

laire et que son niveau est diminué dans les cancers du sein, indique que cette protéine peut être considérée comme un nouveau suppresseur de tumeur, ce qui justifie l'évaluation de son intérêt clinique.

1. Joubert-Caron R, Caron M. Protéome et analyse protéomique: de nouveaux concepts pour de nouveaux champs d'applications biomédicales. *Med Sci* 1999; 15: 701-5.
2. Vercoutter-Edouart AS, Lemoine J, et al. Proteomic analysis reveals that 14-3-3 sigma is down-regulated in human breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61:76-80.
3. Ferguson AT, Evron E, Umbricht CB, et al. High frequency of hypermethylation at the 14-3-3 sigma locus leads to gene silencing in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6049-54.
4. Aitken A. 14-3-3 and its possible role in co-ordinating multiple signalling pathways. *Trends Cell Biology* 1996; 6: 341-7.
5. Prasad GL, Valverius EM, McDuffie E, Cooper HL. Complementary DNA cloning of a novel epi-

- thelial cell marker protein, HME1, that may be down-regulated in neoplastic mammary cells. *Cell Growth Differ* 1992; 3: 507-13.
6. Leffers H, Madsen P, Rasmussen HH, et al. Molecular cloning and expression of the transformation sensitive epithelial marker stratifin. *J Mol Biol* 1993; 231: 982-98.
 7. Ostergaard M, Rasmussen HH, Nielsen HV, et al. Proteome profiling of bladder squamous cell carcinomas: identification of markers that define their degree of differentiation. *Cancer Res* 1997; 57: 4111-7.
 8. Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, et al. Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3 sigma gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 5298-302.
 9. Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, et al. 14-3-3 sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11.
 10. Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3 sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-20.
 11. Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-12.

Hubert Hondermarck
Anne-Sophie Vercoutter-Edouart

UPRES-EA 1033, Université des sciences et technologies de Lille, 59655 Villeneuve-d'Ascq, France.

Jérôme Lemoine

UMR-8576 de l'Université des sciences et technologies de Lille, 59655 Villeneuve-d'Ascq, France.

Jean-Philippe Peyrat

Laboratoire d'oncologie moléculaire humaine, Centre de lutte contre le cancer Oscar-Lambret de Lille, 59020 Lille Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■ **Quand le protéasome est débordé par les tâches.** Un défaut de l'activité du protéasome est depuis quelque temps fortement soupçonné de jouer un rôle majeur dans la mort neuronale induite par l'expression de gènes mutés, codant pour des protéines mal conformées du fait de l'extension d'une chaîne de polyglutamines (voir [1] et *m/s* 2001, n°1, p.125). Ron Kopito et ses collaborateurs (Stanford University, CA, États-Unis) apportent un argument important à l'appui de cette hypothèse en démontrant la capacité de telles protéines à bloquer l'activité du protéasome de façon durable [2]. Ces auteurs ont tout d'abord créé un marqueur vital de l'activité du protéasome en introduisant dans les cellules une construction associant un signal déclenchant l'ubiquitinylation, et donc la dégradation par le protéasome, et la protéine fluorescente

GFP (GFP^u). La GFP^u est normalement dégradée en moins de 30 minutes dans les cellules, mais le blocage du protéasome (par la lactacystine) permet son maintien d'une façon dépendante de la dose, ce qui fait de la fluorescence GFP un marqueur inversement proportionnel à l'activité du protéasome. Armés de ce fluorochrome conditionnel, les auteurs ont transfecté les cellules avec des constructions codant pour des protéines anormales, le mutant $\Delta F508$ de *CFTR* (*cystic fibrosis membrane conductance regulator*), ou une *huntingtine* mutée contenant 103 répétitions CAG. Dans les deux cas, l'expression des gènes mutés a conduit à des accumulations de protéines agrégées, et à la diminution nette de l'activité du protéasome, illustrée par le maintien d'une forte fluorescence GFP. Les auteurs privilégient, sans pouvoir la démontrer toutefois,

l'hypothèse d'une séquestration du protéasome, incapable de dégrader les protéines mutées mais, en même temps, incapable d'arrêter de le tenter pour s'occuper de ses autres substrats et les laissant donc s'accumuler. Quel que soit le mécanisme précis, ces résultats confortent clairement l'idée que, plutôt que de ne rechercher qu'une intervention directe des protéines mutées dans les voies de mort cellulaires [3], il faut aussi s'intéresser de façon plus générale au dysfonctionnement qu'elles peuvent induire indirectement. Cela, toutefois, ne facilitera sans doute pas la recherche de voies thérapeutiques.

- [1. Fernandez-Funez P, et al. *Nature* 2000; 408: 101-6.]
- [2. Bence NF, et al. *Science* 2001; 292: 1552-5.]
- [3. Brouillet E, et al. *Med Sci* 2000; 16: 57-63.]