



Ces résultats constituent une première illustration du rôle des facteurs moléculaires dans la réponse des tumeurs solides aux traitements. Reste maintenant à comprendre pourquoi 50 % des tumeurs mutées *TP53* demeurent résistantes au traitement. ♦

Exquisite sensitivity of TP53 mutant breast cancers to dose-dense chemotherapy

RÉFÉRENCES

1. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 10869-74.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 : 747-52.
3. Bunz F, Hwang PM, Torrance C, et al. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest* 1999; 104 : 263-9.
4. Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression. *Nature* 2004; 432 : 307-15.
5. Bertheau P, Plassa F, Espie M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. *Lancet* 2002; 360 : 852-4.
6. Bertheau P, Turpin E, Rickman DS, et al. Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS Med* 2007; 4 : e90.
7. Flaman JM, Frebourg T, Moreau V, et al. A simple p53 functional assay for screening cell lines, blood, and tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 : 3963-7.
8. Moreno CS, Matyunina L, Dickerson EB, et al. Evidence that p53-mediated cell-cycle-arrest inhibits chemotherapeutic treatment of ovarian carcinomas. *PLoS One* 2007; 2 : e441.

NOUVELLE

La GHRH et le PACAP font route séparément depuis plus longtemps qu'on ne l'imaginait

Hervé Tostivint, Billy K.C. Chow, Hubert Vaudry

H. Tostivint, H. Vaudry : Inserm U413, Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire, F-76821 Mont-Saint-Aignan, France ; Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides n°23, Université de Rouen, F-76821 Mont-Saint-Aignan, France.
B.K.C. Chow : Departments of Zoology and Chemistry, University of Hong Kong, Pokfulam Road, Hong Kong, China. hubert.vaudry@univ-rouen.fr

> Chez les mammifères, la *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) est le principal facteur stimulateur de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) [1]. La GHRH appartient à une grande famille de peptides qui inclut également la sécrétine, le glucagon, le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), le *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), les *glucagon-like peptides* (GLP) et le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) [2]. La caractérisation des ADNc de la GHRH et du PACAP chez les mammifères a montré que chacun de leur précurseur comporte un second peptide disposé en tandem : peptide C pour le précurseur de la GHRH et *PACAP-related peptide* (PRP) pour le précurseur du PACAP (Figure 1A). L'ADNc du PACAP a été cloné ultérieurement chez les oiseaux, les amphibiens, les poissons et même les tuniciers¹ [2]. En revanche, jusqu'à tout récemment, aucun ADNc codant la GHRH n'avait pu être identifié chez

les espèces non mammaliennes, ce qui laissait supposer que le gène de la GHRH était l'apanage des mammifères [2, 3].

