

■■■ Une invalidation du gène *NF2* est-elle impliquée dans les mésothéliomes de l'asbestose ? Les mésothéliomes malins sont des cancers extrêmement rares dont l'incidence a augmenté au cours des dernières années du fait de leur association à l'exposition à l'amiante. De nombreuses anomalies cytogénétiques dans ces tumeurs ont été rapportées : la plus fréquente est la monosomie 22 mais on note aussi des réarrangements ou des pertes des chromosomes 1p, 3p, 6q et 9p. Les gènes impliqués par ces dernières délétions ne sont pas connus, mais on peut soupçonner un rôle pour le gène suppresseur de tumeur *p16^{INK4}* localisé sur le chromosome 9p; les altérations de *p16* sont relativement fréquentes dans les lignées cellulaires issues des mésothéliomes et, bien qu'à un moindre degré, dans les tumeurs elles-mêmes. Sur le chromosome 22, c'est le gène *NF2* qui se présentait comme le meilleur candidat à la responsabilité dans l'oncogenèse (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 729*) ; il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, codant pour une protéine, la merline ou schwannomine, qui appartient à une famille très conservée de protéines impliquées dans les relations dynamiques entre la membrane plasmique et le cytosquelette, dont on peut croire qu'elles jouent un rôle dans la transmission du signal ; on n'a pas d'idée, toutefois, sur la nature des gènes cibles de cet hypothétique signal. Bianchi (Bristol-Myers-Squibb, NJ, USA) *et al.* ont étudié l'ADNc *NF2* et montrent que sur quinze lignées cellulaires issues de mésothéliomes, huit présentent des mutations de *NF2*, retrouvées six fois dans les tumeurs initiales [1]. Il s'agit d'une proportion très importante, difficilement imputable au hasard. Ce résultat est inattendu car on n'a jamais observé de mésothéliome dans les défauts génétiques de *NF2*. Au contraire, les proliférations classiques liées à la neurofibromatose de type 2 (*NF2*) sont d'origine neuroectodermique (neurinome de l'acoustique, méningiome, épendy-

mome) [2]. Quel mécanisme peut être invoqué ? Dans les tissus à renouvellement rapide, comme les mésothéliums ou les épithéliums de surface, un élément pathologique peut stimuler la prolifération ; ici, les fibres d'amiante pourraient jouer ce rôle stimulateur ; elles n'agiraient pas en tant que mutagènes mais pourraient interagir avec le fuseau mitotique, entraînant un défaut de disjonction des chromosomes au cours de la mitose et une aneuploïdie, en particulier une monosomie (*m/s n° 3, vol. 12, p. 411*). Le scénario envisagé par Knudson (Philadelphie, PA, USA) [3] serait que, par un mécanisme épigénétique inconnu, les fibres d'amiante stimulent la prolifération de cellules souches avec accumulation progressive, au fil des ans, de mutations géniques spontanées et de non-disjonctions chromosomiques ; en ce qui concerne le gène *NF2*, une copie serait mutée, l'autre étant absente du fait de la monosomie.

- [1. Bianchi AB, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 10854-8.]
- [2. Marineau C, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 35-42.]
- [3. Knudson A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 10819-20.]

■■■ Un nouveau gène suppresseur de tumeur, *DPC4*. Un nouveau gène, impliqué dans les cancers pancréatiques, vient d'être décrit et nommé *DPC4* pour *deleted in pancreatic cancer, locus 4*. Perdu ou muté dans environ 50 % des cancers du pancréas, il rejoint le club des gènes suppresseurs de tumeur. Il est localisé sur le bras long du chromosome 18, cotoyant le gène *DCC* (*deleted in colon cancer*) impliqué dans les cancers coliques et récemment mis à jour par l'équipe de Bert Vogelstein (Baltimore, MD, USA) [1]. Les délétions du chromosome 18 trouvées dans les cancers coliques peuvent être très étendues, ce qui compliquait la tâche des investigateurs qui ne pouvaient être certains que le gène *DCC* n'était pas impliqué dans

les deux types de tumeurs, coliques et pancréatiques (il existe une délétion du chromosome 18q dans 90 % des cancers du pancréas). Cela dit, pour qu'un cancer se développe, il faut que les deux copies du gène suppresseur de tumeur soient inactivées. Le plus souvent, une grande délétion emporte un des allèles, une mutation inactive l'autre ; mais la recherche de cette petite mutation oblige à séquencer l'ensemble de l'ADN. En revanche, il arrive que de petites délétions surviennent sur chacun des deux chromosomes, permettant de délimiter une zone suspecte beaucoup plus restreinte. C'est la situation que l'équipe de Scott Kern (Baltimore, MD, USA) a mise à profit pour identifier le nouveau gène, *DPC4* [2]. Qui dit nouveau gène dit interrogation des banques de séquences protéiques : *DPC4* a une protéine sœur chez la drosophile ; celle-ci s'appelle Mad et est un intermédiaire dans la transmission d'un signal apparenté au signal TGF- β . Les drosophiles homozygotes pour une mutation inactivatrice de Mad ont des troubles du développement de l'intestin et du disque imaginal, ainsi que de la détermination dorso-ventrale, phénotype identique à celui produit par les mutations du morphogène *decapentaplegic* qui code pour un membre de la superfamille des TGF- β . Rappelons que TGF- β (*transforming growth factor*) joue un rôle majeur dans la transmission du signal intercellulaire pendant le développement et, chez l'adulte, inhibe la croissance de la plupart des tissus et l'on comprendra l'intérêt suscité par la découverte de cette nouvelle protéine. D'autant plus que le récepteur du TGF- β est la cible des anomalies de réparation dans des formes congénitales du cancer colo-rectal non polyposique (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1176*). Il reste encore à expliquer pourquoi les cancers du pancréas sont si agressifs.

- [1. Thomas G. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 336-48.]
- [2. Hahn SA, *et al. Science* 1996 ; 271 : 350-3.]