

12. Fizzotti M, Cimino G, Pisegne S, Alimena G, Quartarone C, Mandelli F, Pelicci P, Lo Coco F. Detection of homozygous deletions of the *cyclin-dependent kinase 4 inhibitor (p16)* gene in acute lymphoblastic leukemia and association with adverse prognostic features. *Blood* 1995; 85: 2685-90.
13. Rasool O, Heyman M, Borgonovo Brandter L, Liu Y, Grandaer D, Soderhall S, Einhorn S. *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4}* gene inactivation in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 85: 3431-6.
14. Takeuchi S, Bartram K, Seriu T, Miller C, Tobler A, Janssen J, Reiter A, Ludwig W, Zimmermann M, Schwaller J, Lee E, Miyoshi I, Koeffler H. Analysis of a family of cyclin-dependent kinase inhibitors: *p15/MTS2/INK4B*, *p16/MTS1/INK4A*, and *p18* genes in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 1995; 86: 755-60.
15. Delmer A, Tang R, Denamaud-beaufort C, Paterlini P, Brechot C, Zittoun R. Alterations of *cyclin-dependent kinase 4 inhibitor (p16^{INK4A}/MTS1)* gene structure and expression in acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1240-5.
16. Ohnishi H, Kawamura M, Ida K, Sheng X, Hanada R, Nobori T, Yamamori S, Hayashi Y. Homozygous deletions of *p16/MTS1* gene are frequent but mutations are infrequent in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86: 1269-75.
17. Cayuela J, Madani A, Sanhes L, Stern M, Sigaux F. *Multiple tumor suppressor gene 1* inactivation is the most frequent genetic alteration in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996 (sous presse).
18. Hannon GJ, Beach D. *p15^{INK4B}* is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature* 1994; 371: 257-61.
19. Darbon J, Fesquet D, Cavadore J. De nouveaux régulateurs du cycle cellulaire: les protéines modulatrices des complexes Cdk-cyclines. *médecine/sciences* 1995; 11: 349-56.
20. Stone S, Jiang P, Dayananth P, Tavtigian S, Katcher H, Parry D, Peters G, Kamb A. Complex structure and regulation of the *p16(MTS1)* locus. *Cancer Res* 1995; 55: 2988-94.
21. Mao L, Merlo A, Bedgi G, Shapiro G, Edwards C, Rollins B, Sidransky D. A novel *p16^{INK4A}* transcript. *Cancer Res* 1995; 55: 2995-7.
22. Duro D, Bernard O, Della Valle V, Berger R, Larsen C. A new type of *p16^{INK4A}/MTS1* gene transcript expressed in B-cell malignancies. *Oncogene* 1995; 11: 21-9.
23. Quelle D, Zindy F, Ashmun R, Sherr C. Alternative reading frames of the *INK4a (MTS1, CDKN2)* tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. *Cell* 1995; 83: 993-1000.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Les protéines **P16^{INK4a}** et **P19^{ARF}**, dont les structures sont complètement différentes, sont codées par le même gène **INK4α (MTS1/CDKN2)** et sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire. Le gène **INK4a** (pour *inhibitor of CDK4*), encore appelé **MTS1** ou **CDKN2**, fait partie d'un groupe de gènes codant pour des inhibiteurs de l'activité kinase de CDK4-cycline D comprenant **p15**, **p16** et **p18**. Il est localisé sur le chromosome 9 en p21-22 et est lié au gène **INK4b** codant pour la protéine **P15^{INK4b}**. La non-expression de **P16^{INK4a}** normale (par délétion et/ou par mutation de façon homozygote) est fréquemment observée dans des cancers humains, ce qui permet de suggérer que **P16^{INK4a}** agit comme un suppresseur de tumeur. L'action majeure de **P16^{INK4a}** serait d'inhiber la phosphorylation de Rb, le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, par la kinase **CDK4**. Cette inhibition de phosphorylation de Rb empêcherait la cellule de sortir de G1 et d'entrer en phase S. On avait montré que le gène **INK4a** comprenait trois exons (E1-E2-E3) codant pour la protéine **P16^{INK4a}**. Ce messageur a un cadre ouvert de lecture débutant dans E1, se poursuivant dans E2, le troisième exon ayant une petite région codante. Les publications du groupe de Christian Larsen [1], puis celles de Steven Stone et de Li Mao [2, 3] avaient décrit l'existence d'un messageur différent de celui de P16. En effet, ils avaient montré

