

■■■■ **Le gène MDA-7: membre d'une nouvelle classe de gènes supprimeurs de tumeurs?** Le cancer résulte d'un processus multifactoriel qui implique, en particulier, le jeu de gènes régulateurs (positifs et négatifs) de la croissance et de la différenciation cellulaires, gènes dont la liste ne cesse de s'allonger. C'est ainsi qu'aujourd'hui le gène *MDA-7* (*melanoma differentiation-associated*) apparaît comme nouveau prétendant à la fonction de gène suppresseur de tumeurs. Identifié et cloné à partir de mélanomes humains en tant que gène de différenciation spécifique, *MDA-7* exerce des effets inhibiteurs puissants sur la croissance des mélanomes et contribue à la différenciation terminale des mélanocytes [1]. Alors que la structure de la protéine *MDA-7* ne laisse présager aucune fonction connue, sa synthèse dans les mélanomes métastatiques humains est généralement beaucoup plus faible que dans les cellules normales [1]. Des expériences de transfection du gène *MDA-7* dans des cultures cellulaires réalisées par une équipe new-yorkaise démontrent aujourd'hui la capacité de *MDA-7* d'inhiber (de 3 à 15 fois) la croissance de cellules cancéreuses humaines dérivées de différents tissus comme la glande mammaire, le tissu nerveux, le côlon, la prostate ou le col de l'utérus [2]. Sur des cellules normales (cellules humaines de peau ou de glande mammaire, fibroblastes de rat), en revanche, l'effet inhibiteur du gène *MDA-7* est très faible. L'analyse d'un clone stable recombinant de la lignée humaine HeLa (issue d'un cancer du col de l'utérus) surexprimant le gène *MDA-7*, démontre que la synthèse active de la protéine *MDA-7* s'accompagne d'une diminution importante de la croissance cellulaire et de l'altération du phénotype des cellules transformées, phénomène qui peut être partiellement inversé par la transfection d'une construction antisens du gène *MDA-7*. L'expression ectopique du gène transfecté dans des cellules cancéreuses de prostate humaine (à l'aide d'un vecteur d'expression sen-

sible à la dexaméthasone) conduit également à l'inhibition de la croissance cellulaire. Les effets antiprolifératifs du gène *MDA-7*, dans les modèles cellulaires étudiés, étant sans relation directe avec l'expression normale ou anormale des gènes suppresseurs de tumeurs les plus étudiés, *P53* ou *RB*, les mécanismes impliqués dans la fonction de *MDA-7* restent totalement énigmatiques. Néanmoins, il semble d'ores et déjà important de vérifier si l'expression de ce gène, présumé suppresseur de tumeurs, est altérée voire éteinte dans les tumeurs humaines.

[1. Jiang H, *et al. Oncogene* 1995 ; 11 : 2477-86.]

[2. Jiang H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 9160-5.]

■■■■ **La protéine BRCA1: en fait, une phospho-protéine nucléaire.** *médecine/sciences* s'est récemment fait l'écho des résultats très étonnants suggérant que les produits des gènes de susceptibilité au cancer du sein, et plus particulièrement *BRCA1*, pouvaient appartenir à la famille des granines et être sécrétés (*m/s n° 6-7, vol. 12, p. 812*). Cependant, ces résultats en contredisaient d'autres qui assignaient à la protéine *BRCA1* une localisation nucléaire, et un poids moléculaire de 190 ou 220 kDa, suivant les équipes. Dans cette optique, les résultats de Chen *et al.* (San Antonio, TX, USA) semblaient particulièrement intéressants [1]: en effet, ces auteurs montraient que dans des cancers sporadiques, sans mutation du gène *BRCA1*, la protéine était localisée de façon anormale dans le cytoplasme. Cette anomalie de localisation semblait extrinsèque à *BRCA1*, puisqu'on la retrouvait avec une protéine recombinante normale synthétisée dans les cellules cancéreuses par l'intermédiaire d'un vecteur d'expression [2]. En revanche, d'autres auteurs ne retrouvaient pas ces résultats, observant une localisation nucléaire de *BRCA1* dans les cellules cancéreuses

