

9

CYCLIC NUCLEOTIDES AND CELL CYCLE PROGRESSION IN THE CHEMICALLY TRANSFORMED MOUSE FIBROBLASTS BP-A31.

Lagot D., Buchou I., Charollais R.H. and Mester J.
INSERM U55, 184, rue du Faubourg St. Antoine, 75012 Paris.

The effects of drugs inducing the accumulation of intracellular cAMP and/or cGMP on the proliferative response of quiescent BP-A31 cells to tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) were investigated by evaluating the rate of (^3H) thymidine incorporation. The presence of 3-isobutyl-1-methyl xanthine (IBMX; cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitor; 0.5 mM) abolished the TPA-induced G1-phase progression of the cells (without affecting the S-phase) and led to a decrease in the level of c-myc mRNA. Forskolin (activator of adenylate cyclase; $\geq 10^{-5}$) had a similar effect. To test the possibility that the inhibition of c-myc gene expression may be responsible for the block of the TPA-induced cell cycle progression, BP-A31 cells were stably transfected with an exogenous c-myc expressing plasmid. In such transfectants, IBMX was still a potent inhibitor of the TPA-dependent cell cycle progression, in spite of the continuous elevated level of the exogenous c-myc mRNA. We conclude that the cAMP-induced decrease in the level of c-myc mRNA may be related to, but is not the cause of the inhibition of the cell cycle progression by cAMP.

Paradoxically, when the quiescent BP-A31 cells were exposed to IBMX prior to the restimulation with TPA (IBMX removed from the medium at the time of addition of the mitogen), the mitogenic effect of TPA was greater than without IBMX pretreatment. This potentiating effect of IBMX is probably not due to cAMP as forskolin did not display a similar potentiating activity. Since IBMX inhibits also the cGMP phosphodiesterase, an increase in the intracellular content of cGMP may be involved in the potentiating activity of this drug. The role of cGMP was supported by the fact that sodium nitroprussiate (an activator of guanylate cyclase) also enhanced the mitogenic activity of TPA. However, none of these experimental manipulations of the cells had led to a measurable change in their content of cGMP. In addition, 8-Br-cGMP did not potentiate the cells' response to TPA. Therefore, the possibility that cGMP may be responsible for the increased mitogenic effect of TPA needs to be further studied.

10

STIMULATION PAR LA 1, 25 DIHYDROXYVITAMINE D₃ (1, 25 (OH)₂ D₃) DE L'ACTIVITE ADENYLATE CYCLASE DES CELLULES DE CANCER DU SEIN HUMAIN (T47D) : MODE D'ACTION ET EFFET SUR LA PROLIFERATION CELLULAIRE.

de Crémoux P., Calvo I., Gauville C., Lapière G., Abita J.P. Laboratoire de Pharmacologie et
unité Inserm 204, Hôpital saint Louis, Paris

Nous avons montré que lorsque les cellules T47D sont cultivées pendant au moins 48 h en présence de 2% de sérum de veau foetal et de 1, 25 (OH)₂ D₃ (ED-50 = 5×10^{-7} M), leur capacité de produire de l'AMP cyclique, lorsqu'elles sont stimulées par des effecteurs de l'adénylate cyclase (AC), est multipliée par 2 à 3. Le même effet est retrouvé lorsque l'activité de cette enzyme est mesurée directement sur des préparations membranaires de cellules T47D cultivées pendant 48 h en présence de 1, 25 (OH)₂ D₃. L'utilisation de Forskoline, capable d'activer directement l'AC, et du Vasoactive intestinal peptide (VIP), qui agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques, nous a permis de montrer que l'effet de la 1, 25 (OH)₂ D₃ n'est du, ni à une augmentation du nombre d'unités catalytiques, ni à une modification du nombre de récepteurs pour le VIP ou de leur affinité. Les résultats présentés indiquent que l'activation de l'AC est due à une augmentation de la synthèse de la protéine régulatrice Gs. Etant donné qu'il a été montré que l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire entraîne une inhibition de la prolifération de cellules mammaires normales et pathologiques nos résultats peuvent permettre d'expliquer l'inhibition de la prolifération des cellules T47D provoquée par la 1, 25 (OH)₂ D₃.