

## Fonctions paradoxales pour TFF1

Marie-Christine Rio

> Les peptides en trèfle (*trefoil factors*, TFF) [1] sont au nombre de trois: TFF1 encore appelé pS2, TFF2 ou *spasmolytic peptide* (SP) et TFF3 ou *intestinal trefoil factor* (ITF). Ils sont caractérisés par la présence, en une (TFF1 et TFF3) ou deux (TFF2) copies, du domaine TFF comprenant 3 boucles formées par 3 ponts disulfures. Les TFF sont exprimés et sécrétés au niveau de la muqueuse du tractus digestif, et sont spécifiques d'un tissu donné: TFF1 de l'estomac, TFF2 de l'estomac et du duodénum, et TFF3 de l'intestin. Grâce à leur capacité d'induire la motilité cellulaire, ils prennent part au processus de régénération de l'épithélium gastro-intestinal, lorsque celui-ci est lésé dans certaines maladies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn, les ulcères, ou encore la rectocolite hémorragique [1]. De plus, ces peptides interagissent avec les mucines et participent à la formation du mucus qui recouvre la partie apicale de la muqueuse gastro-intestinale et la protège des agressions que pourrait provoquer le milieu contenu dans la lumière intestinale [2]. On peut donc considérer ces peptides comme les gardiens de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale [1-3].

TFF1 se distingue, au sein de cette famille de peptides, par une fonction supplémentaire de suppresseur de tumeurs gastriques. Cette dernière a été établie à partir d'un faisceau de données provenant, d'une part, d'observations faites chez l'homme et, d'autre part, d'expériences réalisées chez la souris. Ainsi, alors que la muqueuse gastrique normale synthétise de grandes quantités de TFF1, ce n'est pas le cas dans la moitié des tumeurs gastriques [1]. Cette absence de synthèse est due à

des délétions ou à des altérations du gène *TFF1* [4], ou encore à des modifications de sa méthylation [5]. De plus, en accord avec ces observations, l'invalidation du gène *TFF1* par recombinaison homologue chez la souris conduit au développement systématique d'adénomes antro-pyloriques pouvant parfois dégénérer en carcinomes [6]. Enfin, même si l'argument est indirect, il faut signaler le taux relativement faible de cancers de l'estomac observés dans une population présentant une trisomie 21 (*Down's syndrome*). Or, le gène *TFF1* est justement localisé sur ce chromosome [7].

Dans une étude récente émanant de notre laboratoire, l'analyse de plusieurs lignées de cellules d'origine gastro-intestinale (HCT116, IEC18, AGS), exprimant TFF1 après transfection de l'ADNc, ou traitées par la protéine TFF1 recombinante pure, a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans cette fonction de TFF1 [8].

Dans tous les cas que nous avons étudiés, la présence de TFF1 est associée de façon significative à une augmentation du nombre de cellules en phase G1 du cycle cellulaire. L'étude de quelques marqueurs des différentes phases du cycle cellulaire tels que la cycline D1, le PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) et la cycline B1 confirme une modification de la répartition des cellules dans le cycle au détriment des phases prolifératives S et G2/M. La régulation du cycle cellulaire est sous le contrôle de kinases spécifiques, les Cdk (*cyclin dependent kinases*), elles-mêmes contrôlées par des inhibiteurs spécifiques, les CdkI (*cyclin dependent kinase inhibitors*). Les quantités de CdkI sont augmentées en présence de TFF1, conduisant à une modu-

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 7104, Université Louis Pasteur, 1, rue Laurent Fries, BP 10142, 67404 Illkirch Cedex, France. [rio@igbmc.u-strasbg.fr](mailto:rio@igbmc.u-strasbg.fr)

lation des activités des protéines pRb (rétinoblastome) et E2F, deux molécules clés du passage de la phase quiescente G1 à la phase proliférative S [9, 10]. Ainsi, l'activité du facteur de transcription E2F, responsable de l'expression de molécules indispensables à la phase S, est diminuée en présence de TFF1.

Non seulement le peptide TFF1 est anti-prolifératif, mais il est également anti-apoptotique: que les stimulus utilisés pour induire l'apoptose soient d'origine chimique (butyrate, céramides) ou physique (anoikis), ou encore par l'expression forcée de la molécule pro-apoptotique bad, la présence de TFF1 entraîne toujours une diminution de la mort cellulaire associée à une réduction partielle ou totale de l'activité des caspases-3, -6, -8 et -9 impliquées [8]. La caspase-9 est une caspase majeure située à l'origine de la cascade des caspases [11]. Son activation se fait par clivage au niveau d'une structure particulière, l'apoptosome. Cette maturation n'est pas altérée par la présence de TFF1, suggérant que des inhibiteurs de type IAP agissant directement sur la forme active de la caspase-9 [12] pourraient être responsables de l'inactivation des caspases en présence de TFF1.

