

■■■ La survie des cellules et la voie de la phosphatidyl-inositol-3-kinase.

Il est bien connu que certains facteurs de croissance, certaines cytokines, l'addition de sérum de veau peuvent avoir des effets anti-apoptotiques marqués. Le déclenchement de l'apoptose peut apparemment relever d'un certain nombre de voies dont les interactions sont encore difficilement appréhendées. Ainsi, en l'absence de signaux de prolifération transmis par les récepteurs de facteurs de croissance, la protéine Myc, activée de façon illégitime, peut induire l'apoptose (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 856). La protéine Bcl-2, quant à elle, pourrait contrôler l'apoptose par la rétention du cytochrome-c dans la mitochondrie (*m/s* n° 5, vol. 13, p. 738). Le groupe de N. Hay (Chicago, IL, USA) en collaboration avec celui de Tsichlis (Philadelphie, PA, USA), vient de publier des résultats pouvant expliquer le rôle anti-apoptotique de certains facteurs de croissance [1]. Ils ont utilisé des fibroblastes Rat1a porteurs d'un transgène *Myc* inducible par les œstrogènes (*ER-myc*). L'activation de *Myc* associée au retrait du sérum de veau du milieu de culture induit bien l'apoptose. L'expression constitutive dans ces fibroblastes des molécules Ras, Rac ou Src (molécules impliquées dans la voie de signalisation des récepteurs de facteurs de croissance ou cytokines) ne peut empêcher l'apoptose provoquée par le retrait du sérum, bien que ces molécules soient transformantes et donc fonctionnelles. La surexpression de Bcl-2 permet, en revanche, une inhibition normale de l'apoptose dans ces conditions. Il était déjà connu que la wortmannine, un inhibiteur de la PI3K, peut limiter la survie de cellules PC12 induite par les facteurs de croissance: les auteurs constatent alors que l'inhibiteur est capable d'augmenter la fréquence des cellules subissant l'apoptose dans leurs conditions expérimentales. Si la voie classique de transfert du signal ne paraissait pas être impliquée, il semblait donc en être bien différemment de celle passant par la

PI3K. Cette kinase, par son produit de phosphorylation, le phosphatidyl-inositol-3,4,5-trisphosphate et plus probablement le phosphatidyl-inositol-3,4-bisphosphate, peut activer une sérine-thréonine-kinase, dénommée Akt (ou PKB) (*m/s* n° 4, vol. 13, p. 608). Le transfert dans les fibroblastes *ER-Myc* de la molécule oncogénique v-Akt se traduit alors par une forte réduction de l'apoptose quand ces cellules sont placées en milieu pauvre en sérum et après induction de c-Myc. Donc la voie enclenchée par la PI3K paraît bien protéger contre l'apoptose et passe par la kinase Akt. Cela rejoint des travaux publiés et suggérant fortement l'implication de la voie PI3K dans la protection vis-à-vis de l'apoptose [2, 3]. Mais que fait Akt? L'une des étapes finales du déclenchement de l'apoptose apparaît être l'activation de la caspase-3, anciennement appelée CPP32, qui clive la poly (ADP-ribose) polymérase (= PARP) (*m/s* n° 10, vol. 11, p. 1487). Kennedy *et al.* montrent que l'expression de l'Akt oncogénique inhibe le clivage de la PARP. Ainsi, la voie PI3K aboutit à l'inhibition de l'activité protéasique des caspases, tout comme le fait Bcl-2. Mais manifestement, si les deux voies PI3K et Bcl-2 convergent vers les caspases, elles sont indépendantes. Il reste, bien sûr, à déterminer comment et par quel(s) intermédiaire(s), Akt peut inhiber l'activité protéasique des caspases et ainsi protéger de l'apoptose. Ces résultats laissent également supposer que tout facteur de croissance capable de stimuler la voie PI3K devrait pouvoir s'opposer à l'apoptose. *A contrario*, cela peut aussi expliquer pourquoi certains facteurs de croissance, tels que l'EGF, qui n'activent pas efficacement la voie PI3K/Akt sont des facteurs de survie peu efficaces.

