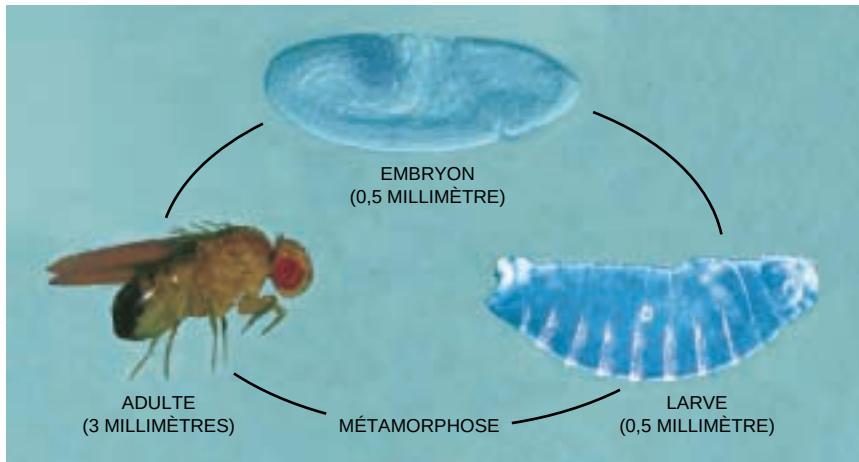




2. LA DROSOPHILE est un modèle intéressant pour les généticiens à la recherche des gènes suppresseurs de tumeurs humains. L'embryon évolue vers un stade larvaire, constitué de trois étapes, et, après une métamorphose, l'insecte adulte naît. La recherche des gènes suppresseurs de tumeurs a lieu sur les larves ou sur l'adulte.

stades larvaires, puis se métamorphose avant de donner l'insecte adulte. La larve contient des cellules qui ne se divisent pas, mais qui grossissent au fil des stades larvaires, et des cellules imaginales, petites, mais qui se multiplient. Les cellules imaginales sont groupées dans des tissus épithéliaux nommés disques imaginaux. La quasi-totalité des cellules larvaires meurt au moment de la métamorphose, laissant la place aux cellules imaginales, qui donnent les tissus adultes.

E. Gateff disséqua divers mutants de drosophile et observa, chez certains, des organes larvaires qui présentaient une prolifération cellulaire excessive en fin de troisième stade larvaire (on obtient des mutants, par exemple en irradiant les insectes par des rayons X ou gamma, ou en les exposant à diverses substances chimiques). Ces observations lui permirent de découvrir les premiers gènes suppresseurs de tumeurs.

On peut également étudier la tumorigénèse chez la drosophile en injectant des fragments de tissus dans des larves normales : on obtient alors une culture de tissus *in vivo*. Quand on injecte des fragments de tissus normaux, ils croissent modérément et ne perturbent pas le développement de la larve ; au contraire, un tissu dont les cellules ont perdu un gène suppresseur de tumeurs prolifère rapidement et tue l'hôte en une quinzaine de jours. Ce test de transplantation tissulaire a permis de mieux caractériser les tumeurs de la mouche et de les

classer en deux catégories : les hyperplasies et les néoplasies.

Les hyperplasies et les néoplasies correspondent toutes deux à une prolifération cellulaire notable, mais elles ne contiennent pas les mêmes types cellulaires. Dans une tumeur hyperplasique, les cellules épithéliales, bien qu'elles prolifèrent, conservent certaines caractéristiques, notamment la polarité, des cellules épithéliales normales (une cellule épithéliale normale n'est pas symétrique et présente une orientation, ou polarité, préférentielle). En outre, les fragments de tissus mutants injectés n'envahissent pas leur hôte après transplantation. Au contraire, les cellules des tissus néoplasiques perdent toute polarité, et elles envahissent l'hôte après transplantation, provoquant sa mort. Plus d'une trentaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont ainsi été isolés chez la drosophile. Quelles en sont les fonctions ?

Le rôle antitumoral des jonctions adhérentes

Les exemples qui suivent illustrent les principales propriétés de ces gènes suppresseurs de tumeurs : les protéines qu'ils codent participent à l'adhérence entre les cellules et à la transmission des signaux intercellulaires au cours du développement.

L'étude des mutations du gène *fat* menée par l'équipe de Peter Bryant, à l'Université d'Irvine, a révélé que la suppression de l'adhérence entre les cellules est responsable de la tumori-

génèse. On sait aujourd'hui que des molécules d'adhérence orchestrent la reconnaissance et l'agrégation des cellules, chez l'embryon en développement et chez l'adulte. L'épithélium est un tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une ou plusieurs couches, et les cellules épithéliales sont liées par des molécules d'adhérence.