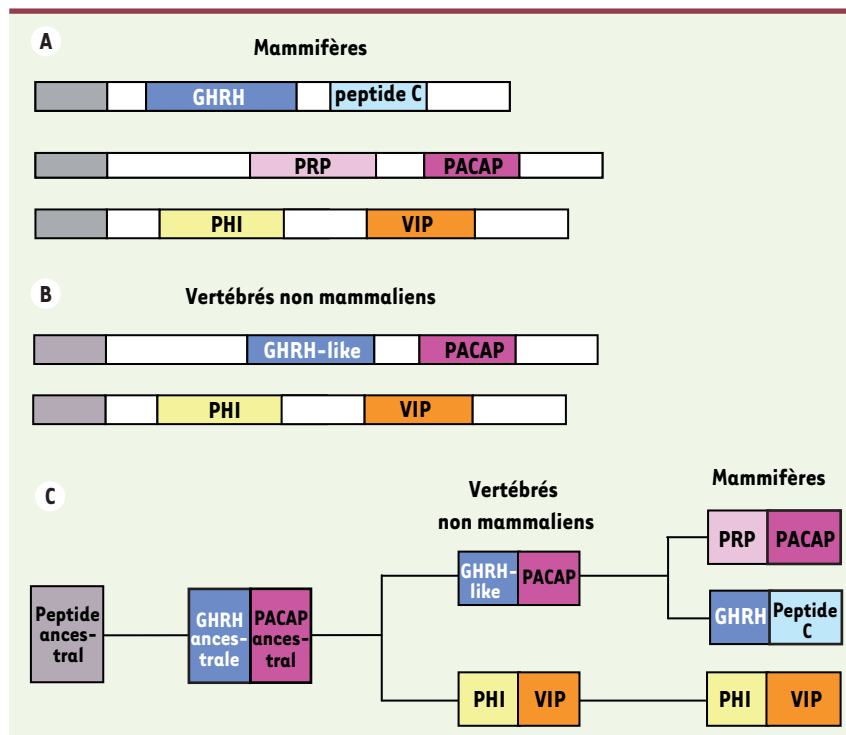


Figure 1. Structure des précurseurs de la GHRH, du PACAP et du VIP chez les mammifères (A) et chez les vertébrés non mammaliens (B), telle qu'elle était considérée jusqu'à présent. C. Schéma évolutif des gènes correspondants, déduit de ces données.

¹ Encore appelés urochordés, sous-embranchement des chordés qui remonte à 530 millions d'années.

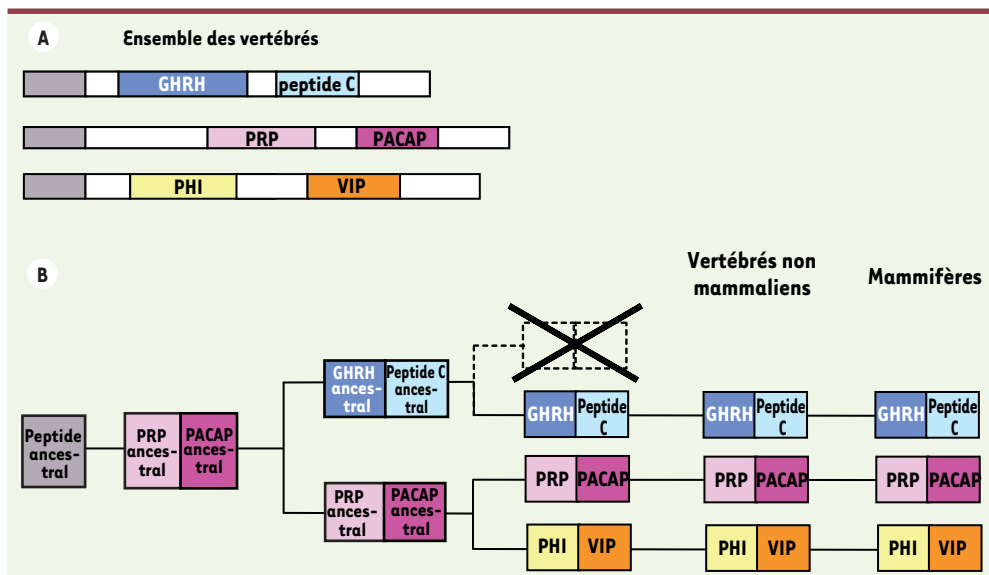


Figure 2. A. Structure des précurseurs de la GHRH, du PACAP et du VIP chez l'ensemble des vertébrés telle qu'elle est considérée désormais, à la lumière des travaux présentés dans [11]. B. Schéma évolutif des gènes correspondants, issu de ces nouvelles informations. La croix symbolise une perte génique.

Toutefois, en 1993, l'équipe de Nancy Sherwood à l'Université de Victoria en Colombie Britannique avait montré de façon très surprenante que, chez le saumon, le précurseur du PACAP présentait à la place du PRP une séquence similaire à celle de la GHRH des mammifères, désignée pour cette raison *GHRH-like* (Figure 1B) [4]. Par la suite, les mêmes observations avaient été faites chez divers groupes de vertébrés non mammaliens [5-7]. Ces données avaient conduit les chercheurs à proposer le modèle présenté sur la Figure 1C [2, 8]. Selon ce modèle, chez tous les groupes de vertébrés, à l'exclusion des mammifères, la GHRH et le PACAP seraient issus d'un précurseur commun produit par un seul gène. Une duplication génique propre au lignage des mammifères aurait ensuite conduit à l'apparition de deux gènes distincts codant l'un le précurseur du PRP et du PACAP et l'autre le précurseur de la GHRH et du peptide C. Cette hypothèse restait toutefois sujette à caution dans la mesure où aucune autre duplication génique propre aux mammifères n'a été décrite à ce jour dans le domaine des neuropeptides. De plus, chez les