- [1. Kennedy SG, *et al.* *Genes Dev* 1997; 11: 701-13.]
- [2. Kauffmann-Zeh A, *et al.* *Nature* 1997; 385: 544-8.]
- [3. Dudek H, *et al.* *Science* 1997; 275: 661-5.]

■■■ DFF: un nouvel intermédiaire dans la voie des caspases vers la fragmentation apoptotique de l'ADN.

L'apoptose se manifeste, entre autres événements, par la fragmentation nucléosomique de l'ADN. Cette fragmentation est le résultat de l'activation séquentielle d'une cascade de protéases, en réponse au signal initial d'apoptose délivré, par exemple, par le récepteur Fas. La protéase en fin de cascade est la caspase 3 (CPP32) (*m/s* n° 12, vol. 11, p. 1758 et n° 4, vol. 13, p. 598) dont on connaît quelques substrats et, en particulier, la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) (*m/s* n° 10, vol. 11, p. 1487). On supposait la PARP impliquée dans la fragmentation de l'ADN et la manifestation de l'apoptose, bien que des souris *PARP<sup>-/-</sup>* ne manifestassent aucune altération de leur développement si ce n'est, pour 30 % d'entre elles, des maladies de la peau se développant avec l'âge. Ces résultats laissent donc planer un doute sur le rôle réel de PARP. Liu *et al.* (Université du Texas, USA) viennent de définir un nouveau substrat de la caspase 3: utilisant un test *in vitro* faisant intervenir des noyaux isolés de foie de rat, la caspase 3 purifiée et des surnageants S100 de cellules HeLa, ils ont pu isoler une protéine formée de deux sous unités de 40 et 45 kDa qui est capable, en présence de caspase 3, de diriger la fragmentation de l'ADN nucléaire. La protéine de 45 kDa doit être clivée par la caspase 3. Une fois clivée, elle peut, seule, provoquer la fragmentation de l'ADN. Ce complexe est dénommée *DNA fragmentation factor* (DFF). Comme le soulignent les auteurs, un certain nombre de questions restent encore à résoudre: le DFF ne montrant aucune activité DNase sur de l'ADN nu, DFF n'est probablement pas le dernier élément de la chaîne; si DFF active une DNase nucléaire, comment gagne-t-il le noyau; DFF interagit-il avec la membrane externe de la membrane nucléaire? Autant de questions auxquelles il devrait être rapidement répondu.

- [1. Liu X, *et al.* *Cell* 1997; 89: 175-84.]

## Croissance et cancer

■■■ **Le gène de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1) enfin identifié... mais sa fonction reste à déterminer !** La MEN1 est une maladie transmise sur un mode autosomique dominant. Les individus affectés présentent des tumeurs multiples endocriniennes, de l'hypophyse, des parathyroïdes et du pancréas endocrine. Les manifestations cliniques secondaires au développement de ces tumeurs sont avant tout en rapport avec l'hypersécrétion hormonale [1]. Le gène de la MEN1 a été localisé depuis 9 ans déjà sur le chromosome 11 (11q13) [2]. En accord avec le modèle de Knudson [3], des délétions chromosomiques touchant la région 11q13 sont observées dans les tumeurs endocrines des patients présentant une MEN1. Des délétions identiques sont observées dans des tumeurs pancréatiques ou hypophysaires sporadiques, faisant envisager un rôle plus large au gène en cause dans la MEN1 dont on suppose qu'il agit en suppresseur de tumeur. L'équipe de S.J. Marx au NIH (Baltimore, MD, USA) vient récemment d'identifier par clonage positionnel le gène de la MEN1 [4]. La cartographie de la région 11q13 et la localisation chromosomique du gène de MEN1 ont d'abord été précisées par l'étude des pertes d'hétérozygoties dans des tumeurs familiales et sporadiques. Puis 8 transcrits furent identifiés dans cette région. L'un de ces transcrits se révéla effectivement être le gène de la MEN1 et son produit a été dénommé « ménine ». Le gène de la MEN1 est exprimé de façon ubiquitaire, notamment dans différents tissus