l'existence d'un premier exon alternatif **E1β**, situé en 5' de **E1α**, entraînant la formation d'un messageur **E1β-E2-E3**. La particularité de ce nouveau messageur était d'avoir un cadre de lecture différent de celui du messageur **E1α-E2-E3**, dû à l'utilisation d'un codon de début de production AUG situé dans **E1β** et se terminant dans **E2**. Les protéines synthétisées devaient donc, bien que dérivant du même gène, être complètement différentes. Le groupe de Charles Sherr [4] vient de caractériser la nouvelle protéine, **P19^{ARF}** pour *alternative reading frame*. Le messageur **E1β-E2-E3**, exprimé notamment dans le colon, le cerveau, le cœur, la rate, le rein, code pour une protéine de 19 kDa. Le rôle essentiel de **P19^{ARF}** semble être d'arrêter la progression du cycle cellulaire aux points de transition G1/S et G2/M, **P19^{ARF}** agissant donc en inhibant la kinase **CDK4**, mais sans interaction directe avec elle. La plupart des mutations ponctuelles du gène **INK4a** modifient tout à la fois **P19^{ARF}** et **P16^{INK4a}**. De plus, de nombreuses mutations de **INK4a** provoquent un décalage du cadre de lecture, ce qui entraîne des anomalies de **P16^{INK4a}** et de **P19^{ARF}**.


[1. D Duro D, et al. *Oncogene* 1995; 11: 21-9.]
 [2. Stone S, et al. *Cancer Res* 1995; 55: 2988-94.]
 [3. Mao L, et al. *Cancer Res* 1995; 55: 2995-7.]
 [4. Quelle D, et al. *Cell* 1995; 83: 993-1000.]

m/s ANNIVERSAIRE EN VIDÉO-CASSETTES

Les conférences de la journée du 10^e anniversaire de *médecine/sciences* du 16 mars 1995 sont disponibles sur vidéo-cassettes auprès de :

ASSOCIATION DIFFUSION DES CONNAISSANCES
 2, avenue Léon-Bernard,
 35043 Rennes Cedex, France.

1995 VIENT DE PARAÎTRE



ONTOGÉNIE DE L'HÉMATOPOÏÈSE APLASIE MÉDULLAIRE

ÉLIANE GLUCKMAN • LAURE COULOMBEL

Septembre 1995
 408 pages, broché
 ISBN : 2-7420-0103-4
Prix : 400 FF

Éditions John Libbey Eurotext :
 127, avenue de la République
 92120 Montrouge - France
 Tél. : 33 (1) 46 73 06 60
 Fax : 33 (1) 40 84 09 99

Collection Colloques
 Co-édition Inserm
 John Libbey Eurotext

Une approche multidisciplinaire sur l'hématopoïèse fœtale et néonatale

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Mutations de la protéine p16^{INK4}, mélanomes et cancers du pancréas.** La protéine p16^{INK4} empêche la progression du cycle cellulaire au-delà de la transition G1/S par son action indirecte sur la phosphorylation du produit de *Rb* (*m/s* n° 6-7, vol. 10, p. 744, n° 9, vol. 11, p. 1346) [1]. Son inactivation, le plus souvent du fait de la délétion du gène, mais aussi de mutations dans le gène ou ses séquences régulatrices, est très souvent observée dans les cancers humains [2]. Le gène *p16^{INK4}* est localisé sur le chromosome 9p21, une région qui a été impliquée dans les mélanomes familiaux. Cela suggérerait que *p16^{INK4}* était un gène suppresseur de tumeur, en particulier de mélanome. Est-il impliqué de la même manière dans d'autres tumeurs? Les résultats d'une étude sur la susceptibilité aux cancers portant sur dix-neuf familles avec mélanome familial ont été publiés très récemment dans le *New England Journal of Medicine* [3]. Parmi ces dix-neuf familles, dix avaient des mutations germinales de *p16* qui ségrégeaient avec les mélanomes (groupe I). Ces mutations inactivaient complètement la protéine comme l'indiquait le test *in vitro* d'inhibition de la kinase Cdk4. En revanche, dans les neuf autres familles (groupe II) l'activité fonctionnelle de *p16* était normale, soit que *p16* n'ait pas de mutation (cinq familles), soit qu'une mutation faux sens détectée n'ait pas de retentissement fonctionnel (quatre familles). Les membres de ces deux groupes de familles ont été suivis pendant 6 à 18 ans. Le groupe I comportait 56 individus atteints de mélanomes, le groupe II en comptait 40. Les mélanomes dans l'ensemble des familles étaient cliniquement très voisins, survenant en moyenne 18 ans plus tôt que dans la population générale. L'absence de fonction de *p16* entraîne-t-elle l'apparition d'autres cancers? Pour répondre à cette question, une étude statistique a été conduite, prenant en compte les divers types de cancers attendus dans cette population (fondée sur le programme SEER, *surveillance, epidemio-*