Ces deux fonctions, anti-proliférative et anti-apoptotique de TFF1, bien que paradoxales, sont compatibles avec une fonction de suppresseur de tumeurs. C'est ainsi qu'agit aussi pRb, un suppresseur de tumeurs indispensable à l'ontogenèse rétinienne [9, 10]. En effet, la coexistence de



ces deux fonctions assure une différenciation tissulaire optimale, bloquant les cellules en G1, mais les protégeant d'une apoptose souvent associée à un arrêt du cycle cellulaire. Cette fonction de « facteur de différenciation » de TFF1 est tout à fait en accord avec toutes les données collectées à ce jour sur TFF1 tant *in vitro* qu'*in vivo* [1, 8]. Il reste maintenant à établir quelles sont la (ou les) voie(s) de signalisation capables de transmettre, au sein de la cellule, l'information provenant de ce peptide extracellulaire. La recherche de récepteurs spécifiques de TFF1 s'est toujours révélée infructueuse. La question reste posée de savoir si certaines mucines avec lesquelles TFF1 interagit directement pourraient jouer ce rôle [2]. ♦

### Opposite functions for trefoil factor 1

#### NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Des travaux récents [13] effectués sur des souris déficientes pour la voie de signalisation impliquant SHP2-ras-ERK *via* gp130 viennent de démontrer l'importance de cette voie pour la régulation de la transcription de pS2/TFF1 et la différenciation des cellules de la muqueuse gastrique.

## RÉFÉRENCES

- Ribieras S, Tomasetto C, Rio MC. The pS2/TFF1 trefoil factor, from basic research to clinical applications. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: F61-77.
- Tomasetto C, Masson R, Linares JL, et al. pS2/TFF1 interacts directly with the VWFC cysteine-rich domains of mucins. *Gastroenterology* 2000; 118: 70-80.
- Playford RJ, Marchbank T, Goodlad RA, Chinery RA, Poulson R, Hanby AM. Transgenic mice that overexpress the human trefoil peptide pS2 have an increased resistance to intestinal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2137-42.
- Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 119: 691-8.
- Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, Tahara E, Kudo Y, Yokozaki H. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis. *Cancer Lett* 2000; 149: 125-34.
- Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, et al. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-62.
- Satgé D, Sasco A, Geneix A, Malet P. Another reason to look for tumor suppressor genes on chromosome 21. *Genes Chrom Cancer* 1998; 21: 1.
- Bossenmeyer-Pourié C, Kannan R, Ribieras S, et al. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J Cell Biol* 2002; 157: 761-70.
- Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 222-31.
- Zheng L, Lee WH. The retinoblastoma gene: a prototypic and multifunctional tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001; 264: 2-18.
- Nunez G, Benedict MA, Hu Y, Inohara N. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* 1998; 17: 3237-45.
- Datta R, Oki E, Endo K, Biedermann V, Ren J, Kufe D. XIAP regulates DNA damage-induced apoptosis downstream of caspase-9 cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275: 31733-8.
- Tebbutt NC, Giraud AS, Inglesse M, et al. Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med* 2002; 8: 1089-97.

## NOUVELLE

### Syndrome de Bloom : hétérozygotie et prédisposition au cancer

Mounira Amor-Guérét

Cnrs UMR 8126,  
Institut Gustave Roussy, PR1,  
39, rue Camille Desmoulins,  
94805 Villejuif Cedex, France.

études publiées très récemment dans *Science* [1, 2]. En effet, ces travaux montrent que le fait d'être porteur d'une mutation sur une seule des deux copies du gène *BLM* est suffisant pour accroître le risque de développer une tumeur colorectale chez l'homme

> L'élucidation des bases génétiques de la prédisposition au développement de certains cancers constitue depuis ces dernières années un enjeu majeur pour tenter d'aborder des mécanismes fondamentaux impliqués dans les processus de cancérogenèse. Le syndrome de Bloom, maladie génétique rare, autosomique et récessive, présente l'une des meilleures corrélations connues entre instabilité

génétique et prédisposition tumorale, et notre équipe se consacre à l'étude de cette maladie. Du fait du mode de transmission récessif de cette maladie, nous nous posons la question de savoir si le gène *BLM*, dont les mutations sont à l'origine de ce syndrome, pourrait jouer un rôle dans le développement de cancers dans la population générale. La réponse est oui, comme en témoignent deux

et chez la souris.

La mutation des deux copies du gène *BLM* est à l'origine du syndrome de Bloom (BS) dont la caractéristique clinique majeure est l'incidence élevée de tumeurs. En effet, ces patients présentent une prédisposition à développer tous les types de cancers affectant la population générale mais à un âge plus précoce (*Tableau 1*) [3]. De plus, les cellules déri-