endocriniens (pancréas, surrénales, thyroïde, testicule...); il comporte 10 exons et s'étend sur 9 kb. Son ADNc a une taille de 2,8 kb. La recherche de mutations dans ce gène fut positive dans 14 familles sur les 15 testées; elles étaient héritées avec le phénotype MEN1, confirmant bien l'implication du gène de la ménine dans cette maladie. Ces mutations siègent sur des régions très diverses du gène et certaines d'entre elles ne permettent la conservation que de 82 des 610 acides aminés de la ménine. Leur effet délétère était l'hypothèse d'un rôle suppresseur de tumeur pour la protéine. Sa séquence en acides aminés ne présente aucune analogie significative avec les protéines connues et sa fonction reste donc encore à trouver. La détermination de cette fonction et la recherche de mutations du gène de la MEN1 dans les tumeurs endocrines familiales et sporadiques promettent d'être passionnantes.

- [1. Calmettes C. *Med Sci* 1991; 7: 22-9.]
- [2. Larsson C, *et al. Nature* 1988; 332: 85.]
- [3. Bonaïti-Pellié C, Feingold J. *Med Sci* 1990; 6: 972-9.]
- [4. Chandrasekharappa SC, *et al. Science* 1997; 276: 404.]

■■■ **Mutations du proto-oncogène MET dans le carcinome papillaire rénal héréditaire.** Le carcinome rénal papillaire (ou tubulopapillaire) représente environ 15% des cancers du rein. Ce carcinome est caractérisé par diverses anomalies chromosomiques dans la tumeur, touchant en particulier les chromosomes 7, 16, 17 et Y, sans les délétions du 3p impliquées dans le carcinome rénal le plus fréquent, dit « à cellules claires »; il n'y a pas non plus d'atteinte du gène VHL (3p25-26), responsable de la maladie de Von Hippel-Lindau et des rares formes sporadiques de cancers à cellules claires (*m/s n° 12, vol. 12,*

*p. 1432*). Des formes familiales de cancer papillaire sont connues : ainsi, grâce à une coopération internationale, le groupe de Berton Zbar (*National Cancer Institute, MD, USA*) a identifié dix familles atteintes ; une étude de liaison a été possible chez trois d'entre elles, notamment dans une grande famille où un carcinome papillaire a été mis en évidence ou fortement suspecté chez 13 sujets sur 3 générations [1]. Certains d'entre eux ont eu également d'autres cancers. Les études de liaison effectuées à l'aide de marqueurs polymorphes microsatellites du chromosome 7 q ont permis d'associer le phénotype tumoral au locus 7q31.34. L'hybridation *in situ* avec une sonde fluorescente du proto-oncogène *MET* (7q31.2) a confirmé chez ces patients une trisomie 7 tumorale. Cette observation a suggéré que le mécanisme responsable était l'activation d'un proto-oncogène et non la perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. C'est pourquoi le premier gène candidat régional testé a été le proto-oncogène *MET* lui-même. Ce gène code pour le récepteur du facteur de croissance hépatocytaire HGF/SF (*hepatocyte growth factor/scatter factor*) et appartient à la superfamille des récepteurs à activité de tyrosine kinase, tout comme RET [2]. Des mutations germinales fautes sens localisées dans le domaine tyrosine kinase du gène *MET* ont été identifiées chez des malades dans 4 familles atteintes sur 7 testées, chez un malade ayant un carcinome rénal bilatéral sans histoire familiale, et chez un autre patient ayant, lui aussi, une forme bilatérale, mais dont la mère était atteinte de cancer rénal. Le malade sans histoire familiale avait déjà eu un cancer de l'estomac 11 ans auparavant et, quatre ans après l'apparition du cancer rénal, développait une tumeur du colon. La mutation du gène *MET* est retrouvée dans deux de ces trois tumeurs. Enfin, une mutation somatique était détectée 3 fois parmi soixante tumeurs papillaires sporadiques. Parmi les neuf

