

■■■■ **Clonage du gène *BRCA2* de susceptibilité génétique au cancer du sein.** Le gène *BRCA1*, sur le chromosome 17, est responsable de plus des deux tiers des formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire. Plus d'une quarantaine de mutations ont été jusqu'à présent découvertes, reliées partiellement au phénotype: les mutations du tiers carboxyterminal de la protéine semblent moins fréquemment associées à des cancers de l'ovaire que les mutations plus aminoterminals [1]. Une mutation de ce gène est retrouvée à une particulière fréquence dans certaines populations, notamment chez 1% des femmes juives ashkénazes (*m/s n° 1, vol. 12, p. 110*) [2]. Le gène *BRCA2*, impliqué dans des susceptibilités au cancer du sein chez l'homme et la femme, mais non à des cancers de l'ovaire, a été localisé sur le chromosome 13 à peu près en même temps que le clonage du gène *BRCA1* (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1172*). Alors que le gène *BRCA1* avait été isolé par une firme industrielle (*Myriad genetics*), c'est maintenant un consortium académique international qui publie dans *Nature* le clonage du gène *BRCA2*, fermement identifié grâce à l'observation de six mutations dans des formes familiales de cancer du sein, intéressant notamment trois fois des hommes [3]. Les signataires de l'article sont au nombre de 41, appartenant à 15 laboratoires de Grande-Bretagne, États-Unis, Canada, Pays-Bas et France. La séquence partielle du message *BRCA2* ne suggère aucune fonction particulière et il faudra attendre pour avoir plus d'informations les expériences, qui ne sauraient tarder, de localisation subcellulaire du produit du gène, ainsi que les comparaisons plus précises de séquences que permettra l'élucidation de la structure de la protéine entière: seuls 7 kb d'un message de 12 kb ont été jusqu'à présent déterminés. Cependant, la société *Myriad Genetics* qui, quoique apparemment devancée par la publication princeps, n'est pas restée inactive, a, dès le 1-12-95, déposé une demande de brevet pour un gène *BRCA2* candidat... dont la séquence codante complète est partie intégrante de la description de l'"objet" breveté. A noter qu'il est possible que *BRCA2* soit

impliqué dans des tumeurs différentes du cancer du sein. En effet, l'intervalle de 600 kb du chromosome 13 déterminé par des études familiales comme contenant *BRCA2* a été ensuite réduit à 300 kb... déléguées dans une tumeur pancréatique particulière [4].

- [1. Gayther SA, *et al.* (16 auteurs). *Nature Genet* 1995; 11: 428-33.]
- [2. Struwing JP, *et al.* *Nature Genet* 1995; 11: 1-3.]
- [3. Wooster R, *et al.* (41 auteurs). *Nature* 1995; 378: 789-92.]
- [4. Schutte M, *et al.* *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 5950-4.]

■■■■ **Arrêt de l'essai clinique du tamoxifène au long cours.** Le cancer du sein, qui représente près de 20% des cancers chez la femme, pose un véritable problème de santé publique. La définition d'une politique de prévention paraît possible car on connaît assez bien l'histoire naturelle des cancers du sein, les facteurs de risque étant surtout hormonaux. La découverte que le tamoxifène verrouille le récepteur des œstrogènes dans les tumeurs en avait fait un outil de choix pour prévenir certains cancers familiaux et surtout les rechutes. Mais les effets secondaires connus et non négligeables avaient fait s'élever certains médecins contre la mise en route d'un essai clinique à long terme [1]. Ils avaient malheureusement raison: les résultats préliminaires ont montré que non seulement l'effet du tamoxifène diminue avec le temps, mais que son usage peut entraîner des cancers. Les nouvelles recommandations du *National Cancer Institute* sont de ne pas l'utiliser pendant plus de cinq ans. Leur annonce a créé un vif émoi: au moins un million de femmes sont traitées par le tamoxifène rien qu'aux États-Unis, et 20% d'entre elles depuis plus de cinq ans [2].

- [1. Touraine P, *et al.* *médecine/ sciences* 1993; 9: 1386-91.]
- [2. Marshall E. *Science* 1995; 270: 1562.]