aussi bien que normales [3]. Dans un récent article, Chen *et al.* apportent des renseignements complémentaires et convaincants semblant indiquer que la protéine *BRCA1* est bien nucléaire [4]. Les auteurs ont utilisé trois anticorps polyclonaux dirigés contre des régions différentes de la protéine, et on pu démontrer leur spécificité. Les résultats obtenus à l'aide de ces trois anticorps sont identiques. *BRCA1* est une protéine nucléaire de 220 kDa qui interagit avec des kinases liées au cycle cellulaire (*Cdk*, notamment *Cdk2*) et est phosphorylée au cours du cycle cellulaire. La quantité de *BRCA1* et sa phosphorylation augmentent durant les phases S et M du cycle cellulaire [4]. Peut-on tirer une leçon de ces résultats contradictoires? A en croire la majorité des auteurs, il semble bien que *BRCA1* ne soit pas une protéine sécrétée, mais bien une protéine nucléaire, dont on apprend aujourd'hui qu'elle est la cible des kinases liées au cycle cellulaire. *BRCA1* pourrait bien être, comme on le suspecte depuis le début, un facteur de transcription. D'ailleurs, un domaine d'activation transcriptionnelle vient d'être identifié à son niveau [5].

[1. Chen Y, *et al. Science* 1995 ; 270 : 279-91.]

[2. Chen Y, *et al. Science* 1996 ; 272 : 125-6.]

[3. Scully R, *et al. Science* 1996 ; 272 : 123-5.]

[4. Chen Y, *et al. Cancer Res* 1996 ; 56 : 3168-72.]

[5. Chapman MS, Berma IM. *Nature* 1996 ; 382 : 678-9.]

■■■■ **Le virus SV40 est-il aussi un oncovirus humain?** Tout le monde se rappelle l'épisode de la vaccination antipoliomyélitique utilisant des virus produits par culture sur cellules de rein de singe... infectées par le virus Simien 40 (SV40). Entre 1956 et 1963, on estime que, rien qu'aux États-Unis, 30 millions de personnes, ont été contaminées par des vaccins

contenant des particules virales intactes de SV40. Les conséquences de cet épisode ne sont cependant pas encore connues mais les arguments s'accumulent pour indiquer que le virus SV40 pourrait être un oncovirus chez l'homme, comme il l'est avec une très grande efficacité chez le hamster. En effet, des hamsters recevant des particules virales SV40, développent, dans les 6 mois, des épépendymomes, des tumeurs du plexus choroïde, des ostéosarcomes, des mésothéliomes, des sarcomes et des lymphomes histiocytiques. La première alerte véritable date de 1992 lorsque Bergsagel *et al.* publièrent dans le *New England Journal of Medicine* que des épépendymomes et des tumeurs du plexus choroïde chez l'homme contenaient et exprimaient des séquences SV40 [1]. En 1994, Carbone *et al.* rapportaient les mêmes résultats sur des mésothéliomes humains, dont 29 sur 48 contenaient et exprimaient de telles séquences [2]. De plus, certains de ces malades développaient des anticorps dirigés contre l'antigène T du virus SV40. Un peu plus tard, en 1995, Lednicky *et al.* montraient la présence dans certaines tumeurs du plexus choroïde d'ADN épisomique entier, et étaient même capables d'isoler une fois du virus infectieux [3]. Enfin, Carbone *et al.*, dans *Oncogene*, viennent de retrouver des séquences de ce virus dans 40 ostéosarcomes analysés sur 126 et dans 14 tumeurs osseuses d'autres origines sur 34 [4]. En revanche, la recherche était négative dans d'autres types de tumeurs comme des cancers du poumon ou du rein. L'ADN viral était détecté grâce à la PCR, ce qui exigeait que les auteurs vérifiasent qu'il ne s'agissait pas là d'un artefact dû à une contamination. Plusieurs arguments vont en ce sens. L'un d'entre eux est que l'ADN détecté est parfois remanié, mais contient en tout cas toujours la partie de l'antigène T capable de lier la protéine Rb et qui est aussi importante pour le pouvoir oncogénique. Dans une autre étude non encore publiée mais rapportée à un congrès,