mutations détectées, cinq sont germinales et quatre somatiques. Elles siègent toutes dans les exons 17, 18 et 19 du domaine tyrosine kinase et sont toutes des mutations faux sens, changeant six fois de type d'acide aminé (par exemple, Tyr → Cys, Met → Thr). Deux mutations touchent un acide aminé qui semble homologue d'un résidu du récepteur à activité tyrosine kinase c-Kit, dont la mutation est observée dans une mastocytose maligne ; une autre mutation touche un résidu analogue à celui modifié dans une mutation du récepteur RET au cours d'une néoplasie endocrine multiple de type 2 (MEN2) [3]. En conclusion, la mutation germinale du récepteur MET semble être en cause dans les carcinomes papillaires rénaux familiaux alors que des mutations somatiques du même gène peuvent être retrouvés dans des formes sporadiques. Ces mutations confèrent très probablement un gain de fonction, aboutissant à un récepteur activé en permanence et transmettant un signal de croissance à l'origine du développement tumoral. D'autres gènes sont probablement en cause dans le carcinome papillaire rénal : des translocations 1;X ont été décrites suggérant la présence d'un gène responsable aux points de cassure sur l'un ou l'autre chromosome (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1432*).

[1. Schmidt L, et al. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 68-73.]

[2. Wicker R, Guillermo Suarez H. *Med Sci* 1996 ; 12 : 313-22.]

[3. Lyonnet S, et al. *Med Sci* 1994 ; 10 : 450-3.]

■■■ **Un gène suppresseur de tumeur dans la maladie de Cowden.** *médecine/sciences (m/s n° 6/7, vol. 13, p. 878)* s'est fait récemment l'écho de la découverte d'un nouvel antioncogène impliqué dans de nombreuses tumeurs (en particulier dans le cancer de la prostate) et porteur d'un double patronyme, au choix :

*MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers)* ou *PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)*, car il fut isolé simultanément par deux équipes concurrentes [1, 2]. Il code pour une protéine qui, outre ses similitudes avec la tensine, possède un domaine de type tyrosine-phosphatase, laissant supposer qu'elle pourrait contrôler certains signaux activés par des facteurs de croissance. On en sait plus désormais. Car, en plus des mutations et délétions somatiques observées dans des cellules tumorales, des mutations germinales du gène *PTEN* viennent d'être mises en évidence dans une maladie prédisposant à des cancers : la maladie de Cowden [3]. L'équipe de Ramon Parsons, celle qui avait dénommé le gène *PTEN*, ne pouvait manquer de découvrir le rôle de celui-ci dans cet étrange syndrome caractérisé par des hamartomes\* multiples, puisque c'est elle-même qui avait situé le locus de la maladie en 10q23, à l'endroit même du locus de *PTEN*. Dans quatre familles sur cinq, des mutations furent mises en évidence qui concernent toutes le domaine présumé à activité de tyrosine-phosphatase. Deux de ces familles présentaient une forme aggravée de maladie de Cowden, dite maladie de Lhermitte-Duclos, où se surajoutent une macrocéphalie et une ataxie due à une dysplasie cérébelleuse avec prolifération gliale. Il semblerait que, dans ces deux dernières familles, la nature des mutations puisse entraîner des anomalies de la protéine aux conséquences plus sévères que celles constatées dans les formes simples de maladie de Cowden, mais il est encore trop tôt pour se permettre de tirer des conclusions sur les relations génotype-phénotype. Pourtant, on peut déjà prédire qu'à l'état normal, le gène règle les interactions intercellulaires et contrôle le développement de certains tissus, en particu-

lier du tissu nerveux, ce qui pourrait être mis en relation avec les mutations somatiques observées dans les tumeurs cérébrales sporadiques, en particulier les glioblastomes. Enfin, dans les hamartomes examinés (dans deux familles), l'allèle normal est perdu, et cette perte de l'hétérozygotie confirme bien le rôle suppresseur de tumeur de *PTEN*. La prolifération cellulaire et la désorganisation tissulaire qui caractérisent les hamartomes fourniraient le terrain propice aux transformations malignes.

[1. Li J, et al. *Science* 1997 ; 275 : 1943-7.]

[2. Steck PA, et al. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 356-63.]

[3. Liaw D, et al. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 64-7.]