poissons, alors que le PACAP stimule dans une certaine mesure la sécrétion de GH, la *GHRH-like* est quasiment dépourvue d'activité [9, 10]. L'ensemble de ces observations a conduit une équipe de chercheurs de l'Université de Hong Kong, en collaboration avec des chercheurs de l'Unité Inserm 413, à rechercher l'existence d'une authentique GHRH chez les vertébrés non mammaliens. Dans un travail publié récemment, les deux équipes ont réussi à identifier chez les poissons, les amphibiens et les oiseaux deux gènes codant deux précurseurs distincts pour la GHRH et le PACAP [11]. Ils ont également caractérisé le récepteur de cette nouvelle GHRH et ils démontrent qu'elle exerce un puissant effet stimulateur sur la sécrétion de GH [11]. Ils établissent enfin, par une approche de génomique comparative, que la *GHRH-like* des vertébrés non mammaliens n'est autre que l'orthologue du PRP des mammifères [11] (Figure 2A). Ces résultats obligent à reconsidérer totalement l'origine phylogénétique des peptides de la famille de la GHRH et du PACAP. Ils indiquent que, si les gènes de la

GHRH et du PACAP proviennent effectivement d'un gène ancestral commun, l'événement de duplication qui leur a donné naissance s'est produit beaucoup plus tôt qu'on ne le pensait jusqu'à présent, c'est-à-dire non pas sur la lignée des mammifères mais avant même l'émergence des poissons téléostéens. Selon le nouveau modèle (Figure 2B), une seconde duplication serait à l'origine du gène de la GHRH qui aurait été perdu par la suite rapidement. Ces deux dupli-

cations, qui coïncident probablement avec les événements de tétraploïdisation du génome des vertébrés au tout début de leur histoire, sont d'ailleurs responsables de la diversification de nombreuses autres familles de neuropeptides [12]. ♦

GHRH and PACAP are going their ways separately for a longer time

RÉFÉRENCES

- Guillemin R, Brazeau P, Böhlen P, et al. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982; 218 : 585-7.
- Sherwood NM, Krueckl SL, McRory JE. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily. *Endocr Rev* 2000; 21 : 619-70.
- Montero M, Yon L, Rousseau K, et al. Distribution, characterization, and growth hormone-releasing activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the European eel, *Anguilla anguilla*. *Endocrinology* 1998; 139 : 4300-10.
- Parker DB, Coe IR, Dixon GH, Sherwood NM. Two salmon neuropeptides encoded by one brain cDNA are structurally related to members of the glucagon superfamily. *Eur J Biochem* 1993; 215 : 439-48.
- McRory JE, Parker DB, Ngamvongchon S, Sherwood NM. Sequence and expression of cDNA for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and growth hormone-releasing hormone (GHRH)-like peptide in catfish. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 108 : 169-77.
- Alexandre D, Vaudry H, Jegou S, Anouar Y. Structure and distribution of the mRNAs encoding pituitary



adenylate cyclase-activating polypeptide and growth hormone-releasing hormone-like peptide in the frog, *Rana ridibunda*. *J Comp Neurol* 2000 ; 421 : 234-46.

7. McRory JE, Parker RL, Sherwood NM. Expression and alternative processing of a chicken gene encoding both growth hormone-releasing hormone and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *DNA Cell Biol* 1997 ; 16 : 95-102.
8. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its

receptors: from structure to functions. *Pharmacol Rev* 2000 ; 52 : 269-324.

9. Parker DB, Power ME, Swanson P, et al. Exon skipping in the gene encoding pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in salmon alters the expression of two hormones that stimulate growth hormone release. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 414-23.
10. Montero M, Yon L, Kikuyama S, et al. Molecular evolution of the growth hormone-releasing hormone/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

gene family. Functional implication in the regulation of growth hormone secretion. *J Mol Endocrinol* 2000 ; 25 : 157-68.

