

■■■■ **Attention : une cycline peut en dégrader une autre !** Chacune des phases du cycle cellulaire eucaryote est mise en route par l'action d'enzymes de la famille des sérine/thréonine kinases, les Cdk (*cyclin dependent kinases*). Ces kinases, pour être actives, doivent se complexer à des sous-unités activatrices très instables: les cyclines. Il existe des cyclines dédiées à chacune des phases du cycle: on répertorie ainsi des cyclines de phase G1, des cyclines de phase S et enfin des cyclines mitotiques (ou cyclines de phase G2). La synthèse de base de ces cyclines est généralement très basse, sauf lorsque vient leur tour d'activer les Cdk. A ce moment, la synthèse des cyclines d'une classe donnée s'amplifie pour activer la kinase qui met en route la phase suivante. Après avoir initialisé cette transition, les cyclines vont disparaître, sous l'effet de systèmes de protéolyse très actifs et sélectifs, pour laisser la place à celles de la classe suivante. La séquence des différentes phases du cycle est donc rythmée par des mécanismes qui assurent l'apparition puis la disparition de chacune des classes de cyclines. Une équipe du CEA/Saclay vient de mettre en évidence un de ces mécanismes chez la levure, *Saccharomyces cerevisiae* [1]. La demi-vie des cyclines G1 a été déterminée grâce à la méthode classique du type *pulse-chase* (marquage bref suivi d'une chasse). En bref, les cyclines G1 sont radiomarquées par un *pulse* constitué d'un mélange de ³⁵S méthionine/cystéine. L'incorporation de ces acides aminés radioactifs est ensuite interrompue brutalement par l'ajout d'un excès d'un mélange de méthionine/cystéine froide (la *chase*). Seules les cyclines G1 synthétisées pendant la période de *pulse* seront donc marquées au ³⁵S. La disparition des cyclines G1 radioactives est suivie par immunoprécipitation, électrophorèse sur gel SDS-polyacrylamide et autoradiographie. C'est ainsi que l'on s'est aperçu que les cyclines G1, après leur activation, n'étaient plus dégra-

dées dans une cellule mutante dépourvue de toutes les cyclines mitotiques, indiquant par là que la voie de la protéolyse des cyclines G1 est activée par cette classe de cyclines. Ce résultat permet de comprendre pourquoi la disparition des cyclines G1 et l'apparition des cyclines mitotiques sont concomitantes. Comme pour la plupart des protéines régulatrices à demi-vie courte, on pense que les cyclines G1 sont protéolysées par une voie dépendante de l'ubiquitine. En effet, dans une telle voie les protéines instables sont modifiées par ubiquitinylation, c'est-à-dire par addition de chaînes de polymères d'ubiquitine. L'ubiquitinylation des protéines dirige ensuite ces dernières vers une voie de dégradation par le protéasome 26S [2]. Les réactions d'addition des chaînes d'ubiquitine sont catalysées par les enzymes de la famille des Ubc (pour *ubiquitin conjugating enzyme*). Or, dans le cas précis, chez la levure, deux Ubc, Cdc34 et Ubc9, sont impliquées dans la dégradation des cyclines G1. On savait déjà qu'Ubc9 intervenait dans la dégradation des cyclines mitotiques et des cyclines de phase S. Si on parvient à établir qu'Ubc9 est bien l'un des acteurs responsable de la dégradation des cyclines G1, on pourra envisager l'existence d'un mécanisme de dégradation commun pour toutes les cyclines.

[1. Blondel M, Mann C. *Nature* 1996; 384: 279-82.]

[2. Carillo S, et al. *Med Sci* 1995; 11 : 723-34.]

