

Les anti-oncogènes en vedette Absences et liaisons dangereuses du produit p 110-114^{Rb} du gène du rétinoblastome

médecine/sciences a déjà beaucoup parlé du gène du rétinoblastome qui code pour la protéine p 110-114^{Rb} (de 110 à 114 kilodaltons) (*m/s* n° 6, vol 3, p. 363); elle en parlera probablement encore beaucoup.

La multiplication des cancers dans lesquels on peut mettre en évidence une perte d'une portion de matériel génétique a permis de généraliser le concept selon lequel la transformation cellulaire exigeait au moins deux étapes, l'une d'entre elle étant souvent l'inactivation ou la perte d'un locus gouvernant la production d'un anti-oncogène. Le gène *Rb* (gène du rétinoblastome) étant le premier gène codant pour un anti-oncogène à avoir été cloné, un nombre considérable de travaux a porté sur ses anomalies dans différents cancers. Outre les rétinoblastomes, dans lesquels la modification du locus *Rb* pourrait être constante, au moins trois autres types de cancers humains semblent parfois associés à des anomalies d'expression ou de structure du gène *Rb* : l'ostéosarcome, le cancer du sein et le cancer à petites cellules du poumon.

Les malades traités avec succès pour leur rétinoblastome développent ultérieurement avec une certaine fréquence d'autres tumeurs, principalement des ostéosarcomes, si bien qu'il paraît logique qu'une même anomalie génétique — l'altération du locus *Rb* — puisse favoriser l'apparition de ces deux types de cancer [1, 2].

Il semble exister aussi une légère augmentation des cancers du sein

chez les survivants à un rétinoblastome; de plus les mères des enfants ayant un ostéosarcome ont un risque accru d'avoir ce type de cancer. Différentes équipes ont trouvé des anomalies du gène *Rb* dans 20 à 30 % des lignées établies à partir de cancers mammaires... et dans environ 10 % des tumeurs primitives [2, 3].

Dans les cancers pulmonaires à petites cellules et tumeurs carcinoides du poumon, d'autres chercheurs ont mis en évidence une fréquence du réarrangement du locus *Rb* comparable à celle rapportée pour le cancer du sein, tant au niveau des lignées que des tumeurs primitives [2]. De plus, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre la p 110-114^{Rb} a conduit à la constatation d'une forte diminution ou d'une disparition de la protéine dans 80 % des lignées de tumeurs pulmonaires à petites cellules. Si c'est bien la diminution de l'activité biologique de la p 110-114^{Rb} qui est la cause de la prédisposition au cancer, plusieurs mécanismes peuvent être en cause : la diminution de l'expression du gène, comme nous l'avons discuté plus haut; et son inactivation post-traductionnelle, selon un type de mécanisme que nous avons discuté dans cette revue à propos du phénomène inverse, l'activation post-traductionnelle des oncogènes (*m/s* suppl. au n° 7, vol 3, p. 27). Certains produits d'oncogènes cellulaires seraient activés (p 60^{src}) ou stabilisés (p 53) par interaction avec des oncogènes viraux (antigènes T de polyome et de

SV 40) dont ce pourrait être l'un des modes d'action. Si ces protéines virales ont la propriété de contracter des interactions avec différents types de protéines cellulaires, on conçoit qu'elles pourraient agir aussi bien en inactivant ainsi un anti-oncogène qu'en activant un oncogène. Deux articles récents viennent de démontrer qu'en effet l'on pouvait aisément mettre en évidence des complexes entre deux types d'oncogènes viraux, E₁A d'adénovirus et T de SV40, et la protéine p 110-114^{Rb} [4, 5].

