

■■■ **Cellules inflammatoires et cancer: alliées ou ennemies ?** Tout processus de remodelage tissulaire, qu'il soit normal (développement embryonnaire, angiogenèse) ou pathologique (développement tumoral local ou à distance) fait intervenir des enzymes protéolytiques libérant les cellules de leurs voisines ou de la matrice extracellulaire. Les MMP (*matrix metalloproteinases*), gélatinase A (MMP-2) et B (MMP-9), stromélysine (MMP-3), matrilysine (MMP-7), sont les plus connues. Le groupe de Z. Werb à San Francisco démontre que les cellules inflammatoires (macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules mastocytaires) sont une source essentielle de MMP-9, et facilitent la dissémination et la croissance de cellules tumorales épithéliales [1]. Un modèle expérimental de carcinogénèse cutanée est utilisé chez des souris transgéniques pour HPV16 sous contrôle du promoteur de la kératine (K) 14. Toutes les souris développent successivement un état d'hyperplasie cutanée, puis de dysplasie, et 50 % un carcinome cutané franc. Lorsque cette carcinogénèse expérimentale est créée chez des souris *MMP-9^{-/-}*, l'hyperplasie cutanée s'installe avec retard, et seulement 20 % des souris développent une dysplasie et 27 % un carcinome de type histologique indifférencié et de progression explosive. L'angiogenèse associée et la prolifération des kératinocytes malins sont également ralenties. Or, dans cette étude, l'observation essentielle est que la MMP-9 est d'origine extrinsèque à la tumeur. MMP-9 n'est pas sécrétée par les kératinocytes normaux; elle n'est pas non plus détectée dans les cellules tumorales, mais uniquement dans les cellules stromales et les cellules inflammatoires d'origine médullaire accumulées autour de la tumeur. Confirmant ces données histologiques, une greffe de cellules médullaires de souris *MMP-9^{+/+}* a restauré chez les souris *HPV16-MMP9^{-/-}* une progression tumorale identique à celle qui est observée dans des souris *HPV16-MMP9^{+/+}*

prouvant ainsi que l'apport de MMP-9 par les seules cellules inflammatoires normales était suffisante. C'est un argument de poids pour faire des cellules inflammatoires une cible des thérapeutiques anticancéreuses. Peut-être un des mécanismes préventifs des inhibiteurs de COX-2 (cyclooxygénase) utilisés dans le cancer du côlon est-il de bloquer la sécrétion locale de MMP-9 ? Toute médaille ayant son revers, le risque serait, en minimisant le rôle des cellules inflammatoires, de favoriser l'émergence de cellules tumorales échappant à ce contrôle et qui, comme le montre cette étude, sont très agressives.

[1. Coussens L, *et al. Cell* 2000; 103: 481-90.]

■■■ **Le flavopiridol, un antitumoral qui bloque la réplication du VIH.** Le recrutement du facteur d'élongation de la transcription P-TEFb (*positive transcription elongation factor*) est une étape clé de l'expression du génome du VIH (*m/s* 1999, n° 10, p. 1173). Ce facteur forme en effet un complexe ternaire avec la protéine virale Tat acétylée et avec de la structure TAR (*trans activating region*) située à l'extrémité 5' de l'ARN viral [1]. Le P-TEFb est constitué d'une cycline T et d'une protéine-kinase CDK9 permettant la phosphorylation de l'ARN polymérase II. Depuis une dizaine d'années, il est établi que l'inhibition de l'activité kinase de CDK9 empêche l'activation de la transcription par Tat. Malheureusement, les inhibiteurs de CDK9 sont des inhibiteurs généraux de la transcription et donc potentiellement toxiques. Cependant, un article récent ravive les espoirs. Le flavopiridol, un inhibiteur très efficace de CDK1 et de CDK2 [2], s'avère un inhibiteur encore plus redoutable de CDK9 (IC₅₀ = 3 nM), de surcroît non compétitif de l'ATP [3]. *In vitro*, il bloque la réplication du VIH-1 avec une IC₅₀ de 10 nM. Or, des essais cliniques de phase I et phase II,

menés actuellement afin d'évaluer les propriétés antitumorales du flavopiridol, montrent que les patients tolèrent des concentrations de 200-400 nM de cette molécule. La possibilité de disposer d'un traitement qui bloque la réplication du VIH, en ciblant, non plus une protéine virale mais une protéine cellulaire, pourrait être très prometteuse, car il est improbable qu'un tel traitement favorise la sélection et la propagation de souches de virus résistantes.

[1. Kiernan RE, *et al. EMBO J* 1999; 18: 6106-18.]

[2. Borgne A, Meijer L. *Med Sci* 1999; 4: 496-503.]

[3. Chao SCH, *et al. J Biol Chem* 2000; 275: 28345-8.]

■■■ **Un polypeptide d'HIF-1 α qui bloque la croissance tumorale.** L'utilisation de peptides, de polypeptides ou même de protéines qui, en modifiant la fonction native d'une protéine endogène, inhibent ainsi une voie de synthèse ou de signalisation, pourrait constituer une approche thérapeutique nouvelle de certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer [1] et les cancers [2]. Le groupe de D.M. Livingston vient ainsi, par cette approche, de montrer l'importance de la voie de signalisation de l'hypoxie dans la progression tumorale [3]. Cette voie comprend le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*) qui contrôle l'expression de nombreux gènes activés par une baisse de la concentration tissulaire d'oxygène (hypoxie). HIF-1 est un hétérodimère composé de deux sous-unités α et β . Si les taux des ARNm d'HIF-1 α et β et de la protéine de la sous-unité β ne sont pas sensibles à la concentration tissulaire d'oxygène, la protéine HIF-1 α est en revanche rapidement dégradée par le protéasome en présence d'oxygène. En condition d'hypoxie, HIF-1 α est stabilisé et l'hétérodimère se fixe sur des séquences HRE (*hypoxia responsive element*) présentes dans les

