

Athérosclérose et cancer colique : une même affaire de récepteur du TGF β ?

C'est une nouvelle à la fois surprenante et pleine de sens qui nous arrive des spécialistes de l'athérosclérose : la prolifération des cellules musculaires lisses, responsable de la maladie vaso-occlusive et des resténoses après angioplastie, pourrait être due à une inactivation du récepteur du TGF β par acquisition de la même mutation que celle décrite dans le cancer du côlon non polyposique (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1176*). On connaît le rôle du TGF β dans la réparation des blessures ; il contrôle des systèmes régulateurs à la fois positifs et négatifs, inhibant la prolifération cellulaire et activant la synthèse de matrice extracellulaire et l'apoptose. Mesurant l'activité TGF β chez les malades atteints d'une athérosclérose sévère, Grainger *et al.* (Cambridge, GB, et Stanford, CA, USA) avaient montré qu'elle était diminuée de cinq fois et mettaient en cause ce déficit dans la prolifération des cellules musculaires lisses de la media et leur migration dans l'intima (*m/s n° 3, vol. 11, p. 473*) [1]. Il avait été, en outre, montré que les cellules musculaires lisses en culture primaire issues de lésions de resténose vasculaire après angioplastie étaient résistantes à l'effet antiprolifératif du TGF β ; cette résistance avait été attribuée à un défaut de concentration du récepteur de type II [2].

Tout était donc prêt pour s'interroger sur la raison de ce défaut de récepteur. L'altération du récepteur du TGF β de type II la mieux connue a été décrite dans les cancers colorectaux non polyposiques (syndrome de Lynch) liés à un défaut du système de réparation des mésappariements ; on a montré, en effet, que le gène cible majeur du processus mutagène

était celui du récepteur du TGF β (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1176*). Le mécanisme de la mutation est directement lié à l'instabilité des séquences microsatellites de ce gène : la mutation est un décalage du cadre de lecture dû à une modification du nombre d'éléments répétés au niveau d'un microsatellite GT en 3' du messenger ou, le plus souvent, au niveau d'une répétition de dix résidus A en 5' [3]. La polymérase « glisse » sur cette répétition, et la délétion d'une paire de bases (bp) qui en découle introduit un codon stop 100 bp en aval.

L'étude actuelle de McCaffrey *et al.* (New York, USA) étend ce modèle à la pathogénie des lésions d'athérosclérose et de resténose après angioplastie [4]. Dans les deux cas, le caractère monoclonal de l'expansion cellulaire est connu depuis longtemps. La culture de ces cellules a permis de montrer qu'il s'agit de cellules musculaires lisses ou de myofibroblastes exprimant l'actine musculaire. Les auteurs ont surtout recherché un polymorphisme de longueur du produit de PCR, signant l'instabilité de la région répétée polyadénylique ; cette instabilité a été observée dans la plaque d'athérome et non dans le tissu environnant. Chez quelques patients, des mutations ponctuelles ont également été notées dans les séquences flanquantes du gène, présentes seulement dans les cellules vasculaires anormales et non dans le tissu environnant, ce qui indique qu'il s'agit d'une vraie mutation et non d'un polymorphisme. Il faut noter que les difficultés techniques ne sont pas minces : faible volume des pièces d'exérèse, difficultés pour affirmer une délétion quand la polymérisa-

tion en chaîne peut elle-même la produire... Peu de patients ont encore été étudiés mais il semble que la fréquence des anomalies retrouvées dans les petites pièces de tissu malade soit de l'ordre de 30 %. Il sera intéressant de rechercher aussi des lésions génétiques sur l'ensemble de la voie de transmission du signal TGF β (*m/s n° 1, vol. 13, p. 97*; *n° 10, vol. 13, p. 1197*).

L'existence de la mutation sur les cellules musculaires lisses de la plaque est-elle de mauvais pronostic ? Ce n'est pas totalement sûr car, bien que la mutation du récepteur du TGF β de type II favorise la prolifération cellulaire : (1) celle-ci a un rôle « consolidateur » sur la plaque en renforçant sa chape fibreuse qui est le principal facteur protégeant contre la rupture de la plaque et l'infarctus [5] ; (2) la prolifération des cellules musculaires lisses joue probablement un rôle mineur dans la resténose après angioplastie par ballonnet ; le mécanisme principal dans ce cas, est le remodelage constrictif de l'ensemble de la paroi artérielle [6]. Cependant, la prolifération des myofibroblastes adventitiels joue peut-être un rôle dans le remodelage constrictif en favorisant l'apparition d'une cicatrice engainante qui réduit le calibre luminal [7], voire même en participant, après migration, à la formation de l'hyperplasie intimale [8]. Il faut noter, enfin, que, dans le cas de l'angioplastie accompagnée de l'implantation d'une endoprothèse (*stent*) qui devient la technique la plus courante, le mécanisme quasi exclusif de la resténose est l'hyperplasie intimale et la prolifération des cellules musculaires lisses [9].

Par quel mécanisme une telle lésion génétique du récepteur du TGF β peut-elle survenir chez ces malades qui ne présentent, *a priori*, pas d'anomalie du système de réparation des mésappariements? Tout d'abord l'âge de survenue de la maladie athéroscléreuse est celui où les cancers sont également fréquents. Plus de 50 % des malades de plus de 65 ans resténoisent leurs artères après intervention, la fréquence de resténose étant moindre chez les malades plus jeunes. Cet effet de l'âge était jusqu'ici attribué à l'effet cumulatif des lésions vasculaires répétées; mais, dans l'hypothèse présentée ici, c'est la fidélité de la transcription génétique et l'efficacité de la réparation de l'ADN endommagé qui diminueraient avec le vieillissement. Or la plaque d'athérome est le siège d'un processus inflammatoire chronique,

avec production de cytokines, activation de récepteurs RAGE (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1262*) et formation d'espèces réactives de l'oxygène qui peuvent favoriser les lésions de l'ADN, parmi lesquelles, à l'occasion d'une perte d'efficacité des systèmes de réparation, celles qui entraînent un avantage prolifératif seront sélectionnées.

**E.B.
L.F.**

1. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, Grace AA, Schofield PM, Chauhan A. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1995; 1: 74-9.
2. McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ, Sanborn TA, Spokojny AM, Bush H. Decreased type II/type I TGF β 1 receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions: conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF β 1. *J Clin Invest* 1995; 96: 2667-75.

3. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, *et al.* Inactivation of the type II TGF β receptor in colon cancers with microsatellite instability. *Science* 1995; 268: 1336-8.
4. McCaffrey TA, Du B, Consigli S, Szabo P, Bray PJ, Hartner L, Weksler BB, Sanborn TA, Bergman G, Bush H. Genomic instability in the type II TGF β 1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 2182-8.
5. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996; 347: 305-7.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
7. Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996; 93: 340-8.
8. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655-64.
9. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.

EUROPEAN SCHOOL OF MEDICAL GENETICS - 11th COURSE

Sestri Levante, 21-27 mars 1998

Vendredi 27 mars

SYMPOSIUM MENARINI:

La technologie émergente des puces à ADN (DNA chips)