Carbone et ses collaborateurs ont montré dans des cellules issues de mésothéliomes humains que la présence de séquences du virus SV40 coïncidait souvent avec la présence d'une quantité augmentée de la protéine p53, probablement complexée sous une forme inactive par l'antigène T. Formellement, ces différents résultats ne prouvent pas que les cancers considérés sont bien dus à la présence de séquence du virus SV40, mais le suggèrent très fortement puisque les tumeurs observées positives pour ces séquences sont assez exactement superposables à celles qui apparaissent spontanément après infection du hamster par le virus. On ne sait pas non plus s'il existe d'autres sources potentielles d'infection que la vaccination ancienne par les lots contaminés de virus anti-poliomyélitique.

- [1. Bergsagel L, *et al.* *N Eng J Med* 1992; 36: 988-93.]
- [2. Carbone M, *et al.* *Oncogene* 1994; 9: 1871-90.]
- [3. Lednicky JA, *et al.* *Virology* 1995; 212: 710-7.]
- [4. Carbone M, *et al.* *Oncogene* 1996; 13: 527-35.]

■■■■ **Les grandes souris déficientes en p27<sup>Kip1</sup>.** Il existe deux familles d'inhibiteurs des kinases liées au cycle cellulaire (kinase Cdk) : la famille Ink et la famille Kip/Cip [1]. La première comporte les facteurs p16<sup>Ink4A</sup>, p15<sup>Ink4B</sup>, p18<sup>Ink4C</sup>, p19<sup>Ink4D</sup>, qui sont des inhibiteurs spécifiques des complexes liés à la cycline D. La famille Kip/Cip comporte trois membres, p21<sup>Cip1/Waf1</sup>, p27<sup>Kip1</sup> et p27<sup>Kip2</sup>, qui sont des inhibiteurs de pratiquement tous les complexes kinases. Un rôle particulièrement important de p27<sup>Kip1</sup> a été décrit dans l'inhibition du cycle cellulaire en réponse à des agents extérieurs tels que l'AMP cyclique, le TGFβ et l'immunosuppresseur rapamycine. Trois équipes américaines ont publié simultanément dans la revue *Cell* le phénotype des souris totalement déficientes en

p27<sup>Kip1</sup>, obtenues par recombinaison homologue [2-4]. Les descriptions des phénotypes de ces animaux sont concordantes : les souris sont grandes, avec un excès moyen de poids d'environ 30 % pour les homozygotes et des chiffres intermédiaires pour les hétérozygotes. L'hypertrophie concerne tous les organes et elle est associée, au niveau de l'hypophyse, à une hyperplasie nodulaire du lobe intermédiaire, sans hypersécrétion d'hormone de croissance. Par ailleurs, les souris femelles sont stériles par anomalie de la maturation des follicules ovariens. Le même type de tumeurs de la *pars intermedia* est observé chez les souris hétérozygotes pour l'inactivation d'un allèle du gène *Rb*. Cela indique probablement que les protéines Rb et p27<sup>Kip1</sup> interviennent, au niveau de l'hypophyse, dans la même voie de contrôle du cycle cellulaire. Cela n'est pas étonnant puisque l'on sait que l'activité de Rb sur le blocage du cycle cellulaire en G1 est contrôlée par sa phosphorylation par des Cdk. Par conséquent, le déficit en protéine Rb ou l'impossibilité d'inhiber sa phosphorylation inactivatrice en cas d'absence de p27<sup>Kip1</sup> peuvent avoir le même effet dans certains tissus cibles.

- [1. Darbon J, *et al.* *médecine/sciences* 1995; 11: 349-56.]
- [2. Fero M, *et al.* *Cell* 1996; 85: 733-44.]
- [3. Kiyokawa H, *et al.* *Cell* 1996; 85: 721-32.]
- [4. Makayana K, *et al.* *Cell* 1996; 85: 707-20.]

**m/s**

octobre 1996

**Vient de paraître  
Numéro spécial**

**30 ANS DE RECHERCHE  
AU DÉPARTEMENT  
DES SCIENCES  
DE LA VIE DU CNRS**