

également exprimée dans le placenta et dans le rein. Quel est son rôle dans ces tissus ? Comme d'autres membres de la même famille, l'enzyme membranaire possède une « pro-région » dont le clivage est peut-être nécessaire pour conférer une activité catalytique. Est-ce vraiment le cas, et quel en serait le mécanisme ? Cette enzyme agit-elle sur d'autres substrats que la pro-gélatinase A ? Y a-t-il d'autres membres de la même famille à la surface cellulaire pour activer d'autres MMP ? Ce travail ouvre certainement la voie à d'autres travaux dont les résultats pourraient avoir des conséquences importantes dans la thérapie du cancer.

P.C.

1. Birkedal-Hansen H, Werb Z, Welgus HG, Van Wart HE. *Matrix metalloproteinases and inhibitors: Proceedings of the Matrix Metalloproteinase Conference held at Sandestin Beach, FL, Sept. 11-15, 1989*. Jena : Gustav Fisher Verlag, 1992 : 1-501.
2. Vandenbunder B, Faucher V, Wernert N, Stéhelin D. Analyse moléculaire de l'angiogenèse tumorale. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 516-27.
3. Wolf C, Lefebvre O, Rouyer N, Chenard MP, Bellocq JP, Rio MC, Chambon P, Basset P. Protéases d'origine stromale et progression tumorale. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 507-15.
4. Alexander CM, Werb Z. Extracellular matrix degradation. In : Hay ED, ed. *Cell biology of extracellular matrix*. New York : Plenum Press, 1991 : 255-302.
5. Chen WT. Membrane proteases: roles in tissue remodeling and tumor invasion. *Curr Opin Cell Biol* 1992 ; 4 : 802-9.
6. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1067-72.

7. Matrisian I.M. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992 ; 14 : 455-63.
8. Kleiner DE, Stetler-Stevenson G. Structural biochemistry and activation of matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 1993 ; 5 : 891-7.
9. Pyke C, Ralkiaer E, Tryggvason K, Dano K. Messenger RNA for two type IV collagenases is located in stromal cells in human colon cancer. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 359-65.
10. Brown PD, Bloxidge RE, Stuart NS, Gatter KC, Carmichael J. Association between expression of activated 72-kilodalton gelatinase and tumor spread in non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 574-8.
11. Emonard HP, Remacle AG, Noel AC, Grimaud JA, Stetler-Stevenson WG, Foidart JM. Tumor cell surface-associated binding site for the M(r) 72,000 type IV collagenase. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 5845-8.
12. Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, Seiki M. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature* 1994 ; 370 : 61-5.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Rôle de la protéine Rb et de p53 dans l'équilibre entre prolifération et apoptose de la rétine et du cristallin.** Les gènes *Rb* et *p53* sont considérés comme des antioncogènes. *p53* joue également un rôle très important dans le contrôle de l'apoptose [1]. Des souris transgéniques exprimant l'antigène T du virus SV40 dans la rétine, sous le contrôle du promoteur codant pour l'IRBP (*interstitial retinal-binding protein*), développent un rétinoblastome. Cependant, l'antigène T est capable de se lier tout à la fois au produit du gène *Rb* et à la protéine *p53*, si bien que le rôle respectif de l'inactivation de ces deux protéines dans l'apparition de la tumeur ne peut être établi. Howes, *et al.* (San Antonio, TX, et Madison, WI, USA) ont résolu ce problème de manière élégante. Ils ont construit des souris transgéniques exprimant le gène *E7* du papillomavirus humain de type 16 (HPV-16 *E7*) sous le contrôle du promoteur du gène *IRBP*. *E7* peut complexer la protéine Rb, mais pas *p53*. Les animaux transgéniques ne développent pas de cancers mais, au contraire, une dégénérescence rétinienne en rapport avec une apoptose des photorécepteurs

[2]. En revanche, le même transgène chez des souris dont les deux allèles *p53* ont été mutés par recombinaison homologue induit l'apparition d'une tumeur rétinienne. On peut interpréter ces résultats en proposant que l'inactivation de *Rb* par la protéine *E7* entraîne une stimulation du cycle cellulaire, donc un signal mitotique, non coordonné ; dans ces conditions, ce gardien de la prolifération cellulaire qu'est *p53* entraîne l'apoptose [1]. Lorsque le gardien lui-même est absent, la stimulation mitotique aboutit à la formation d'une tumeur. Pan et Griep, de Madison (WI, USA) ont étudié l'influence des mêmes antioncogènes dans le cristallin de l'œil, en utilisant une stratégie légèrement différente. Des souris transgéniques synthétisant les protéines *E6* ou *E7* de papillomavirus humain sous le contrôle du promoteur du gène de l' α cristalline (αA) ont été créées. Les souris simples transgéniques ont, dans les deux cas, une cataracte dont les caractéristiques sont cependant légèrement différentes en ce que les souris $\alpha AE6$ n'ont pas de microphthalmie alors que ce signe existe chez les souris $\alpha AE7$. A l'examen histologique, les animaux

$\alpha AE6$ possèdent des fibres cristalliniennes qui demeurent nucléées, ce qui suggère que l'apoptose responsable de la dénucléation a été inhibée chez ces animaux dont *p53* est titrée par la protéine *E6*. En revanche, on note, au niveau des animaux *E7* des signes d'apoptose avec inhibition de la différenciation des fibres cristalliniennes et, en certaines zones, prolifération inappropriée. Les animaux double-transgéniques développent des tumeurs du cristallin [3]. Dans cet exemple, comme dans le précédent, l'inactivation de *Rb* par *E7* s'accompagne d'une augmentation de l'apoptose avec des signes de prolifération inappropriée alors que l'inactivation surajoutée de *p53* par *E6* permet le développement tumoral. Cette dernière anomalie isolée perturbe le phénomène d'apoptose qui joue un rôle important dans l'organogenèse terminale du cristallin.

- [1. Kahn A, Briand P. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 663-6.]
- [2. Howes KA, *et al.* *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1300-10.]
- [3. Pan H, Griep AE. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1285-99.]