logy and end results). Le risque de développer un cancer du pancréas est multiplié par 22 chez les sujets sans *p16* fonctionnelle; il faut noter que les cancers du pancréas sont survenus dans quatre familles du groupe I chez lesquelles, en outre, les anomalies génétiques de *p16* étaient différentes; aucune susceptibilité pour un autre type de cancer n'a été trouvée. En revanche, aucun des malades du groupe II n'a présenté de cancer du pancréas ni d'autre localisation dans une proportion différente de celle du groupe témoin. En dehors des rares familles prédisposées aux cancers par anomalie germinale de la protéine p53 (syndrome de Li Fraumeni) (*m/s* n° 10, vol. 6, p. 1006), les familles prédisposées aux mélanomes n'ont pas d'autre susceptibilité au cancer, à l'exception du cancer du pancréas dans le cas de mutation inactivante de *p16*. Les anomalies de *p16* avaient, d'ailleurs, déjà été détectées dans des adénocarcinomes pancréatiques, avec mutations somatiques et délétions homozygotes dans la tumeur [4]; de même, a récemment été décrite une mutation de Cdk4, la cible de *p16*, dans une lignée cellulaire de mélanome [5]. En accord avec cette étude d'épidémiologie moléculaire Whelan *et al.* décrivent, par ailleurs, une famille chez laquelle on retrouve combinés des mélanomes et des cancers du pancréas d'un type particulier (cancer à cellules squameuses), ségrégeant avec une mutation inactivatrice de *p16*. Chez un malade de cette famille le mélanome était associé à un cancer à cellules squameuses de la langue [6].

- [1. Thomas G. *médecine/sciences* 1995 ; 11: 336-48.]
- [2. Kamb A, *et al. Science* 1994; 264: 236-40.]
- [3. Golstein AM, *et al. N Engl J Med* 1995; 333: 970-4.]
- [4. Caldas C, *et al. Nature Genet* 1994; 8: 27-32. Erratum: *Nature Genet* 1994; 8: 410.]
- [5. Wölfel T, *et al. Science* 1995; 269: 1281-4.]
- [6. Whelan AJ, *et al. N Engl J Med* 1995; 333: 975-7.]

ESIL
École Supérieure
d'Ingénierie
de Luminy

Département Génie Biologique et
Microbiologie Appliquée, ESGBMA



XVI^{es} Journées Méditerranéennes des Glucides L'Isle-sur-la-Sorgue 20-24 mai 1996

- Le Groupe Français des Glucides (GFG) tiendra ses XVI^{es} Journées en accueillant ses membres et ses collègues espagnols, portugais et italiens en un Colloque Méditerranéen destiné à promouvoir les multiples aspects de la Glycobiologie. Suivant une tradition bien établie, cette réunion scientifique a pour but de réunir Chimistes, Biochimistes et Industriels travaillant dans les domaines des Glucides tels que par exemple, la synthèse organique d'oligosaccharides, l'étude et l'utilisation des polysaccharides ou des glycoconjugués d'intérêt industriel et pharmaceutique.
- A l'occasion des Journées, seront distingués les lauréats de la Fondation Bernard Fournet et du Prix du Groupe Français des Glucides qui bénéficie du soutien de la Fondation Benjamin Delessert (Industries Sucrières).

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

- Bio-ingénierie des Glucides
- Synthèse d'oligosaccharides et relations structure-fonction
- Analyses structurales
- Glycoprotéines recombinantes
- Glycosyltransférases
- Glycannes et reconnaissance cellulaire
- Ciblage à l'aide d'oligosaccharides
- Des démonstrations de produits et matériels nécessaires aux Glycotechnologies sont prévues.

ORGANISATEURS

Pr. Catherine RONIN (Marseille)
Pr. André PAVIA (Montpellier)
Dr Serge PEREZ (Nantes)
ESIL-GBMA (Dir. Pr. Jean-Pierre BELAICH)

DATE LIMITE D'INSCRIPTION : 31 MARS 1996

Renseignements et bulletins
de préinscription
peuvent être obtenus auprès de

Pr. Catherine Ronin
Centre de Biotechnologies
ESIL-GBMA Case 925
Faculté des Sciences de Luminy
13288 Marseille Cedex 9
FRANCE
Fax : 33.91.82.86.21