

■■■■ **PTEN: un important gène suppresseur de tumeurs.** Depuis sa découverte par deux équipes concurrentes l'an passé (*m/s* 1997, n° 6-7, p. 878), le gène *PTEN* a suscité une vive attention. En effet, situé chez l'homme dans la région 10q23 souvent délétée dans les cancers, la présence dans de nombreuses tumeurs (prostate, cerveau, endomètre, peau, rein) de mutations de ce gène le fit considérer comme suppresseur de tumeurs. Puis des mutations germinales furent mises en évidence dans des maladies autosomiques dominantes comportant toutes un risque accru de cancers multiples: maladie de Cowden, de Lhermitte-Duclos, de Bannayan-Zonana (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1078), ainsi que dans la polypose juvénile (*m/s* 1998, n° 4, p. 523). Le fait que les trois premières de ces maladies s'accompagnent d'hamartomes et de malformations congénitales laissa supposer que *PTEN* intervenait aussi dans le développement embryonnaire. Aussi, pour mieux comprendre son mécanisme d'action, une équipe américaine a invalidé le gène *Pten* chez la souris (par recombinaison homologue dans des cellules ES) et créé des souris chimériques obtenues à partir de cellules ES *Pten^{+/-}*, ainsi que des souris hétérozygotes *Pten^{+/-}* [1]. Aucun embryon homozygote *Pten^{-/-}* de plus de 7,5 jours n'a pu être observé, indiquant un rôle essentiel pour *PTEN* au cours du développement embryonnaire précoce. Quant aux souris chimériques et aux hétérozygotes *Pten^{+/-}*, bien qu'elles ne présentent pas d'anomalies phénotypiques en apparence, l'examen histologique après sacrifice montre des hyperplasies dans la peau, la prostate, le côlon, à l'instar des maladies humaines dans lesquelles le gène est muté. Ces souris développent en outre des tumeurs malignes (adénocarcinomes de la thyroïde, tumeurs testiculaires, leucémies myéloïdes...). Enfin, alors que les cellules ES ont la capacité *in vitro* de se différencier en trois couches, cette différenciation

n'apparaît plus dans les cellules ES *Pten^{-/-}* qui, en milieu semi-solide, se multiplient plus rapidement. Ainsi se trouvent confirmés le rôle suppresseur de tumeurs de *PTEN* ainsi que sa fonction essentielle dans les premiers stades de développement. Il sera d'autant plus intéressant de savoir comment *PTEN* agit à l'échelon cellulaire qu'il est le seul gène codant pour une protéine de la famille des tyrosines phosphatases à agir comme suppresseur de tumeurs. En raison de sa ressemblance avec la tensine, le produit du gène *PTEN* pourrait intervenir dans la formation et/ou la régulation des structures d'adhérence.

[1. Di Christofano A, *et al. Nat Genet* 1998 ; 19: 348-55.]

■■■■ **Vieillessement, syndrome de Werner et réplication.** Le syndrome de Werner (WRN) et le syndrome de Bloom font partie des réparatases, maladies avec instabilité génétique [1]. Aussi, bien qu'elles soient cliniquement très différentes – la première se caractérise par un vieillissement prématuré généralisé (*m/s* 1997, n° 4, p. 244), la seconde par la survenue de cancers de toutes sortes –, on s'attendait à trouver des preuves moléculaires d'un trouble de la réplication de l'ADN pour chacune de ces maladies récessives autosomiques. La découverte de deux gènes codant chacun pour des hélicases de la famille RecQ (décrite initialement chez *E. coli*) combla donc cette attente (*m/s* 1997, n° 3, p. 403 et n° 6-7, p. 802). Mais encore fallait-il savoir à quel moment intervenaient les produits de ces gènes, s'ils se comportaient effectivement comme des hélicases et, dans ce cas, à quel stade de l'initiation de la réplication ils intervenaient. Grâce au xénope, un amphibien chez lequel ces mécanismes ont été bien étudiés et qui possède un gène orthologue du gène *WRN*, on commence à cerner d'assez près le

mécanisme pathogénique de la maladie de Werner. Rappelons que, d'une manière générale, pour que la réplication puisse débuter, quatre facteurs au moins sont nécessaires: (1) une protéine initiatrice qui se lie à (2) une séquence nucléotidique, désignée sous le terme d'origine de réplication (ces origines sont disséminées dans le génome humain à des centaines d'exemplaires), l'ensemble formant le complexe protéique ORC (pour *origin recognition complex*); (3) une hélicase, qui a la capacité de dérouler les brins d'ADN; et enfin (4) une protéine se liant à l'ADN simple brin pour stabiliser l'ORC. Chez les eucaryotes, le complexe de reconnaissance comporte la protéine d'initiation, tandis que la protéine se liant à l'ADN simple brin est la protéine de réplication RPA. Celle-ci n'a pas d'activité ATPase. Or, pour que les nucléotides soient incorporés dans le brin d'ADN naissant, cette activité est nécessaire. Une équipe américaine vient de montrer que ces activités ATPase et hélicase étaient effectuées par une protéine de 170 kDa qu'ils ont isolée et étudiée à partir d'extraits d'œufs de xénope [1]. Appelée FFA-1 (*focus forming activity 1*), car nécessaire à la formation des foyers de réplication, elle possède 60 % d'identité avec la protéine humaine hWRN. On conçoit dès lors que, dans la maladie de Werner, la fréquence des sites de démarrage de la réplication soit diminuée ainsi que la vitesse de réplication de l'ADN, d'où les multiples erreurs survenant dans le génome des malades, ce qui ne nous éclaire pas encore complètement sur les mécanismes de vieillissement. Concernant les éléments vitaux de la cellule, la redondance, on le sait, est un des moyens utilisés pour assurer à celle-ci protection et pérennité [3] et il a été démontré que le gène *WRN* n'était pas un gène « essentiel » [4]. Il doit donc exister d'autres hélicases. Si le xénope pouvait nous offrir l'orthologue du gène du syndrome de Bloom, nous aurions, cette fois, sin-

gulièrement avancé dans la connaissance moléculaire de ce phénomène capital et passionnant qu'est la répllication de l'ADN.