■■■■ **TNF, le bien nommé... si NF-κB est inhibé.** Le TNF (*tumor necrosis factor*) est un inducteur tant de la réponse inflammatoire et de la prolifération cellulaire que de la destruction des cellules par un processus identifié aujourd'hui à l'apoptose (*m/s n° 4, vol. 12, p. 541*). Cette double potentialité vient de ce que le TNF a deux cibles privilégiées: le facteur de transcription NF-κB et les

protéases pro-apoptotiques de la famille ICE [1]. Rappelons que le TNF a deux récepteurs, de type 1 et de type 2. Le récepteur de type 1 (TNFR-1) recrute l'adaptateur TRADD (*TNFR-1-associated death domain protein*) qui, lui-même, se lie à toute une série de molécules de transmission du signal pour aboutir à l'activation, soit de l'apoptose, soit du facteur NF-κB (*m/s n° 4, vol. 12, p. 541*) [1]. Plusieurs équipes démontrent aujourd'hui que c'est l'activation de NF-κB qui contrôle négativement l'apoptose induite par TNF. En effet, des souris transgéniques déficientes pour la sous-unité p65 de NF-κB meurent avant la naissance, probablement par destruction hépatique massive [2]. Les différentes cellules de ces embryons, mises en culture, répondent au TNFα par une apoptose qui épargne des cellules normales [3]. Dans des cellules en culture, ce même phénomène d'apoptose déclenché par le TNF peut être reproduit par transfection d'un vecteur d'expression commandant la synthèse d'une molécule I-κB fixée de manière constitutive à NF-κB, et l'empêchant donc d'atteindre le noyau après stimulation [4, 5]. Ce même inhibiteur irréversible I-κB sensibilise les cellules à l'effet apoptotique des radiations ionisantes et de médicaments anticancéreux [6]. Par conséquent, dans des conditions où l'activation de NF-κB est impossible, le TNF mérite bien son nom de *tumor necrosis factor*: il détruit les cellules en agissant comme un facteur pro-apoptotique.

[1. Gueydan C, Coessens E. *Med Sci* 1997; 13: 83-8.]

[2. Beg AA, et al. *Nature* 1995; 376: 167-71.]

[3. Beg AA, Baltimore D. *Science* 1996; 274: 782-4.]

[4. Israël A. *Med Sci* 1995; 11: 1017-20.]

[5. Van Antwerp DJ, et al. *Science* 1996; 274: 787-9.]

[6. Wang CY, et al. *Science* 1996; 274: 784-7.]

■■■■ **Le pouvoir antileucémogène des voies activées par l'interféron.**

Les interférons peuvent être rangés en deux types, le type I et le type II. Les interférons- α et β , de type I, agissent par l'intermédiaire des facteurs de transcription de la famille IRF (*interferon regulatory factor*) qui comprend une demi-douzaine de membres (IRF-1, IRF-2, IRF-3, ISGF3 γ ... et ICSBP). Ce dernier facteur (*interferon consensus sequence binding protein*) est spécifique des cellules du système immunitaire dans lesquelles il est stimulé sous l'action de l'interféron- γ de type II. L'interféron- γ agit par l'intermédiaire des Janus kinases (Jak) et des facteurs de transcription STAT, également mis en jeu, parallèlement au facteur IRF, par les interférons de type I [1]. Le facteur ICSBP semble jouer plutôt un rôle de contrôle négatif. Des souris, dont les deux allèles codant pour ce facteur ont été invalidés par recombinaison homologue, ont un phénotype caractérisé par deux anomalies principales : un déficit immunitaire avec hypersensibilité aux infections virales et insuffisance de production d'interféron- γ et un syndrome myéloprolifératif ressemblant à la leucémie myéloïde chronique humaine. Cette ressemblance va même jusqu'au phénomène de l'acutisation, c'est-à-dire de l'apparition d'un clone de blastes leucémiques remplaçant les cellules plus mûres [2]. Ce phénotype est probablement relié à l'effet antileucémique reconnu de l'interféron- α , capable d'entraîner une rémission complète chez trois malades atteints de leucémie myéloïde chronique non acutisée sur quatre. Les mécanismes de l'effet leucémogène du déficit en facteur ICSBP ne sont cependant pas bien compris ; notamment, il n'existe pas d'anomalie détectée de la production de cytokines actives sur la myélogenèse.