■■■ **Sonic hedgehog (Shh) et les carcinomes cutanés basocellulaires.**

Des mutations du gène *PATCHED (PTC)* sont en cause dans la naevomatose basocellulaire de Gorlin et sont retrouvées dans des cancers cutanés basocellulaires apparemment sporadiques [1]. La protéine Patched est le récepteur de Shh et son gène *PTC* est transcriptionnellement activé par Shh (*m/s n° 3, vol. 13, p. 402*). La protéine Patched semble être un inhibiteur du signal engendré par un récepteur à 7 passages transmembranaires dénommé Smoothed, et cette inhibition est levée lorsque Shh se fixe à Patched. De ce fait, le signal Shh équivaut à une dérégulation du signal relayé par Smoothed (*m/s n° 3, vol. 13, p. 402*). Selon ce schéma, on pouvait s'attendre à ce qu'une mutation inactivatrice du gène *PTC* eût le même effet qu'une hyperexpression de Shh. C'est ce que viennent de confirmer des chercheurs de Stanford (CA, USA) en créant des souris transgéniques exprimant dans la peau le gène *Shh* sous le contrôle des séquences régulatrices du gène codant pour la kératine 14 [2]. Ainsi que permettait de le prédire

\* Formations dysplasiques ou tumeurs bénignes développées dans un tissu aux dépens de cellules qui y existent normalement.

l'hypothèse, les souris développent de nombreux *naevus* basocellulaires, mimant ainsi l'une des caractéristiques de la maladie de Gorlin. Ces résultats invitent donc à considérer, chez l'homme, le gène *PTC* comme un gène suppresseur de tumeurs et le gène *SHH* (ou d'autres gènes *HEDGEHOG*) comme des oncogènes potentiels dont des mutations avec gain de fonction mériteraient d'être recherchées dans différentes tumeurs, notamment des cancers de la peau.

[1. Gorry P, *et al. Med Sci* 1996; 12: 1105-8.]  
[2. Oro AE, *et al. Science* 1997; 276: 817-21.]

■■■ **L'inhibiteur p57<sup>KIP2</sup>, un candidat de plus en plus sérieux pour le syndrome de Beckwith-Wiedemann.** Deux nouvelles du numéro de mai 1997 de *médecine/sciences* (n° 5, vol. 13) présentaient le grand domaine chromosomique de 700 kb, localisé en 11p15.5, soumis à l'empreinte parentale et correspondant au locus du syndrome de Beckwith-Wiedemann (*m/s* n° 5, vol. 13, p. 716 et p. 718). Parmi les gènes localisés dans cette région, celui codant pour p57<sup>KIP2</sup> n'est actif que par son allèle maternel alors que, à l'inverse, celui codant pour le facteur de croissance IGF2 n'est actif que pas son allèle paternel. On suppose qu'un réarrangement d'une région de 300 kb contenant le gène *KVLQT1* est responsable d'une modification de l'empreinte au niveau du chromosome maternel, inactivant le gène *P57<sup>KIP2</sup>* et activant le gène *IGF2*. Cette hypothèse est aujourd'hui fortement confortée par les résultats de Zhang *et al.* (Houston, TX, et New York, USA). Ces auteurs ont en effet produit des souris dont un ou deux allèles du gène *P57<sup>KIP2</sup>* ont été invalidés par recombinaison homologue [1]. L'expression exclusive de *P57<sup>KIP2</sup>*

maternel est confirmée car non seulement les souris *P57<sup>-/-</sup>*, mais aussi les souris *P57<sup>+/-m</sup>* (c'est-à-dire dont l'allèle maternel a été invalidé) ne synthétisent pas cet inhibiteur alors que les souris *P57<sup>+/-p</sup>* (dont l'allèle paternel de *P57<sup>KIP2</sup>* a été invalidé) sont phénotypiquement normales. Le phénotype des souris mutantes homozygotes ou héritant de l'allèle muté de leur mère est identique et entraîne la mort dans la période périnatale. Ces animaux présentent toute une série d'anomalies avec un déficit abdominal, une fente palatine, un déficit d'ossification associé à une anomalie de la différenciation des chondrocytes, une dysplasie de la médulla rénale, une hyperplasie surrénalienne, et des anomalies du cristallin. Beaucoup de ces caractéristiques phénotypiques sont également notées dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Puisque les souris exprimant l'allèle maternel *Igf2* à la suite d'une modification du gène *H19* sont de grande taille mais n'ont pas de syndrome malformatif [2], il semble que la carence en p57<sup>KIP2</sup> joue un rôle plus important dans l'établissement du phénotype du Beckwith-Wiedemann que l'augmentation de la production d'IGF2. La protéine p57<sup>KIP2</sup> fait partie des inhibiteurs de protéine kinases liées au cycle cellulaire (Cdk), inactivant toutes les kinases caractéristiques de la transition G1/S du cycle cellulaire [3]. Le gène *P57<sup>KIP2</sup>* apparaît, à la lecture de l'article de Zhang *et al.*, particulièrement important au cours du développement ; en effet, les souris déficientes en d'autres inhibiteurs n'ont pas d'anomalie aussi considérable que les animaux *P57<sup>-/-</sup>*. Les souris déficientes en *P16<sup>INK4</sup>* se développent normalement mais présentent ultérieurement un fort pourcentage de tumeurs. Les souris déficientes en *P21<sup>CIP1</sup>* apparaissent normales alors que les souris déficientes en *P27<sup>KIP1</sup>* ont une taille augmentée (*m/s* n° 11, vol. 12, p. 1272).