- [1. Sarasin A. *Med Sci* 1994; 10: 951-2.]
- [2. Yan *et al.* *Nat Genet* 1998; 19: 375-8.]
- [3. Fry M, Loeb LA. *Nat Genet* 1998; 19: 308-9.]
- [4. Yu CE, *et al.* *Am J Hum Genet* 1997; 60: 330-41.]

■■■■ **Sperme instantané: vous n'avez qu'à le réhydrater!** Mort, il féconde encore! Et, en plus, il se conserve à température de la pièce: en un mot, il est lyophilisé. Il s'agit pour l'instant de sperme de souris. Après lyophilisation (sans cryoprotecteurs), conservation dans des ampoules vides scellées et réhydratation pendant 2 heures à l'aide d'eau distillée..., les spermatozoïdes ne manifestent plus aucun signe de vie. Prenez-leur la tête, réinjectez-la dans des ovocytes, et vous obtiendrez des œufs fécondés puis de jolis petits souriceaux, mâles et femelles [1]. On savait déjà que la vie des spermatozoïdes n'était pas nécessaire à leur pouvoir fécondant: chez l'homme, dans la fécondation par injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ISCI), on augmente les chances de succès de la manœuvre si on immobilise le spermatozoïde (on le tue) en lui arrachant violemment la queue [2]. Mais on n'a pas encore transposé au sperme humain la manipulation décrite aujourd'hui chez la souris. Cela dit, il s'agit d'un projet technologique tout à fait important car il va, dans un premier temps, aider à maintenir et transférer des lignages de souris transgéniques d'intérêt: on pourra envoyer le sperme par la poste!

- [1. Wakayama T, Yanagimachi R. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 639-41.]
- [2. Dozortsev D, *et al.* *Hum Reprod* 1995; 10: 1960-4.]

■■■■ **Après la dystrophine, la bestrophine.** Comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (*m/s* 1996, n° 2, p. 295 et 1997, n° 12, p. 1486), la dystrophie maculaire vitelliforme, décrite par Best au début de ce siècle, ou VMD2, se caractérise par une accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. Mais contrairement à la dégénérescence maculaire liée à l'âge, cette maladie oculaire dominante autosomique à début précoce est peu fréquente. C'est grâce à une grande famille suédoise, dont l'arbre généalogique remonte au XVII^e siècle et chez laquelle plus de 250 malades furent répertoriés sur 12 générations, qu'un locus fut trouvé en 11q13 dans une région de 800 kb environ et qu'un gène, *VMD2*, spécifique de la rétine, vient d'être isolé [1]. Il comporte 11 exons, avec épissage alternatif (deux sites donneurs d'épissage dans l'exon 7). Fait curieux, il jouxte le gène codant pour les chaînes lourdes de la ferritine avec une région UTR 3' commune (*untranslated region*) de complémentarité antisens, suggérant la possibilité d'une interaction entre leurs transcrits. Quelques exemples de ce type ont été rapportés (pour le facteur de croissance fibroblastique par exemple [2]), où l'interaction joue un rôle dans la régulation de l'expression et la stabilité de l'ARN. Ce chevauchement n'est donc peut-être pas fortuit. La ferritine étant une protéine de stockage du fer, elle pourrait protéger les cellules de l'effet délétère de la catalyse oxydative. Car il a été démontré que les lésions causées par le fer peuvent entraîner une accumulation de granules de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, et que la décomposition oxydative des acides gras polyinsaturés peut être catalysée dans la rétine par le fer ferreux [3]. Pour en revenir à la protéine déduite codée par *VMD2*, que les auteurs proposent d'appeler bestrophine, elle doit comporter quatre domaines transmembranaires et se

rapproche de la famille des protéines RPF ainsi appelées car elles comportent toutes la séquence d'acides aminés Arg-Phe-Pro. Ces protéines RPF se retrouvent dans de nombreuses espèces mais on ignore encore leurs fonctions. Chez l'homme, comme chez la souris, (la bestrophine murine possède 89% d'identité avec la bestrophine humaine), l'analyse en hybridation *in situ* montre que l'expression est spécifique des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Il est probable qu'elle joue un rôle dans le transport ou le métabolisme des acides gras polyinsaturés dans la rétine. A noter cependant une réponse dans les cellules de Sertoli du testicule de souris. La responsabilité de ce gène dans la VMD2 ne fait aucun doute puisque, outre la mutation découverte dans la grande famille analysée, quatre autres mutations ont été observées dans des familles suédoises et danoises. Bien que la découverte de la bestrophine ne concerne pas directement la dégénérescence maculaire liée à l'âge, on peut espérer qu'une compréhension des mécanismes moléculaires de ce type de maladie apportera de nouvelles perspectives thérapeutiques pour cette affection, cause majeure des cécités des personnes âgées.

- [1. Petrukhin K, *et al.* *Nat Genet* 1998; 19: 241-7.]
- [2. Knee RS, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 577-83.]
- [3. Katz ML, *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3613-24.]

VI^e Forum International de la gestion de la santé

26-27 novembre 1998
Hôtel Méridien Étoile - Paris

Renseignements

Séverine Perriot, Les Échos Conférences
46, rue de la Boétie, 75381 Paris Cedex 08
Tél.: 01 49 53 65 65
Fax: 01 45 63 73 58