[1. Kahn A. *Med Sci* 1994 ; 10 : 202-5.]

[2. Holtschke T, et al. *Cell* 1996 ; 87 : 307-17.]

■■■■ **La thérapeutique guidée par la génétique.**

Les progrès de la thérapeutique des cancers viennent en partie de la mise en application de protocoles standardisés qui s'appuient sur la définition d'un « stade ». Cette définition peut aujourd'hui être modifiée par la prise en compte de facteurs génétiques. Le dernier exemple en est le maintien ou la disparition du gène suppresseur de tumeur DCC (*deleted in colon cancer*) dans les cancers colorectaux [1]. Une étude rétrospective a été menée à Boston portant sur 132 échantillons de carcinomes rectocoliques réséqués chirurgicalement et classés selon Duke en stades II et III. La délétion du gène DCC qui survient dans 50 % de ces cancers, indépendamment du stade clinique, transforme le pronostic des cancers de stade II en celui des cancers de stade III. A l'inverse, la conservation du gène DCC est d'un bon pronostic : 94 % de survie à 5 ans pour les stades II et 59 % pour les stades III. Il semble donc légitime de faire bénéficier tous les malades présentant une délétion du gène DCC du traitement adjuvant qui était réservé, jusqu'à présent, aux malades avec une tumeur au stade III.

[1. Shibata D, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1727-32.]

■■■■ **Cancer du côlon, anomalies de la réparation et mutations.**

Les formes familiales non polyposiques du cancer du côlon ainsi qu'un certain pourcentage des cancers sporadiques de ce même organe sont caractérisées par des anomalies de la réparation de l'ADN aboutissant à une instabilité des microsatellites, le plus souvent en rapport avec des mutations de gènes codant pour des enzymes des systèmes de réparation des mésappariements de nucléotides [1]. Dans presque tous les cas,

le gène codant pour le récepteur de type II du TGF β est muté dans les tumeurs coliques de ce type du fait de l'instabilité d'un microsatellite interne (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1176*). Le récepteur du facteur de croissance IGF-II pourrait, lui aussi, être une cible importante de ces phénomènes d'instabilité. En effet, ce récepteur a plutôt un rôle antiprolifératif, puisqu'il entre en compétition avec le récepteur de l'IGF-I par lequel passent les effets prolifératifs de IGF-II [2]. De plus, le récepteur de l'IGF-II est capable de lier le complexe latent du TGF β 1, ce qui contribue à son activation biologique [3]. Enfin, le gène *IGFIR* comporte plusieurs microsatellites dans sa séquence codante. Une équipe internationale rapporte dans une lettre à *Nature Genetics* la recherche de mutations du gène *IGFIR* dans un total de 92 cancers gastro-intestinaux avec instabilité des microsatellites [4]. Dans 13 % de ces cas, une mutation fut retrouvée au niveau de ce gène alors qu'elle n'était jamais présente dans des cancers sans instabilité des microsatellites. Le plus souvent, les tumeurs avec anomalies de réparation comportent, soit une mutation du gène *TGF β RII* (dans 90 % des cas), soit du gène *IGFIR*. Il existe bien une sélection pour la mutation de l'un ou l'autre de ces gènes car un gène d'histone contenant également un microsatellite n'a jamais été trouvé modifié [3]. En conclusion, les erreurs de la réparation des mésappariements de nucléotides sont probablement oncogéniques parce qu'elles provoquent l'inactivation de molécules à action antiproliférative tels que les récepteurs du TGF β et de l'IGF-II.

[1. Thomas G. *Med Sci* 1995 ; 11 : 336-48.]

[2. Joshi R, Jami J. *Med Sci* 1996 ; 12 : 620-3.]

[3. Kornfeld S. *Annu Rev Biochem* 1992 ; 61 : 307-30.]

[4. Souza RF, et al. *Nature Genet* 1996 ; 14 : 255-7.]