■■■■ **Le chromosome 3 protecteur des cancers buccaux!** La perte du bras court du chromosome 3 chez l'homme est une anomalie rencontrée fré-

quemment dans les cancers localisés au niveau de la tête et du cou. De là à supposer que le chromosome 3 porte des gènes suppresseurs de tumeurs, dont l'absence est responsable de ces cancers, il n'y avait qu'un pas. Ce pas vient d'être franchi par une équipe japonaise qui a montré que l'introduction d'un chromosome 3 humain dans plusieurs lignées humaines de carcinome buccal à cellules squameuses, SCC (*squamous cell carcinoma*), supprime la capacité de ces lignées de se développer *in vitro* et d'induire la formation de tumeurs *in vivo* [1]. Outre l'absence du bras court du chromosome 3, le capital chromosomique des lignées parentales utilisées présente de nombreuses anomalies avec des chromosomes supplémentaires, des anomalies structurales et de nombreux réarrangements. L'approche a consisté à fusionner des cellules de SCC avec des microcellules de souris (*microcell*) contenant chacune une copie unique du chromosome 3 humain, associé à un gène de sélection (gène de résistance à la néomycine) permettant la sélection des clones cellulaires hybrides. L'introduction du chromosome 3 dans les lignées de SCC se traduit par une augmentation de leur temps de doublement et une diminution importante de leur croissance. En outre, on observe une modification importante de la morphologie des cellules qui s'allongent et s'aplatissent. La capacité de tumorigénése des clones hybrides est quasiment inexistante, aucune tumeur n'ayant été identifiée dans les six mois qui ont suivi leur injection à des souris *nude*. L'ensemble de cette étude montre clairement que le chromosome 3, chez l'homme, joue un rôle prépondérant dans le développement de tumeurs buccales. Dans ces tumeurs, des études de polymorphisme révèlent l'importance de trois régions discrètes du bras court du chromosome 3, ce qui laisse présager l'existence de trois gènes suppresseurs de tumeurs. Le chromosome 3 ayant des effets antitumorigènes dans des lignées de cellules rénales et pulmonaires, il semble donc impliqué dans le développement de carcinomes histologiquement très différents. L'étude des clones hybrides

S
E
N
E
R
B

n'ayant reçu qu'une partie du chromosome 3 permettra de mieux définir les régions responsables de ses effets antitumorigènes sur les cancers buccaux et, par là même, d'identifier les gènes et leurs fonctions physiologiques. L'histoire est bien loin d'être terminée!

[1. Uzawa N, *et al. Oncogene* 1995; 11: 1997-2004.]

■■■■ **La levure permet la découverte de nouveaux ligands de récepteurs à activité tyrosine kinase.** C'est encore grâce à la levure (*m/s n° 1, vol. 10, p. 126*) qu'ont été identifiés deux nouveaux ligands pour le récepteur FGFR1 du FGF (*fibroblast growth factor*), membre de la famille des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase [1, 2]. Ainsi, des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ont été cotransformées avec le gène codant pour le récepteur FGFR1 et une banque d'ADNc de *Xenopus laevis*. La levure ayant une activité tyrosine kinase négligeable, la présence, dans la banque, d'un ADNc codant pour un ligand présumé du récepteur FGF est repérée par une augmentation de l'activité tyrosine kinase des cellules de levure cotransformées (mesurée grâce à un anticorps anti-phosphotyrosine). Ainsi, deux nouveaux gènes ont été identifiés, désignés *FRL1* et *FRL2* (*FGF receptor ligand 1* et *2*), qui codent pour des protéines sécrétées qui interagissent avec le récepteur FGF. Ces deux polypeptides n'ont aucune analogie de séquence, ni entre eux ni avec le FGF. Comme chez la levure, *FRL1* et *FRL2* sont capables d'activer le récepteur FGF dans des ovocytes de xénope, se liant au domaine extracellulaire du récepteur, comme cela a pu être démontré pour *FRL2*. En relation avec l'effet inducteur du FGF sur la formation du mésoderme, l'injection des ARNm de *FRL1* et *FRL2* dans des embryons de xénope à un stade précoce induit l'expression d'un gène marqueur du mésoderme (l'actine) dans des explants (pôle animal mis en culture). Leur morphologie est par ailleurs fortement allongée. En revanche, seul *FRL1* induit l'expression d'un gène marqueur du système nerveux, le gène codant pour