Les larves de drosophile dépourvues du gène *fat*, sont plus grosses que la normale et meurent avant la métamorphose ; elles présentent une hyperplasie de certains tissus. Ainsi, l'élimination du gène *fat* déclenche les mécanismes tumoraux : c'est un gène suppresseur de tumeurs, puisque son absence suffit à déclencher une hyperplasie chez la drosophile.

Le gène *fat* code une grosse protéine transmembranaire, dont la structure ressemble à celle des molécules de la famille des cadhérines, une des grandes familles de molécules d'adhérence. Chez les vertébrés, les cadhérines jouent un rôle essentiel dans l'établissement de contacts intercellulaires stables : deux cellules adjacentes portent des molécules de cadhérines identiques dont les extrémités s'accrochent, créant des liaisons stables quand elles sont regroupées.

Les molécules adhérentes s'assemblent en «jonctions», notamment les jonctions adhérentes, les desmosomes et les jonctions étanches. Pour schématiser, nous assimilerons les jonctions adhérentes et les desmosomes à des «boutons-pression», et les jonctions étanches à des «joints d'étanchéité» (voir la figure 3). Les différents éléments du cytosquelette qui forme l'ossature interne des cellules établissent des liens solides aux points de jonction entre les cellules.

À l'intérieur des cellules ainsi accolées, les cadhérines s'assemblent avec des protéines cytoplasmiques, dont les plus abondantes sont les caténines. Dans le cas des jonctions adhérentes, les caténines servent de relais entre les cadhérines et les microfilaments d'actine, les protéines qui forment le cytosquelette. Dans le cas des desmosomes, les caténines relient les cadhérines à d'autres protéines, les desmoplakines. Ainsi, les cellules épithéliales coordonnent l'organisation de leur architecture cellulaire, par l'intermédiaire des molécules d'adhérence qui les

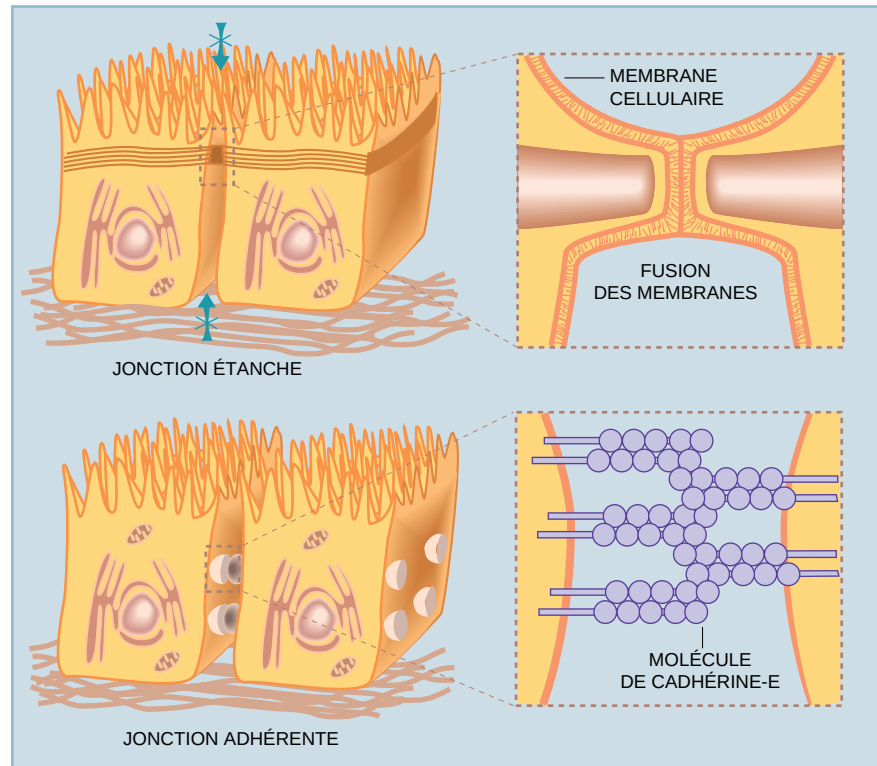
relient, assurant la cohésion du tissu épithélial.

Comme le gène *fat* appartient à la famille des gènes codant les cadhérines, on s'interroge : les cadhérines ont-elles, chez les vertébrés, une fonction de suppression de tumeurs ? On sait que la région génétique qui contient le gène codant la Cadhérine-E contient un gène suppresseur de tumeurs, mais on n'a pas encore démontré que ces deux gènes n'en font qu'un. Divers arguments sont en faveur de cette hypothèse : des lignées cellulaires qui expriment peu de Cadhérine-E deviennent malignes, d'autant plus que la quantité de Cadhérine-E exprimée est faible. Inversement, on peut inhiber le caractère invasif de lignées cellulaires issues de carcinomes, en introduisant dans les cellules le gène codant la Cadhérine-E. Enfin, dans certains carcinomes, on retrouve souvent des mutations dans le gène codant la Cadhérine-E. La perte de l'adhérence cellulaire favorise le développement des tumeurs, et les molécules d'adhérence, assurant les jonctions, auraient un rôle antitumoral.

