

voisine. Le récepteur de l'EGF est fonctionnel seulement quand deux sous-unités sont assemblées. Il est connecté aux molécules adhérentes de la jonction étanche par l'intermédiaire de protéines MAGUK, qui concentrent les récepteurs de l'EGF près de la zone de communication. Quand le nombre de récepteurs, proches de la jonction étanche, est insuffisant, la signalisation est inefficace.

Chez la drosophile, l'absence de la protéine Disc-large aboutit à une désorganisation des jonctions étanches, qui s'accompagne d'une perte de la polarité cellulaire. Au lieu d'être concentrés dans les zones utiles, les récepteurs de l'EGF sont alors sans doute répartis uniformément à la surface des cellules dont le gène *disc-large* est muté. La réduction de la densité locale de ces récepteurs semble abolir leur fonction de signalisation.

L'analyse de la protéine Disc-large éclaire certains mécanismes humains : l'homologue humain du gène *disc-large* a récemment été isolé grâce aux informations de séquences fournies par la drosophile. La protéine Disc-large humaine se lie au produit du gène suppresseur de tumeurs APC, un gène de prédisposition au cancer colorectal chez l'homme ; elles participeraient à la régulation de la prolifération cellulaire. Ainsi les protéines de la famille MAGUK joueraient un rôle indirect dans la

tumorigenèse : quand elles sont mutées ou absentes, elles désorganisent la signalisation intercellulaire, ce qui perturberait notamment la transmission des signaux antiprolifératifs.

Ainsi l'intégrité des jonctions adhérentes et des jonctions étanches est indispensable à la régulation de la prolifération des cellules épithéliales. Un autre type de jonction, les jonctions communicantes, participerait également à cette régulation. Deux cellules adjacentes mettent en commun deux molécules qui s'assemblent en un canal transmembranaire par lequel diverses molécules passent d'une cellule à l'autre. Ces canaux participent aux échanges moléculaires entre les cellules. Elles ont également un rôle antitumoral : un mutant de drosophile dont la structure ou le fonctionnement des jonctions communicantes est perturbé a diverses tumeurs.

L'échange de signaux intercellulaires requiert un contact étroit entre la cellule qui émet un signal et celle qui le reçoit. Les interactions fortes entre les molécules d'adhérence rendent efficaces des interactions de faible intensité entre une molécule signal et son récepteur. Réciproquement, les liaisons entre des ligands et leurs récepteurs, concentrés à proximité des jonctions intercellulaires renforcent l'adhérence entre les cellules communicantes.

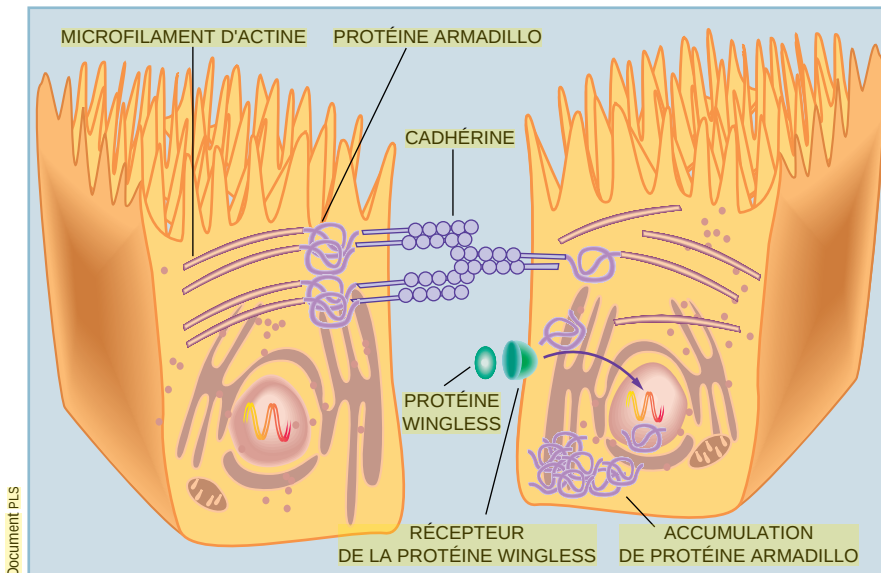
Toute désorganisation des jonctions perturbe plusieurs voies de signalisation. De surcroît, une anomalie d'un type de jonctions risque d'enrayer la formation et le fonctionnement des autres jonctions. Ainsi, en l'absence de Cadherine-E, les cellules épithéliales de l'embryon de drosophile ne forment pas de jonctions adhérentes, perdent leur polarité membranaire et présentent des jonctions étanches anormales. Adhérence, communication intercellulaire et prolifération cellulaire sont étroitement associées dans les pathologies cancéreuses.

