

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Des antihormones naturelles !** L'administration d'inhibiteurs de la gonadolibérine (encore appelée LH-RH, ou GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) entraîne un blocage de la production d'hormones gonadotropes (FSH, LH) qui se fait à trois niveaux : la transcription, la glycosylation et la sécrétion. Dans les premières heures suivant l'injection de l'inhibiteur, la concentration de FSH, déterminée immunologiquement, baisse peu, alors que l'activité biologique s'effondre et qu'apparaissent des isoformes plus basiques de l'hormone. Ces isoformes sont probablement des formes partiellement déglycosylées de FSH ; elles sont non seulement inactives, mais encore bloquent, probablement par compétition pour la fixation au récepteur, l'action de l'hormone biologiquement active. On peut supposer que, dans les conditions normales, l'équilibre entre la production de molécules actives et inhibitrices d'hormones gonadotropes joue un rôle dans le contrôle de la fonction gonadique. Un déséquilibre pathologique pourrait être responsable de syndromes d'insuffisance gonadique résistant aux hormones gonadotropes. Par ailleurs, on peut envisager la synthèse de produits contraceptifs sur le modèle des anti-hormones naturelles décrites ici.

[Dahl KD, et al. *Science* 1988 ; 239 : 72-4.]

■■■ **Le contrôle de la transcription du génome du virus HIV-1 (virus responsable du SIDA) pourrait impliquer un bloc dans l'élongation des transcrits au niveau du LTR (*long terminal repeat*).** Ce problème du niveau auquel opère le contrôle de l'expression du génome d'HIV-1 a été très controversé. Nous nous faisons l'écho, il y a près de deux ans (*m/s* n° 5, vol. 2, p. 285), de résultats suggérant que l'activation de l'expression du génome par le produit du gène transactivateur *tat* était traductionnelle.

Depuis, de nombreuses publications ont démontré que la composante transcriptionnelle était importante, voire dominante ou exclusive. Très récemment, une équipe californienne vient de montrer que le mécanisme de l'activation transcriptionnelle par le gène *tat* n'était pas une augmentation de l'initiation de la transcription, mais une levée d'un bloc à l'allongement des transcrits situé dans la région « LTR » 5'. En l'absence de la protéine *tat*, la transcription s'arrête dans la région TAR du LTR, donnant de courts ARN polyadénylés. La séquence TAR semble donc jouer le rôle d'une séquence de fin de transcription. La protéine *tat* semble se comporter, quant à elle, comme un anti-terminateur de transcription, tel qu'il en existe de nombreux exemples chez les procaryotes. Rappelons par ailleurs que des phénomènes semblables interviennent dans le contrôle de l'expression des oncogènes *c-myc*, *c-fos* et *c-myb*. [Kay SY, et al. *Nature* 1987 ; 330 : 489-93.]

■■■ **Un certain nombre de protéines virales ou cellulaires sont acylées à leur extrémité N-terminale par l'acide myristique (acide gras à 14 atomes de carbone [1]).** Cette réaction enzymatique est catalysée par une myristyl transférase. La condition nécessaire, non toujours suffisante, est que l'acide aminé N-terminal de la protéine soit un glycolle ; le simple remplacement de ce dernier par une alanine empêche la réaction. Ces protéines sont synthétisées sur des ribosomes libres, myristylées, puis dirigées vers les membranes plasmiques. Le blocage de la synthèse protéique arrête la fixation de l'acide myristique, qui se fait donc en même temps que la traduction [2]. Parmi les protéines myristylées, on peut citer la protéine transformante du virus du sarcome de Rous *p60^{v-sarc}* et le proto-oncogène *p60^{c-sarc}*, la sous-unité catalytique de la protéine kinase

dépendant de l'AMP cyclique, la calcineurine B. Une délétion des 14 acides aminés N-terminaux de la *p60^{v-sarc}* ne supprime pas l'activité tyrosine kinase intrinsèque, mais empêche la myristylation, l'association à la membrane et abolit l'activité transformante. On peut donc penser que la myristylation est importante pour le ciblage des protéines sur la membrane plasmique et pour leur activité biologique.

[1. Sefton BM, Buss JE. *J Cell Biol* 1987 ; 104 : 1449-53.]

[2. Wilcox C, et al. *Science* 1987 ; 238 : 1275-8.]

■■■ **Comment induire la destruction de cellules tumorales par des cellules cytotoxiques non spécifiques de ces cellules ?** Une possibilité est d'injecter des anticorps bifonctionnels obtenus par couplage in vitro d'anticorps dirigés d'une part contre le complexe CD3-TCR (*T cell receptor*, récepteur pour l'antigène des cellules T). Les cellules T cytotoxiques « ciblées » sur les cellules tumorales sont activées par l'anticorps anti-CD3 et les lysent. Cependant, aucun antigène tumoral fort n'est retrouvé dans certaines tumeurs ; d'autres fois, ces antigènes sont sécrétés (cas de l'antigène carcino-embryonnaire), la forme libre risquant alors d'entrer en compétition avec la forme cellulaire pour lier le réactif immunologique. Une autre possibilité, récemment testée, est d'utiliser, pour cibler l'anticorps anti-CD3, non pas un autre anticorps mais une hormone spécifique d'un récepteur abondamment représenté sur les cellules à détruire. Une telle stratégie vient d'être évaluée in vitro en utilisant des molécules d'anticorps monoclonal anti-CD3 couplées à un agoniste synthétique de l'hormone MSH (*melanocyte stimulating hormone*) : ce réactif permet d'induire la lyse de cellules de mélanome par des lymphocytes T cytotoxiques.

[Liu MA, et al. *Science* 1988 ; 239 : 395-8.]