

# Comment découvrir de nouveaux gènes anti-angiogéniques grâce à l'étude de la trisomie 21

Olivier Trédan

Département d'oncologie médicale et Inserm U590, Centre Léon Bérard, Lyon

<TREDAN@lyon.fnclcc.fr>

Dans ces mêmes colonnes l'année dernière, David Malka nous avait déjà mis la puce à l'oreille : les sujets porteurs de trisomie 21 (ou syndrome de Down en anglais) ont une faible incidence de cancers solides parce qu'ils font moins d'angiogenèse [1]. C'est un fait, les personnes porteuses de 3 chromosomes 21 ont moins de cancers du sein et moins de cancers du côlon [2]. Elles ont, par ailleurs, un taux circulant d'inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse (notamment l'endostatine) plus important que la population normale. L'hypothèse est donc que certains gènes surnuméraires du chromosome 21 sont protecteurs contre les tumeurs solides car ils inhibent la néoangiogenèse tumorale. Ainsi, dans une étude publiée dans *Nature* en 2009, il avait été montré que le gène *DSCR1* (*Down's syndrome candidate region-1*), lorsqu'il est présent en 3 exemplaires, inhibe l'activité du facteur NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) dont le rôle est de déclencher la transcription des gènes impliqués dans l'angiogenèse [1, 3].

Dans cette étude américaine, le modèle utilisé était la souris Ts65Dn qui présente 3 copies d'à peu près 50 % des gènes du chromosome 21 humain. Dans ce modèle, la croissance tumorale du carcinome pulmonaire de Lewis et du mélanome B16F10 était réduite par rapport aux souris contrôles. Pour rechercher de manière plus spécifique d'autres gènes du chromosome 21 impliqués dans l'inhibition de la néoangiogenèse tumorale, une équipe de la *Queen Mary University* de Londres a travaillé sur un autre modèle murin de trisomie 21 : le modèle Tc1. Les souris Tc1 ont des caractéristiques phénotypiques proches de la trisomie 21 humaine (anomalie dans le développement cérébral, cardiaque, etc.) et expriment 3 copies d'à peu près 80 % des gènes du chromosome 21 humain. En utilisant les mêmes modèles tumoraux (carcinome pulmonaire de Lewis et mélanome B16F10), l'équipe anglaise a confirmé la faible croissance des tumeurs lorsqu'elles sont transplantées sur les souris trisomiques (en comparaison avec

le modèle non-trisomique). Cette étude, publiée dans *Nature* en juin 2010, confirme que les 3 copies des gènes du chromosome 21 réduisent la néoangiogenèse tumorale en inhibant la réponse angiogénique au *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [4].

L'intérêt de cette étude est qu'elle s'attache particulièrement à mettre en évidence les gènes en cause dans cette inhibition de la néoangiogenèse tumorale. Ainsi, il apparaît que la copie supplémentaire de certains gènes spécifiques aboutit à un effet anti-angiogénique :

- le gène *ADAMTS1* qui code pour une protéase qui inhibe l'angiogenèse ;
- le gène *ERG* qui code pour un facteur de croissance impliqué dans la formation des tubes endothéliaux ;
- les gènes *JAM-B* et *PTTG1P* qui codent pour des protéines liées aux cellules endothéliales (ces gènes n'avaient pas encore été impliqués dans l'angiogenèse tumorale).

Chacun de ces gènes pris individuellement et lorsqu'il est présent en 3 exemplaires dans le stroma tumoral, a donc une activité anti-angiogénique et anti-tumorale. La déplétion d'une copie de chacun de ces gènes permet de restaurer l'activité angiogénique normale du VEGF.

La première conclusion de cette étude est que l'analyse génotypique de la trisomie 21 a permis d'approfondir les connaissances dans le domaine de la génomique de la néoangiogenèse tumorale : de nouveaux gènes, spécifiques de l'endothélium, ont une activité anti-angiogénique, mais uniquement lorsqu'il existe chez le même individu 3 copies de ces gènes. En ce qui concerne la trisomie, cette « extra-dose » de gènes (comme l'appellent les auteurs) explique la protection contre les tumeurs solides. La seconde conclusion, en forme de perspective pour le traitement anticancéreux, est la mise en évidence de nouvelles cibles. Une copie supplémentaire d'un de ces 4 gènes permet d'obtenir une action anti-tumorale. Une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu pourrait aboutir au développement de nouvelles thérapies anti-angiogéniques.

## Références

1. Malka D. *VEGF Actu* 2009 ; 16 : 15-6.
2. Yang Q, *et al. Lancet* 2002 ; 359 : 1019-25.
3. Baek KH, *et al. Nature* 2009 ; 459 : 1126-31.
4. Reynolds LE, *et al. Nature* 2010 ; 465 : 813-7.

