

■■■■ **Le cancer de la mouche... un modèle inattendu d'oncogenèse humaine.**

Une équipe de chercheurs de Yale vient d'identifier chez l'homme l'homologue du gène *Lats* (*large tumor suppressor*) de la drosophile [1, 2], cloné aussi par une autre équipe sous le nom de *warts*. Chez la drosophile, *lats* code pour une kinase (sérine/thréonine). La mutation *lats* est létale à l'état homozygote et l'analyse de mosaïques a montré que les cellules dépourvues de *lats* prolifèrent de façon incontrôlée et forment des tumeurs [1]. Le gène *lats* humain peut compléter la mutation de la drosophile indiquant une conservation de la fonction de la protéine entre les deux espèces. Chez l'homme, *lats1* s'exprime de façon ubiquitaire, et particulièrement dans l'ovaire. Tout l'intérêt de LATS est que, chez les mammifères, cette protéine est probablement un régulateur très important de CDC2, point de contrôle de la transition G2/M du cycle cellulaire (*m/s* 1990, n° 1, p. 8) [2]. Lors de la transition G2/M, CDC2 se lie à la partie amino-terminale de LATS (alors que le domaine carboxy-terminal porte l'activité kinase). La phosphorylation de LATS varie au cours du cycle et serait nécessaire à l'interaction avec CDC2. LATS séquestrerait CDC2, dont l'activité kinase ne s'exprime pas, l'empêchant ainsi d'interagir avec les cyclines B et A. LATS agit donc différemment des inhibiteurs de CDK (*cyclin dependent kinase*) p21^{cip} ou p27^{kip}, qui, eux, se lient au complexe cycline/CDK. En l'absence de LATS, un excès de CDC2 serait disponible, ce qui pérenniserait la prolifération cellulaire. On observe aussi une accumulation de cycline A mais pas de cycline B, suggérant que LATS règle spécifiquement le complexe CDC2/cycline A. Chez la drosophile, l'introduction d'une mutation altérant CDC2 compense l'excès de la protéine créé par l'absence de LATS et réduit la prolifération exagérée. L'invalidation de *lats* dans des souris, faite par la

même équipe, conduit à la mort lors de la naissance de 60 % des embryons *lats*^{-/-} dans un tableau hémorragique non expliqué. Chez les femelles existent des anomalies histologiques des tissus ovariens et mammaires, et un dysfonctionnement endocrinien sévère. Toutes les souris *lats*^{-/-} survivantes développent des tumeurs ovariennes et des sarcomes des tissus mous avant 3 mois [3], mais la responsabilité directe de l'absence de *lats* reste à démontrer.

[1. Xu T, *et al. Development* 1995; 121 : 1053-63.]

[2. Tao W, *et al. Nat Genet* 1999; 21 : 177-81.]

[3. St John MA, *et al. Nat Genet* 1999; 21 : 182-6.]

■■■■ **Rôle du suppresseur de tumeurs p53 dans l'athérosclérose.**

L'athérosclérose se manifeste par la formation de plaques d'athérome qui finissent par se rompre, provoquant la formation d'un thrombus occlusif dans la lumière des artères. Ces plaques sont formées d'une accumulation de cellules et de matériel fibromateux riche en cholestérol. Une étude avait montré une accumulation de p53, protéine suppresseur de tumeurs (*m/s* 1997, n° 11, p. 1339), au niveau des plaques athéromateuses dans le cas de récurrence de sténose coronarienne [1], une forme particulière d'athérosclérose rencontrée après angioplastie. Une étude parue dans *Nature Medicine* du mois de mars 1999 a étudié l'impact de p53 sur le développement de l'athérosclérose [2]. Les auteurs ont comparé la surface des plaques d'athérome induites par un régime riche en graisses chez des souris ayant subi l'invalidation des gènes codant soit pour p53 (*p53*^{-/-}), soit pour l'apolipoprotéine E (*ApoE*^{-/-}), transporteur naturel du cholestérol, soit des deux gènes à la fois. La souris *ApoE*^{-/-} développe, avec une fréquence élevée, des lésions athérosclérotiques dues à des concentrations élevées de cholestérol circulant. Ces concentra-

tions ne varient pas en fonction du statut de p53. En revanche, la surface des plaques athéromateuses au niveau de l'aorte est beaucoup plus étendue chez les animaux *ApoE*^{-/-} et *p53*^{-/-} que chez les souris *ApoE*^{-/-} *p53*^{+/+} allant jusqu'à même obstruer un tiers de la lumière aortique. Quant au mécanisme d'action de p53 dans l'induction de ces plaques, il semble impliquer un accroissement de la prolifération cellulaire, multipliée par trois à quatre dans les plaques provenant des animaux *ApoE*^{-/-}, *p53*^{-/-}. En revanche, aucun des autres rôles de p53 ne semble en cause (synthèse d'ADN, réparation d'ADN, différenciation cellulaire ou apoptose). A l'échelle moléculaire, il est tentant d'envisager que, chez les animaux *ApoE*^{-/-}, *p53*^{-/-}, la production de facteurs de croissance, normalement réprimée par p53, puisse être responsable d'une telle prolifération.

[1. Speir E, *et al. Science* 1994; 265 : 391-4.]

[2. Guevara NV, *et al. Nat Med* 1999; 5 : 335-9.]

S
E
V
E
R
E
B