

## Cancer

### ■■■■ Altération de la protéine du gène suppresseur de tumeur, DCC, chez les sujets atteints de leucémie ou du syndrome de myélodysplasie.

L'expression du gène suppresseur de tumeur *DCC* (*deleted in colorectal carcinoma*), est fortement diminuée voire nulle dans de nombreuses formes de cancer comme la leucémie myéloïde aiguë (AML) ou le syndrome de myélodysplasie (MDS) [1]. Une étude japonaise vient de montrer, chez des sujets atteints de l'une de ces maladies, la perte sinon une forte altération de la protéine DCC à la surface des cellules hématopoïétiques [2]. L'analyse en cytométrie de flux utilisant un anticorps dirigé contre le domaine extracellulaire de la protéine DCC montre que, chez les sujets sains, la protéine DCC (protéine transmembranaire de 1447 acides aminés) est présente dans un grand nombre de types cellulaires mûrs de la moelle osseuse mais absente dans les cellules souches CD34<sup>+</sup> et certains types cellulaires du sang périphérique comme les cellules CD8<sup>+</sup>. Chez les sujets AML/MDS, en revanche, ces mêmes cellules (qui expriment la protéine DCC chez les sujets sains) ne sont pas reconnues par l'anticorps anti-DCC, et cela malgré la présence d'un transcrite codant pour la protéine DCC. La perte de l'antigénicité de la protéine DCC chez ces sujets n'est cependant pas toujours due à l'absence de protéine DCC, celle-ci ayant pu être identifiée dans la cellule à l'aide d'autres techniques biochimiques. En outre, chez un patient MDS, la protéine a été détectée grâce à un anticorps dirigé, cette fois, contre la région cytoplasmique de la protéine. Ces résultats suggèrent que dans les cellules hématopoïé-

tiques de certains sujets AML/MDS, la synthèse d'une protéine DCC anormale se traduit par la perte de l'antigénicité à la surface cellulaire. Une anomalie dans le transport de la protéine synthétisée à la surface cellulaire pourrait être en cause. Si la protéine DCC est toujours présente à la surface des cellules hématopoïétiques normales, son altération peut-elle signer à elle seule le développement de cancers, ou bien, peut-être plus probablement, l'anomalie de routage et d'expression de la protéine DCC n'est-elle que le reflet des troubles de maturation hématopoïétiques associés au processus leucémique ou dysplasique.

[1. Thomas G. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 336-48.]

[2. Inokuchi K, *et al. J Clin Invest* 1996 ; 97 : 852-7.]

### ■■■■ Activation de la télomérase par la protéine E6 du papillomavirus humain.

Le sérotype 16 du papillomavirus humain (HPV-16) est oncogénique ; il est impliqué, notamment, dans des cancers du col utérin. L'effet oncogénique de deux des protéines du papillomavirus est connu : la protéine E7 se lie à la protéine Rb, produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, et l'inactive. Le produit du gène E6, quant à lui, interagit avec p53 dont il induit la dégradation protéolytique. Klingelutz *et al.* de Seattle (WA, USA) montrent maintenant que la protéine E6 se comporte également comme un activateur de la télomérase, l'activité enzymatique responsable de la synthèse des télomères qui, sans cela, se raccourcissent à chaque mitose (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1336*) [1]. L'action de E6 sur p53 et sur la télomérase n'est pas relayée par les mêmes domaines, certains mutants ayant perdu l'un des effets mais pas l'autre, et inversement. Des mutants actifs sur la télomérase, synthétisés dans des kératinocytes, prolongent leur survie sans induire leur transformation tumorale. Par conséquent, l'acti-

tion de la télomérase, certainement impliquée dans les processus d'immortalisation et de transformation maligne, n'est pas suffisante pour les produire à elle toute seule. [1. Klingelutz AJ *et al. Nature* 1996 ; 380 :79-81].