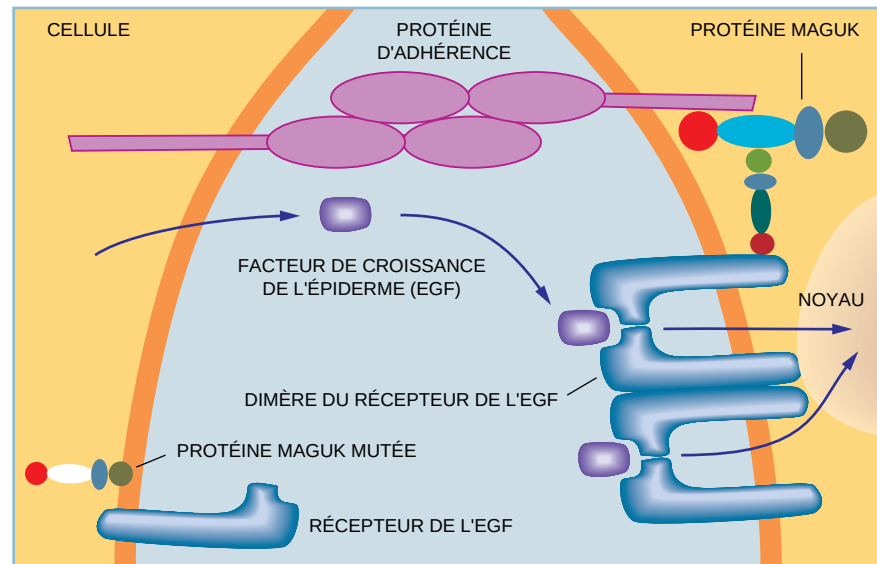
Communication cellulaire et jonctions étanches

Un dysfonctionnement des jonctions étanches, qui participent à la transmission des signaux d'une cellule à l'autre, aboutirait également à la formation de tumeurs. Les mutations du gène *disc-large* se manifestent par une transformation néoplasique des épithéliums larvaires. Ce gène code la protéine Disc-large, qui appartient à la superfamille des protéines MAGUK. Ces protéines sont localisées sur la face interne de la membrane plasmique, et sont concentrées aux jonctions étanches. Elles peuvent se lier directement aux protéines transmembranaires qui forment ces jonctions, ainsi qu'à d'autres protéines transmembranaires qui y sont associées. Elles participent notamment à l'organisation des membranes cellulaires, en regroupant les récepteurs aux endroits des jonctions étanches.

Ainsi, des protéines MAGUK assurent une agglutination des récepteurs de l'EGF à proximité des jonctions étanches. Le facteur de croissance EGF sert à la communication entre les cellules : libéré par une cellule, il se fixe sur son récepteur, porté par la cellule



3. LES JONCTIONS qui lient deux cellules adjacentes sont de deux types. Chez les vertébrés, les jonctions étanches, sont constituées de molécules permettant la fusion des membranes plasmiques. Elles forment des sortes de joints circulaires d'étanchéité, qui empêchent toute communication entre le milieu où baigne la partie supérieure des cellules et le milieu qui entoure leur base (en haut). Les jonctions adhérentes et les desmosomes sont organisés par points, à la façon de boutons-pression. Elles sont formées de l'assemblage de molécules adhérentes, des cadhérines, par exemple, qui s'enchevêtrent à l'endroit de la jonction (en bas).



4. LES PROTÉINES MAGUK participent à la communication entre les cellules épithéliales de drosophile. Quand une cellule libère le facteur EGF, un messager de l'information (à gauche), ce dernier ne transmet de messages qu'à condition de trouver son récepteur sur la cellule cible. Son récepteur est fonctionnel seulement s'il est dimérisé, c'est-à-dire constitué de l'assemblage de deux sous-unités. En outre, les récepteurs doivent être concentrés à proximité des jonctions étanches, où se transmet le signal. La protéine MAGUK, liée d'une part aux récepteurs de l'EGF et d'autre part aux molécules adhérentes de la jonction, assure une agglutination des récepteurs à proximité des jonctions (à droite). En revanche, quand la protéine MAGUK est mutée, les récepteurs ne forment plus de dimères et ne se concentrent plus près des jonctions : la communication entre les deux cellules est interrompue (à gauche).