régions promotrices des gènes sensibles à l'hypoxie comme le *vegf* (*vascular endothelial growth factor*). Cette fixation nécessite le recrutement d'un co-activateur, la protéine p300. Les auteurs montrent que la surexpression d'un polypeptide correspondant au domaine de transactivation carboxy-terminal d'HIF-1 α inhibe l'interaction entre le facteur HIF-1 α endogène et p300, et l'expression du gène rapporteur luciférase exprimé sous contrôle d'un site HRE. On observe en outre une diminution de l'expression du VEGF et une augmentation de la mort cellulaire provoquée par l'hypoxie. Enfin, l'étude de souris *nude* injectées par une lignée de cellules tumorales révèle que la croissance des tumeurs est ralentie si ces cellules sont préalablement transduites par un rétrovirus recombinant pour ce polypeptide d'HIF-1 α . Ces résultats indiquent qu'il est possible de ralentir l'évolution des processus tumoraux en utilisant un polypeptide qui bloque la voie de signalisation de l'hypoxie. Néanmoins, il reste à démontrer que ce traitement n'entraîne pas d'effets néfastes sur les cellules non tumorales et sur d'autres systèmes de transcription. En effet, ce polypeptide inhibe également l'activité transcriptionnelle d'une protéine impliquée dans la voie de signalisation de l'interféron, STAT2 (*signal transducer and activator of transcription 2*). Enfin, dans le cadre d'une application clinique, l'introduction d'un polypeptide dans une cellule nécessite une vectorisation soit par thérapie génique, soit par un système de translocation membranaire impliquant par exemple un couplage avec la protéine Tat d'HIV-1 (*HIV-1 transactivator protein*) [4].

- [1. Schenk D, *et al. Nature* 1999 ; 400 : 173-177.]
- [2. Ellerby HM, *et al. Nat Med* 1999 ; 5 : 1032-8.]
- [3. Kung AL, *et al. Nat Med* 2000 ; 6 : 1335-9.]
- [4. Schwarze SR, *et al. Science* 1999 ; 285 : 1569-72.]

■■■■ **Des vaisseaux « mosaïques » dans les tumeurs.** Seuls intervenaient jusqu'à maintenant dans le processus d'angiogenèse tumorale les cellules endothéliales et les péricytes qui stabilisent le vaisseau. Or, si l'on en croit les résultats du groupe de Jain *et al.* de la *Harvard Medical School*, il semble bien que des cellules tumorales puissent, au même titre que les cellules endothéliales, participer à la formation de la paroi vasculaire luminale, sans que la circulation dans ce vaisseau en soit altérée [1]. Dès 1960, cette observation avait été faite en microscopie électronique, et l'idée avait été mentionnée de temps à autre. Pour en avoir le cœur net et éliminer un possible artéfact technique, les auteurs ont utilisé une approche rigoureuse : des cellules de carcinome colique murin, transduites avec l'ADNc codant pour la GFP (*green fluorescent protein*) ont été injectées soit dans la séreuse du cæcum (site orthotopique) de souris immunodéficientes SCID (*severe combined immunodeficient*) soit dans le pédicule ovarien après ovariectomie (site ectopique). La contribution des cellules tumorales à la paroi vasculaire a été évaluée en immunohistochimie : les anticorps anti-CD31 (PECAM, *platelet endothelial cell adhesion molecule*) et anti-endogline (*m/s* 2000, n° 8-9, p. 968) identifient les cellules endothéliales, et la fluorescence spontanée émise par la GFP les cellules tumorales. Sur les 1 500 vaisseaux analysés, 13-15 % étaient mosaïques : à certains endroits existait une discontinuité endothéliale, comblée par des cellules tumorales directement au contact de la lumière vasculaire. La surface luminale représentée par des cellules tumorales a pu être estimée à 4 % de la surface vasculaire totale dans la tumeur. Le diamètre des vaisseaux purement endothéliaux ou mosaïques n'était pas différent, et tous étaient fonctionnels comme en témoignait la perfusion d'une lectine marquée à la rhodamine. Comment interpréter ces observations ? Il se peut que le pro-

cessus d'angiogenèse intratumoral excède les capacités de prolifération endothéliale, ou que les cellules tumorales envahissent le vaisseau, déplaçant les cellules endothéliales luminales, ou encore que ces dernières se détachent dans la lumière, exposant les cellules tumorales sous-jacentes, réalisant ainsi un processus d'« intravasation » dont l'importance est reconnue (10⁶ cellules par gramme de tumeur sont libérées par jour). Les cellules tumorales ainsi directement exposées au flux sanguin seront les cibles immédiates des drogues cytotoxiques, et leur apoptose pourrait contribuer, par l'obstruction vasculaire qu'elle entraîne, à l'anoxie de la tumeur et à sa nécrose.

- [1. Chang YS, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 14608-13.]

PRIX ROBERVAL 2000

Le prix Roberval Grand Public 2000 a été attribué au livre de Bertrand Jordan « Les Imposteurs de la Génétique » paru aux Éditions du Seuil (collection Science ouverte). Ce prix a été fondé par l'Université de Technologie de Compiègne et le Conseil Général de l'Oise, il est destiné à un ouvrage accessible à un large public et favorisant la réflexion sur la technologie dans ses rapports avec la science, la culture et la société. Il récompense ainsi un livre à la fois pédagogique (sur les approches et les résultats de la Génétique médicale) et critique (sur les déviations auxquelles ces avancées donnent lieu de la part des politiques, des médias et parfois des chercheurs eux-mêmes).