[1. Zhang P, *et al. Nature* 1997; 387: 151-8.]

[2. Dandolo L, *et al. Med Sci* 1995; 11: 1483-6.]  
[3. Darbon JM, *et al. Med Sci* 1995; 11: 349-57.]

■■■ **Le polype digestif s'épanouit avec un régime gras!** Une raison supplémentaire de limiter l'ingestion de graisses: elles ont un effet positif sur le développement des polypes digestifs. Cela vient d'être démontré dans une étude britannique réalisée sur des souris *Min* (*multiple intestinal neoplasia* par mutation du gène *Apc*) génétiquement prédisposées à développer, dans les trois premiers mois après la naissance, des polypes adénomateux intestinaux. Ayant soumis des animaux de 21 jours à un régime plus ou moins riche en graisses (3%, 10% ou 15% du poids total des constituants alimentaires), les auteurs observent que le régime gras accroît non seulement le nombre de polypes qui se développent au niveau de l'intestin grêle et du côlon (d'ailleurs plus sévèrement affecté), mais également leur taille. Ainsi, quelle que soit leur situation le long de l'intestin grêle, l'effet du régime gras augmente significativement la proportion des tumeurs de plus de 3 mm, et la survie des animaux est diminuée. La vitesse d'augmentation du nombre de tumeurs avec l'âge est aussi sensiblement accrue par le régime gras. Ces résultats sont à rapprocher de l'observation récente que l'évolution de la polyposé chez la souris *Min* dépend d'un gène modificateur qui code pour une phospholipase A2 (*m/s* n° 3, vol. 13, p. 418). Ces changements sont indépendants du sexe et de la quantité de calories ingérées, le poids corporel n'étant pas différent entre les groupes d'animaux. L'aspect histologique des polypes intestinaux développés chez les trois groupes d'animaux ne montre aucune diffé-

rence, et l'état de dédifférenciation tissulaire, comme le processus d'invasion tumorale, sont identiques. Contrairement à son effet au niveau intestinal, le régime gras n'a aucune influence sur le développement des tumeurs mammaires observées fréquemment dans la lignée murine *Min*. Si de fortes présumptions établissaient déjà une relation fonctionnelle entre les facteurs diététiques et le développement de tumeurs digestives, les résultats obtenus dans cette étude apportent une confirmation supplémentaire de ce phénomène. Peut-être permettront-ils de jeter les bases de nouvelles stratégies visant à prévenir et à traiter le développement de tumeurs coliques chez l'homme.

[1. Wasan HS, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3308-13.]

■■■ **Mdm2 induit aussi la dégradation de p53.** Le gène *MDM2* est amplifié dans des tumeurs humaines et agit en complexant et en inactivant le produit de l'anti-oncogène *P53*. Physiologiquement, le rôle de *Mdm2* est d'une importance vitale comme le démontre la létalité embryonnaire très précoce induite par le phénotype *Mdm2*<sup>-/-</sup>. Ce phénotype létal est dû à l'activité dérégulée de p53 car les souris *p53*<sup>-/-</sup>; *Mdm2*<sup>-/-</sup> sont viables [1]. La protéine Mdm2 se fixe au domaine d'activation transcriptionnelle de p53 et bloque son aptitude à contrôler l'activité de ses gènes cibles. En fait, deux équipes, l'une israélienne [2] et l'autre américaine [3] viennent de démontrer que Mdm2 agit également en induisant une dégradation de p53. Ce faisant, Mdm2 agit un peu comme le produit de l'oncogène *E6* du papillomavirus qui stimule la dégradation protéolytique de p53 (*m/s* n° 5, vol. 12, p. 668).

