

■■■ **TGFβ1 est impliqué dans une dysplasie diaphysaire.** La maladie de Camerati-Angelman, décrite dans les années 1920, puis un peu plus tard par Ribbing [1] dont on lui donne parfois le nom, est une étrange maladie génétique. Transmise en dominance, elle se caractérise par une dysplasie diaphysaire multiple progressive portant surtout sur les tibias, avec douleur, œdème et épaississement des diaphyses, mais pouvant toucher la plupart des os. Elle débute souvent vers l'âge de 10 ans et s'accompagne de fatigabilité et de faiblesse musculaire. Elle s'observe dans toutes les populations humaines. Grâce à l'étude récente de deux familles japonaises [2], le locus a pu être situé en 19q13.1. Dans cette région, le gène *TGFβ1* faisait un excellent candidat. Son implication dans la maladie de Camerati-Angelman vient d'être confirmée par la mise en évidence de mutations faux-sens dans neuf familles (sept japonaises et deux européennes) [3]. Toutes les mutations sont situées dans la région carboxy-terminale du peptide LAP (*latency-associated peptide*) qui est issu de la protéine précurseur du TGFβ1 et qui, sous forme d'homodimère, constitue avec le TGFβ1 un complexe latent inactif qui est activé par clivage protéolytique [4]. Les mutations devraient affecter la dimérisation du LAP et, par conséquent, modifier la conformation de ces complexes. Ceci démontre l'importance de cette région dans l'activation de TGFβ1 dans la matrice osseuse. Les études *in vitro* ont montré que TGFβ1 a une double action : stimulation de la synthèse osseuse et inhibition des ostéoclastes (donc limitation de la résorption osseuse). Reste à savoir si ces mutations entraînent une hyperactivité de TGFβ1, ou au contraire sa dégradation précoce. Alors que la protéine TGFβ1 a de multiples fonctions, souvent relatées dans *médecine/sciences* (*m/s* 1997, n° 1, p. 97; 1999, n° 1, p. 110, et n° 8-9, p. 1039), il est intéressant de voir qu'ici, les mutations ont des répercussions très

spécifiques sur l'ostéogénèse. La découverte des mécanismes physiopathologiques de cette maladie rare ouvre des perspectives et des espoirs de traitement, non seulement dans les hyperostoses, mais aussi dans les ostéoporoses, maladies beaucoup plus fréquentes, en particulier au cours du vieillissement.

[1. Ribbing S. *Acta Radiol* 1949; 31: 522-36.]

[2. Ghadami M, *et al.* *Am J Hum Genet* 2000; 66: 143-7.]

[3. Kinoshita A, *et al.* *Nat Genet* 2000; 26: 19-20.]

[4. Feige JJ, *et al.* *Med Sci* 1996; 12: 929-39.]

■■■ **Inhiber la superoxyde dismutase dans les tumeurs.** Le 2-méthoxyœstradiol (2-ME) est un dérivé de l'œstradiol incapable de se lier au récepteur de cette hormone. Ce composé possède néanmoins une activité biologique dans la mesure où il provoque l'apoptose de plusieurs types de cellules tumorales. Huang *et al.* [1] ont recherché les mécanismes de cette toxicité en analysant les gènes contrôlés par le 2-ME. Ils ont observé que l'un des gènes les plus induits était celui de la superoxyde dismutase dépendante du Cu et du Zn (CuZnSOD). Cette enzyme métabolise l'anion superoxyde (O₂⁻) en H₂O₂ qui peut ensuite être soit détoxifiée soit transformée en radical hydroxyl. Paradoxalement, le traitement des cellules par le 2-ME entraîne une accumulation d'anion superoxyde. Les auteurs formulent donc l'hypothèse selon laquelle l'effet principal du 2-ME serait d'inhiber l'activité de la SOD, provoquant ainsi, par une boucle d'autorégulation, une induction du gène. La liaison du 2-ME à la SOD ainsi que l'inhibition de l'enzyme ont été vérifiées *in vitro*, ce qui conforte le mécanisme proposé. Pour bien démontrer les effets délétères de l'inhibition de la SOD, des expériences utilisant des oligonucléotides antisens ont été réalisées

avec des effets similaires à ceux observés en présence de 2-ME. Les auteurs montrent aussi que l'accumulation d'anions superoxydes se fait principalement dans la mitochondrie, entraînant une souffrance de cet organe. Ces résultats font de la SOD une cible de thérapie anticancéreuse. Plus généralement, l'approche qui consiste à manipuler les enzymes du métabolisme de l'oxygène pour provoquer une mort cellulaire trouve dans ce travail une première application.

[1. Huang P, *et al.* *Nature* 2000; 407: 390-5.]

LE CYCLE CELLULAIRE,

Institut Curie,
Paris 1^{er} et 2 février 2001

Société Française de Génétique

Société de Biologie Cellulaire de France

CONTACT:

Michel Werner ou Carl Mann,

SBGM, Bâtiment 142,
CEA/Saclay,
f-91191 Gif-sur-Yvette Cedex,
France.

Télécopie: + 33 (0) 1 69 08 47 12

E-mail:

CC2001@matthieusaclay.cea.fr

WEB:

<http://persolibertysurf.fr/sfg/colloq2001.html>