### ■■■■ Ras, NF1 et leucémie.

Les malades atteints de neurofibromatose de type 1, secondaire à des mutations du gène *NF1*, développent avec une certaine fréquence des leucémies myéloïdes juvéniles dont les cellules présentent une hypersensibilité au facteur de croissance GM-CSF (*granulocyte/macrophage-colony stimulating factor*). Deux équipes américaines, l'une de Frédérick (MD, USA) et l'autre associant des chercheurs de Californie, Indiana, Massachusetts, Pennsylvanie, et du Canada montrent dans le même numéro de *Nature Genetics* que ce phénomène est probablement relié à l'activation de la voie passant par Ras du fait du déficit en neurofibromine, le produit du gène *NF1*. Les leucocytes de malades atteints de formes apparemment primitives de leucémie myéloïde juvénile sont le siège du même type de phénomène : diminution de l'activité *GTPase activating protein* (GAP) liée à la neurofibromine (activité NF1-GAP), augmentation du pourcentage de Ras activé, lié au GTP, et hypersensibilité au GM-CSF [2]. Ces mêmes anomalies sont notées dans les cellules hématopoïétiques d'un embryon de souris dont les deux allèles *NF1* ont été invalidés par recombinaison homologue. Les souris *Nf1*<sup>-/-</sup> meurent *in utero* vers le 14<sup>e</sup> jour du développement d'anomalies diverses, notamment neurologiques et cardiaques. Largaespada *et al.* ont utilisé les cellules hématopoïétiques d'un foie fœtal à 13,5 jour pour reconstituer l'hématopoïèse de souris irradiées. Chez des souris reconstituées à l'aide des cellules hématopoïétiques déficientes en neurofibromine, se développe un syndrome myéloprolifé-

tif évoquant la leucémie myéloïde juvénile [1]. Tous ces résultats montrent que le produit du gène *NF1* intervient par son activité de type NF1-GAP, contrôlant négativement les signaux relayés par Ras. Dans les cellules souches hématopoïétiques, cette activation constitutive de Ras entraîne une hypersensibilité au GM-SCF, facteur de développement de syndromes myéloprolifératifs.

[1. Largaespada DA, *et al. Nature Genet* 1996; 12: 137-43.]

[2. Bollag G, *et al. Nature Genet* 1996; 12: 144-8.]

■■■ **AML1, un gène intéressé par de nombreux remaniements chromosomiques au cours de leucémies, est indispensable à l'hématopoïèse.** Le complexe AML1/CBF $\beta$  (*acute myeloid leukemia 1/core-binding*

*factor  $\beta$* ), un hétérodimère se fixant à un élément d'ADN présent dans de nombreux *enhancers*, est impliqué, notamment, dans l'expression de plusieurs gènes actifs au cours de l'hématopoïèse. Les gènes *AML1* et *CBF $\beta$* , et plus particulièrement le premier, sont très fréquemment modifiés par des remaniements chromosomiques associés à différents types de leucémie : leucémie myéloblastique aiguë, certaines formes de leucémie aiguë lymphoblastique de type B, formes plus rares de myélo-dysplasies... etc. Afin d'évaluer le rôle physiologique du gène *AML1*, Okuda *et al.* (Memphis, TN, USA) ont invalidé ses deux allèles par recombinaison homologue. Les animaux homozygotes pour le déficit meurent *in utero* au jour 12,5; ils sont caractérisés par une absence totale de progéniteurs érythroïdes et myéloïdes, dans

le sac vitellin aussi bien que dans le foie fœtal [1]. Dans une autre expérience, les auteurs ont invalidé *ex vivo* les deux allèles du gène *AML1* de cellules ES (cellules souches embryonnaires) qui ont été ensuite utilisées pour créer des chimères. Chez l'animal chimérique obtenu, les cellules ES *aml1*<sup>-/-</sup> contribuent normalement à l'organogenèse de l'animal, excepté à l'hématopoïèse. Le gène *AML1* pourrait donc jouer le rôle d'un commutateur principal de l'hématopoïèse, permettant la différenciation des différentes lignées hématopoïétiques. Un tel rôle expliquerait aisément que l'altération de ce gène au cours de leucémies aboutit à un blocage de la différenciation de lignées hématopoïétiques.

[1. Okuda T, *et al. Cell* 1996; 84 : 321-30.]