[1. Soussi T, Lacronique V. *Med Sci* 1996; 12: 215-21.]  
[2. Haupt Y, *et al. Nature* 1997; 387: 296-9.]  
[3. Kubbutat MHG. *Nature* 1997; 387: 299-303.]

■■■ **GDF-8 et body building murin.** McPherron *et al.*, de Baltimore (MD, USA), ont entrepris d'isoler de nouveaux membres de la famille du facteur TGF- $\beta$  [1]. Pour ce faire, ils ont utilisé des oligonucléotides dégénérés correspondant à des régions conservées des membres de la famille TGF- $\beta$  comme amorce dans une expérience de PCR avec de l'ADN génomique comme matrice. Plusieurs fragments de gènes inconnus ont été ainsi amplifiés. A l'aide de l'un d'entre eux, ils isolèrent d'une banque d'ADNc de muscles de souris une séquence codant pour une protéine de 376 acides aminés, dénommée GDF-8 (*growth/differentiation factor-8*). La séquence de GDF-8 a les caractéristiques des membres de la famille TGF- $\beta$ : un peptide signal, un site de maturation protéolytique et 9 résidus cystéine conservés dans la région carboxy-terminale. Cependant, GDF-8 ne peut être rapproché clairement des sous-familles TGF- $\beta$  décrites jusqu'à présent [2]. GDF-8 paraît pouvoir former des dimères entre deux sous-unités, non clivées (d'environ 52 kDa) ou clivées (d'environ 15 kDa). Par hybridation *in situ*, le messager GDF-8 semble exprimé dans le tissu musculaire, depuis les somites en développement, dans la région du myotome, jusqu'aux muscles adultes. Une invalidation génique des deux gènes *Gdf-8* a été réalisée chez la souris par recombinaison homologue. Les animaux *Gdf-8*<sup>-/-</sup> sont viables, fertiles et semblent avoir un comportement normal. Cependant, leur poids est d'environ 30 % supérieur à celui de souris normales du fait d'une très importante hyperplasie des masses

musculaires, donnant à ces souris une allure athlétique très impressionnante. Ces résultats suggèrent que GDF-8 est un régulateur négatif endogène de la croissance musculaire, diminuant probablement la division des myoblastes puisque son absence aboutit à une hyperplasie musculaire. Ces résultats suscitent plusieurs commentaires. D'une part, ils contribuent à généraliser le concept selon lequel tous les processus biologiques sont contrôlés, à la fois, positivement et négativement, ces deux types de contrôle contribuant conjointement au maintien de l'homéostasie. D'autre part, l'article de McPherron *et al.* se situe bien dans une tendance actuelle « globalisante » des publications de biologie: dans une seule et brève lettre à *Nature*, les auteurs rapportent en effet la découverte du gène *Gdf-8*, les caractéristiques de son produit, la spécificité de sa synthèse au cours du développement et le phénotype associé à sa carence provoquée par recombinaison homologue.

[1. McPherron AC, *et al. Nature* 1997; 387: 83-90.]  
[2. Rouayrenc J. *Med Sci* 1996; 12: 1265-8.]

## FORUM PEAU HUMAINE ET SOCIÉTÉ

Lyon, mercredi 27 mai 1998

Le Forum **Peau humaine et Société**, tribune d'échanges entre chercheurs, médecins, enseignants et industriels organise, chaque année, des nouvelles conférences sur des grands thèmes dans lesquels la peau est un acteur important au sein du **relationnel social de l'Homme**.

Pour plus de renseignements (modalités d'inscription, intitulé des conférences) contacter :

Madame Valérie Noly, Inserm Unité 346, Dermatologie,

Hôpital Édouard-Herriot, 69347 Lyon Cedex 03, France.

Téléphone : 04 72 11 02 92

Fax : 04 72 11 02 90