

■■■■ **Activation somatique de *ras*, un précieux modèle animal de progression tumorale.** Aucun des modèles murins actuels de progression tumorale ne reproduit fidèlement les étapes successives conduisant à l'écllosion d'un cancer cliniquement décelable. Un des biais les plus importants des techniques classiques (transgénèse) d'insertion d'un oncogène muté, est que l'expression de l'oncogène est non seulement d'emblée multi-cellulaire, mais aussi que son produit est présent en quantités importantes. Or chez l'homme, la mutation initiale qui déclenche le dysfonctionnement cellulaire à l'origine de la formation d'une tumeur ne touche initialement qu'une seule cellule, la plupart du temps heureusement rapidement éliminée par les voisines averties du danger. Afin de reproduire une cinétique oncogénique la moins artificielle possible, une équipe de Boston décrit dans un article de *Nature* [1] une stratégie très astucieuse: la première étape consiste en une insertion ciblée d'un oncogène (ici *K-ras** muté) dans le gène *K-ras* normal de cellules ES, comme lors de la première étape d'une recombinaison homologue classique. Ceci aboutit ici à la production de 4 allèles différents contenant un gène *K-ras**. Des animaux F1 chimères sont ensuite produits à partir des lignées dérivées de ces cellules ES: chez ces animaux, seules des cellules isolées portent un allèle *K-ras** actif, et cet allèle est latent, jusqu'à ce que l'excision de la cassette *neo* ne l'active lors d'un événement de recombinaison aléatoire survenant *in vivo*, soit intrachromosomique, soit lors d'échanges entre chromatides. La survie de ces animaux est évaluée, ainsi que leur propension à développer une tumeur. La différence entre animaux sauvages et porteurs d'un oncogène latent est flagrante: toutes les souris ayant un gène activé *K-ras** ont une survie diminuée par rapport aux souris sauvages (200/300 jours *versus* > 800), et 100% des animaux développent une tumeur du poumon, dont les premiers stigmates apparaissent dès la première semaine de vie.

Toutes les étapes conduisant à un cancer du poumon avéré sont présentes, de l'hyperplasie au carcinome agressif. Des lymphomes thymiques et des papillomes cutanés ont aussi été observés, mais ni tumeurs du pancréas, ni tumeurs coliques franches (les cryptes intestinales n'étaient pas intactes cependant) alors que, chez l'homme ces tumeurs sont associées à des mutations de *K-ras*. RT-PCR et immunohistologie confirment l'expression, dans les tumeurs, des transcrits et de la protéine *K-ras**, parfois amplifiée. Le croisement des souris *K-ras** à des souris *p53^{-/-}* ne fait qu'accélérer et amplifier le processus malin. La fréquence inattendue des tumeurs du poumon dans ce modèle n'est pas claire: fréquence accrue de recombinaisons dans ce tissu, ou sensibilité accrue des cellules à l'action de *K-ras**? Toujours est-il que ce modèle va devenir un outil essentiel de l'analyse de nouvelles approches thérapeutiques, et on pense immédiatement à son utilisation pour tester l'efficacité des inhibiteurs de la voie de *ras*, dont les farnésyl-transférases, stratégies particulièrement en vogue actuellement.

[1. Johnson L, *et al. Nature* 2001; 410: 1111-5.]

■■■■ **Les idées dansent sur la chorée.** Les lecteurs de *médecine/sciences* suivent depuis quelques temps maintenant la saga de la recherche sur la maladie de Huntington. Les travaux foisonnent qui visent à comprendre les mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires. Le dernier en date [1], publié ce mois-ci par l'équipe d'Elena Cattaneo (Département de pharmacologie, Université de Milan, Italie), jette un pavé dans la mare, et un gros ! Les hypothèses qui sous-tendaient le travail jusqu'à présent étaient en effet fondées sur l'idée d'un « gain-de-fonction », la huntingtine mutée provoquant (directement ou indirectement) des désordres dans le métabolisme cellulaire (*voir par exemple page ??? de ce numéro*). Elena Cattaneo et son

équipe prennent ces travaux à contre-pied, en avançant des arguments à l'appui d'une « perte-de-fonction » de la protéine native cette fois. Ces auteurs démontrent en effet, et c'est d'ailleurs la première fois qu'une fonction est attribuée à la huntingtine, que cette protéine contrôle l'expression du gène qui code pour le BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), un facteur neurotrophique de la famille des neurotrophines. La surexpression de la huntingtine native provoque l'accroissement de la synthèse du BDNF par les neurones du cortex cérébral dont les axones se projettent dans le striatum (cible de la maladie de Huntington) et peuvent y libérer le BDNF [2], alors que celle de la protéine mutée a l'effet inverse. Les résultats obtenus chez des souris transgéniques exprimant la huntingtine humaine, mutée ou non, et ceux de l'étude du cerveau d'un patient décédé vont exactement dans le même sens *in vivo*. Or, le BDNF est nécessaire à la maturation et à la différenciation des neurones du striatum, et son apport exogène protège des cellules dans lesquelles s'exprime la huntingtine mutée [3]. Une diminution importante de sa concentration intrastriatale chez l'adulte pourrait ainsi avoir des effets délétères, au moins au long cours. Le déficit en huntingtine native serait donc, en lui-même, susceptible de provoquer l'atteinte neuronale... comme la présence de la huntingtine mutée semblait l'être dans les schémas précédents. A moins que, finalement, les deux types d'effets ne s'additionnent, la perte de fonction de la huntingtine native diminuant un apport protecteur à des neurones par ailleurs affectés par le gain de fonction lié à la protéine mutée. Feuilleton à suivre dans les mêmes colonnes, probablement dès les prochains numéros !

[1. Zuccato C, *et al. Science online*, 14 juin 2001.]

[2. Kohara K, *et al. Science* 2001; 291: 2419-23.]

[3. Saudou F, *et al. Cell* 1998; 95: 55-66.]