inactivation spécifique des promoteurs de certains oncogènes par p53 pourrait fort bien contribuer à l'effet observé de blocage de la division cellulaire.

[1. Santhanam H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 6705-9.]

[2. Ginsberg D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9979-83.]

■■■ Monoxyde d'azote (NO) et pouvoir métastatique des cellules cancéreuses. Le NO, synthétisé à partir de la L-arginine sous l'action d'une NO-synthétase (*m/s n° 10, vol. 7, p. 1094*), a de très nombreuses actions biologiques, notamment vasodilatatrices et anti-agrégantes plaquettaires. Il agit en stimulant une guanylate cyclase soluble. Le pouvoir métastatique des cellules cancéreuses a été montré être corrélé à leur pouvoir d'agrégation plaquettaire. Une équipe de recherches des laboratoires Wellcome à Beckenham, dans le Kent, en Grande-Bretagne [1], vient maintenant de montrer qu'il semblait exister une relation inverse entre la synthèse de NO de cellules cancéreuses et leur pouvoir métastatique. Les agents augmentant la synthèse de NO (L-arginine) ou inhibant la dégradation du GMP cyclique (inhibiteur de la phosphodiesterase à GMP_cH) diminuent le pouvoir d'agrégation plaquettaire des cellules alors que ce dernier est augmenté par les inhibiteurs de la NO-synthétase, notamment un analogue de la L-arginine. Si cette modulation pharmacologique du pouvoir d'agrégation plaquettaire des cellules cancéreuses se confirme être en effet associé à un changement de leur potentiel métastatique, la voie peut être ouverte à l'utilisation de médicaments agissant sur la voie du NO et inhibant la dissémination métastatique des cancers.

[1. Radomski MW, et al. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 6073-8.]