11. Lee LT, Siu FK, Tam JK, et al. Discovery of growth hormone-releasing hormones and receptors in nonmammalian vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 2133-8.
12. Conlon JM, Larhammar. The evolution of neuroendocrine peptides. *Gen Comp Endocrinol* 2005 ; 142 : 53-9.

NOUVELLE

WTX, un nouveau gène suppresseur de tumeur muté dans la tumeur de Wilms

Stéphane Angers

Chaire de recherche du Canada en architecture fonctionnelle des complexes de signalisation, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5S 3M2 Canada.

stephane.angers@utoronto.ca

> La tumeur de Wilms est un cancer rénal affectant principalement les enfants [1]. Chez 15 % de ces patients, les tumeurs contiennent des mutations du gène suppresseur de tumeur WT1 et de la β -caténine, la protéine centrale de la voie de signalisation Wnt. Malgré de nombreuses études, les gènes supplémentaires qui pourraient contribuer à l'étiologie de ce cancer tardent à être identifiés. Récemment, la protéine WTX, qui n'avait jusqu'alors aucune fonction connue, a été suspectée car son expression est éteinte dans 30 % des tumeurs de Wilms [2]. Indépendamment, au cours de notre travail sur la voie de signalisation Wnt, nous avons aussi identifié WTX et démontré que cette protéine était importante pour le contrôle de l'activité de la β -caténine [3]. Ces travaux offrent donc une base moléculaire pour la compréhension du mode de fonctionnement normal de WTX, mais également pour celle de son dysfonctionnement lorsqu'elle est mutée dans la tumeur de Wilms.

Voie de signalisation Wnt et cancers humains

Conservée au cours de l'évolution, la voie de signalisation Wnt- β -caténine contrôle plusieurs aspects du développement embryonnaire ainsi que l'homéos-

tasie cellulaire dans plusieurs tissus chez l'adulte [4, 5]. À l'état basal, la protéine β -caténine est constitutivement entraînée vers le processus d'ubiquitinylation, avec pour conséquence sa destruction par le protéasome. Les protéines APC (*adenomatous polyposis coli*), Axine, Caséine kinase 1a et GSK-3 β (*glycogen synthase kinase 3 beta*) font partie du même complexe protéique appelé le complexe de destruction. Le complexe de destruction facilite la phosphorylation de la β -caténine, un signal qui est requis pour son recrutement vers la machinerie d'ubiquitinylation. Lorsque cette voie de signalisation est activée par la liaison du ligand Wnt aux récepteurs Frizzled et LRP5/6 à la surface de la cellule, le complexe de destruction est inhibé, ce qui entraîne la stabilisation de la β -caténine. Cette accumulation soudaine de β -caténine permet son cheminement vers le noyau où elle pourra réguler l'expression d'un programme génique qui mènera à la réponse biologique désirée. Plusieurs cancers chez l'humain sont associés à des mutations des protéines du complexe de destruction ou, encore plus directement, au niveau des sites de phosphorylation de la β -caténine qui sont ciblés par les kinases de ce complexe. Dans ces cancers, il y a une

accumulation nucléaire de β -caténine, et par conséquent une hyperactivation de la voie Wnt qui résulte en l'activation incontrôlée de la prolifération cellulaire. Toutefois dans d'autres cancers, dont la tumeur de Wilms, l'accumulation nucléaire de la β -caténine est parfois observée, mais elle ne s'accompagne pas de mutations causatives connues des membres identifiés du complexe de destruction ou de la β -caténine elle-même. Bien qu'une activation constitutive de la voie Wnt puisse découler du dysfonctionnement de protéines agissant en amont du complexe de destruction, ou encore de défauts épigénétiques entraînant la surexpression des ligands Wnt ou la réduction de différents régulateurs négatifs, il est plausible de faire l'hypothèse selon laquelle des protéines supplémentaires participent à la régulation de la stabilité de la β -caténine au niveau du complexe de destruction.

Identification de la protéine WTX comme partenaire de la voie de signalisation Wnt

Avec l'objectif d'identifier ces régulateurs supplémentaires, nous avons entrepris une étude systématique des complexes protéiques formant le complexe de destruction de la β -caténine.