Gènes du développement et cancer

Comment un signal peut-il agir sur l'adhérence et sur la communication cellulaire et, par voie de conséquence, sur la prolifération cellulaire ? Parce qu'il peut entraîner simultanément une réorganisation globale des contacts cellulaires et un changement de la programmation génétique. Ainsi, chez la drosophile, les molécules de Cadherine-E sont-elles reliées aux microfilaments d'actine par une protéine nommée Armadillo. Aux jonctions adhérentes, Armadillo assure le maintien de l'ossature des cellules. Au cours de l'embryogenèse, elle intervient dans la mise en place des segments de l'embryon.

Enfin, Armadillo participe aussi à la transduction du signal : en réponse à un signal Wingless, elle s'accumule dans le cytoplasme et dans le noyau. Aux jonctions adhérentes, la quantité de cette protéine semble diminuer : la délocalisation d'Armadillo de la membrane vers le cytoplasme, au cours de la fixation de la protéine Wingless, entraînerait une diminution de la force de cohésion des jonctions adhérentes. Dans le noyau, Armadillo se fixe à la protéine nucléaire LEF-1. Cette dernière se lie à l'ADN, notamment au promoteur du gène codant la Cadherine-E : on suppose que la synthèse de Cadherine-E diminue quand Armadillo se lie à LEF-1 ; l'adhérence intercellulaire et la transmission des signaux antiprolifératifs diminueraient.

Ainsi, dans le cytoplasme, la protéine Armadillo participerait à la transduction du signal Wingless ; dans le noyau, elle commanderait la transcription du génome ; aux jonctions adhérentes, elle serait l'un des consti-



5. LA PROTÉINE ARMADILLO a plusieurs fonctions : dans les jonctions adhérentes normales (à gauche), elle sert de lien entre les molécules de Cadherine-E et les microfilaments d'actine du cytosquelette, l'armature des cellules. Quand une protéine Wingless se lie à son récepteur, la protéine Armadillo s'accumule dans le cytoplasme, quitte partiellement la jonction adhérente et, dans le noyau, active ou inhibe la transcription du génome (à droite). Armadillo assure à la fois l'adhérence et la signalisation, ce qui montre combien ces deux fonctions sont liées.

tuants de la superstructure qui relie les cellules entre elles. La fonction de signalisation et la fonction d'adhérence sont regroupées au sein d'une même molécule, ce qui confirme les liens étroits qui lient ces deux fonctions.

Chez les mammifères, l'homologue de la protéine Wingless intervient dans la morphogénèse. En outre, chez la souris, la surexpression du gène *wingless* dans les glandes mammaires y déclenche la formation de tumeurs.

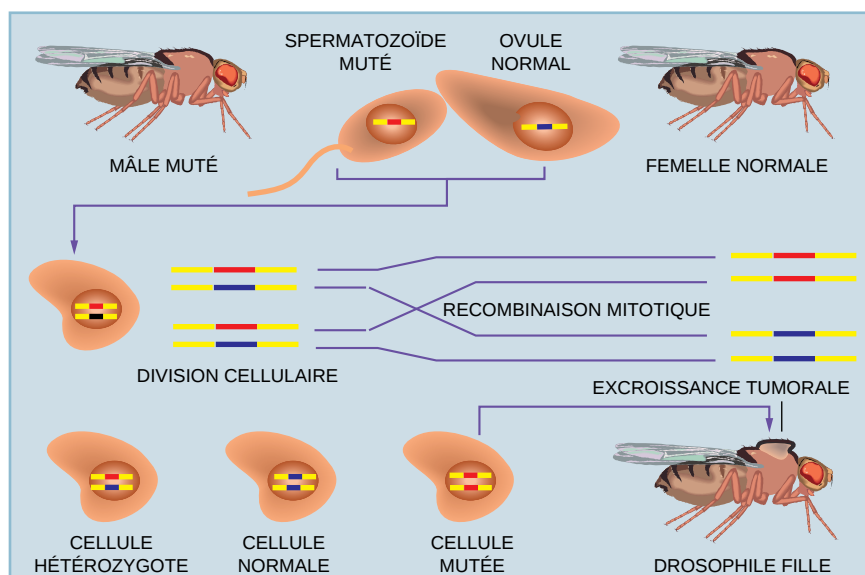
Gènes du développement et gènes du cancer sont étroitement liés. La fonction normale des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs consiste souvent à contrôler la prolifération et la différenciation cellulaire au cours du développement.