la N-CAM (*neural cell adhesion molecule*). Les effets de *FRL1* et *FRL2* sur ces marqueurs ne sont plus observés lorsqu'un récepteur mutant dominant négatif de FGFR1 (qui inhibe le récepteur FGFR1 endogène en formant un hétérodimère) est coexprimé avec *FRL1* et *FRL2* dans les explants. Cela suggère que *FRL1* et *FRL2* agissent spécifiquement par l'intermédiaire du récepteur FGFR1. L'influence de *FRL1* et *FRL2* sur l'embryogenèse est analysée après injection des ARNm de *FRL1* et *FRL2* dans des embryons de xénope au stade de deux cellules. Au stade de bourgeon caudal, les deux protéines induisent une forte réduction de la tête antérieure avec absence d'yeux, *FRL1* induisant la formation d'un appendice en forme de queue. Au stade de têtard, une nageoire et des mélanocytes sont formés sous l'influence de *FRL1*, alors que ni la notocorde ni les somites ne sont identifiés. *FRL2* induit des défauts de gastrulation et une déformation de la tête. L'étude de ces deux protéines montre que *FRL1* est détectée surtout au stade gastrula et disparaît au stade neurula précoce, alors que *FRL2* augmente progressivement au cours de l'embryogenèse et est présent notamment dans les somites, le cerveau et les yeux. Cette étude, qui confirme l'élargissement du concept de spécificité du récepteur, montre la participation de nouveaux gènes au développement et à la différenciation tissulaire de l'organisme.

[1. Coulier F, *et al. médecine/sciences* 1992; 8: 811-8.]

[2. Kinoshita N, *et al. Cell* 1995; 83: 621-30.]

■■■■ **Le délai entre le rapport sexuel et l'ovulation n'influence pas le sexe des enfants.** Toutes sortes de recettes, relevant souvent plus de la magie que de la science, furent proposées au cours des siècles pour choisir à l'avance le sexe de son enfant. A l'époque où le diagnostic prénatal des maladies graves liées à l'X n'était pas encore possible, les femmes vectrices ont eu recours à de nombreuses pratiques afin d'éviter d'avoir à interrompre une grossesse de garçon, sans qu'on sache s'il était

sain ou porteur du gène muté. Parmi ces recettes, mentionnons le régime alimentaire chez la mère pendant les mois précédant la fécondation, le pH vaginal au moment de la conception, et enfin le délai existant entre le rapport sexuel et l'ovulation. L'hypothèse d'une survie moins longue des spermatozoïdes porteurs d'un Y donnait à penser qu'il y avait plus de chance d'avoir un garçon quand le rapport sexuel était très proche du moment de l'ovulation. Mais une étude, réalisée chez 221 femmes de Caroline du Nord souhaitant procréer, vient de montrer que cet intervalle de temps entre le rapport sexuel et l'ovulation n'a aucune influence sur le sexe des enfants [1]. Cette étude a permis de tirer quelques autres conclusions. A partir du jour de l'ovulation (déterminée par dosages des métabolites urinaires des œstrogènes et de la progestérogène), les rapports sexuels peuvent être féconds jusqu'au sixième jour; la probabilité de concevoir est de 33% le jour même de l'ovulation et diminue jusqu'à 10% au sixième jour. Comme l'écrivait récemment Jacques Testart [2], la procréation humaine est une fonction naturellement limitée. Le vieillissement des spermatozoïdes ne semble pas avoir d'effet défavorable sur l'évolution de la grossesse alors que le vieillissement des ovocytes, fécondés tardivement, pourrait être dommageable. Enfin, bien que des rapports sexuels fréquents et rapprochés aient pour conséquence une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, le nombre des fécondations n'en est pas affecté. Aucune raison, par conséquent, de conseiller aux couples désirant un enfant d'espacer leurs relations sexuelles pendant la période fertile. En somme, rien de nouveau sous le soleil, la chance mensuelle d'un couple fertile d'obtenir une conception n'est au mieux que de 33% et il n'existe pas de méthode naturelle permettant de choisir le sexe de son enfant.

[1. Wilcox AJ, *et al. N Eng J Med* 1995; 333: 1517-21.]

[2. Testart J, *médecine/sciences* 1995; 11: 447-53.]