Production de mosaïques

Une nouvelle méthode devrait permettre d'isoler la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Elle consiste à obtenir, chez des drosophiles adultes, des amas de cellules tumorales. Pour ce faire, on mute les gènes de drosophiles normales. Les mutations sont réparties de façon aléatoire, dans tout le génome. Lorsque les cellules de la reproduction de la mouche portent une mutation, cette dernière est transmise à la descendance.

Quand on croise cette drosophile mutée et une drosophile normale, les individus de la descendance ont une copie (ou allèle) normale et une copie mutée du même gène. Quand cette mutation est localisée dans un gène suppresseur de tumeurs, la mouche ne présente aucun défaut visible. Au cours d'une division cellulaire, les chromosomes sont dupliqués et chaque cellule fille reçoit le même lot de gènes que la cellule mère (notamment une copie normale et une copie anormale du gène muté).

Pourtant, dans certaines conditions, on réussit à regrouper dans une des deux cellules filles les deux copies normales, et dans l'autre cellule fille, les deux copies mutées. La drosophile obtenue est qualifiée de mosaïque génétique : elle est constituée d'une majorité de cellules hétérozygotes (c'est-à-dire portant un allèle normal et un allèle muté du gène), de quelques cellules qui ont deux allèles



6. IDENTIFICATION DES GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS chez la drosophile. Pour isoler ces gènes chez la mouche, on introduit des mutations dans le génome d'un individu mâle et on le croise avec une femelle normale. Les descendants héritent d'une copie mutée et d'une copie normale de divers gènes. Ces insectes ont été manipulés pour qu'ils expriment aussi une enzyme, la FLP recombinase, qui permet des recombinaisons intéressantes dans un petit nombre de cellules : la recombinaison est telle que les deux allèles anormaux d'un même gène se regroupent dans une cellule, tandis que l'autre cellule issue de la même division cellulaire emporte les deux gènes normaux issus de la mère. Ainsi, la drosophile fille est viable puisqu'elle a l'ensemble des cellules qui portent les deux allèles normaux, mais elle a, en surplus, des cellules qui portent les deux gènes mutés. Quand ces gènes correspondent à des gènes suppresseurs de tumeurs, leur inhibition déclenche une prolifération tumorale. Quand les individus issus de ce type de croisement portent des tumeurs visibles, on peut isoler le gène muté. Cette méthode devrait permettre d'isoler l'essentiel des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, et de découvrir leurs homologues humains.

normaux et de quelques cellules qui ont deux allèles mutés.

Quand la mutation est localisée sur un gène suppresseur de tumeurs, les cellules qui ont deux gènes mutés se multiplient sans contrôle, et quand la prolifération se traduit par une tumeur visible en surface, on la détecte aisément. On isole alors le gène dont la mutation a déclenché les mécanismes tumoraux, et l'on recherche s'il s'agit bien d'un gène suppresseur de tumeurs. On pourra ainsi tester la participation potentielle de chacun des gènes de la drosophile à la formation de tumeurs.

De cette façon, on devrait isoler de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile et identifier leurs homologues chez l'homme. Menées parallèlement au séquençage du génome humain, ces études permettront de dresser la liste des gènes de prédisposition au cancer chez l'homme. Le dépistage précoce des personnes à risque de cancer et la compréhension des mécanismes fondamentaux de la tumorigénèse en seront améliorés.

François SCHWEISGUTH mène des recherches sur la génétique du développement de la drosophile, à l'Institut Jacques Monod (CNRS, UMR 9922, Université Paris VII). Jean Paul THIERY dirige le laboratoire *Compartimentation et dynamique cellulaires*, Unité CNRS UMR 144, à l'Institut Curie.

Jean Paul THIERY et Brigitte BOYER, *Les molécules adhésives et la communication cellulaire*, in *Pour la Science*, n° 179, septembre 1992.

Mark PEIFER, Sandra ORSULIC, Li-Mei PAI et Joseph LOUREIRO, *A Model System for Cell Adhesion and Signal Transduction in Drosophila*, in *Development*, supplément, pp. 163-176, 1993.

Kellie L. WATSON, Robin W. JUSTICE et Peter J. BRYANT, *Drosophila in Cancer Research : The First Fifty Tumor Suppressor Genes*, in *Development*, n° 18, pp. 19-33, 1994.

Tian XU, Sheng ZHANG, Rodney A. STEWART et Wan YU, *Identifying Tumor Suppressor Genes in Mosaics*, in *Development*, n° 121, pp. 1053-1063, 1995.