Il existe une courte région protéique des oncogènes viraux qui est très conservée chez tous les papovavirus (SV-40, polyome, BK, LPV), appelée domaine 2 [6]. La vingtaine d'acides aminés de cette région joue un rôle essentiel dans le pouvoir transformant de l'oncogène, pratiquement toute mutation à ce niveau l'inactivant. De telles modifications du domaine 2 de l'antigène T de SV 40 (entre les résidus 105 et 114) suppriment également sa capacité à s'associer avec la p 110-114^{Rb} [5]. Ces résultats prennent un signification accrue à la lecture d'un autre article qui montre que le domaine 2 de l'antigène de SV 40 (résidus 101 à 118) est fonctionnellement équivalent (et partiellement similaire au niveau structural) à la région comprise entre les résidus 121-139 du produit de l'oncogène E₁A [6]. Ces deux produits d'oncogènes pourraient donc former des complexes avec la p 110-114^{Rb} grâce, particulièrement, à une courte séquence peptidique qui est aussi

indispensable à l'activité transformante. L'importance potentielle de ce domaine 2 est renforcée par l'observation récente qu'elle était la cible de phénomènes de phosphorylation sur des sérines et des thréonines, catalysés par une protéine kinase insensible à l'AMP cyclique et activée par les facteurs de croissance [7, 8].

Les papillomavirus étroitement associés aux cancers du col utérin codent, eux aussi, pour une protéine fonctionnellement apparentée à E₁A et comportant une séquence homologue du domaine 2 [9]. On peut donc faire l'hypothèse que la « séquestration » de p 110-114^{Rb} dans un complexe au sein duquel elle pourrait être biologiquement inactive constitue l'un des procédés par lesquels les oncogènes nucléaires des virus à ADN exercent leur pouvoir transformant.

Il faut cependant se garder de tout enthousiasme excessif et ne pas considérer que l'on tient là la cause de l'oncogénèse virale. Rappelons que E₁A est aussi un activateur de certains facteurs transcriptionnels

(facteur *TATA box*), un inducteur ou un activateur de protéines activateuses de *enhancers*, un inhibiteur d'autres *enhancers*..., que T de SV 40 forme des complexes non seulement avec p 110-14^{Rb} mais aussi avec p 53, le facteur transcriptionnel AP2 (qui intervient dans la réponse transcriptionnelle aux inducteurs de prolifération), une sous-unité de l'ADN polymérase. L'ensemble reste donc passablement confus, suggérant toute une série de pistes dont beaucoup probablement se révéleront fausses. Reste — et cela ne sera probablement pas démenti — que les anti-oncogènes, comme nous le disions il y a plus de deux ans (*m/s suppl. au n° 7, vol. 3, p. 22*), constituent une des clés du contrôle de la prolifération cellulaire.

A. K.

1. Friend SH, Horowitz JM, Gerber MR *et al.* Deletions of a DNA sequence in retinoblas-

tomas and mesenchymal tumors: organization of the sequence and its encoded proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9059-63.
2. Marx JL. Eye cancer gene linked to new malignancies. *Science* 1988; 241: 293-4.
3. Lee EY, To H, Shew JY, Bookstein R, Scully P, Lee WH. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in human breast cancers. *Science* 1988; 241: 218-21.
4. Whyte P, Buchkovitch KJ, Horowitz JM, *et al.* Association between an oncogene and an antioncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1988; 334: 124-9.
5. De Caprio JA, Ludlow JW, Figge J, *et al.* SV 40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. *Cell* 1988; 54: 275-83.
6. Moran E. A region of SV 40 large T antigen can substitute for a transforming domain of the adenovirus E1A product. *Nature* 1988; 334: 168-70.
7. Robertson M. Molecular associations and conceptual connections. *Nature* 1988; 334: 100-2.
8. Sommer J, Mulligan JA, Lozeman FJ, Krebs EG. Activation of casein kinase II in response to insulin and to epidermal growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8834-8.
9. Phelps WC, Yee CL, Munger M, Howley P. The human papillomavirus type 16E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to those of adenovirus E1A. *Cell* 1988; 53: 539-47.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Préférence sexuelle et histocompatibilité.** Les souris mâles de souche pure choisissent de préférence une partenaire possédant un type d'histocompatibilité (H2) différent du leur [1]. S'agit-il d'une aversion congénitale pour leur propre odeur ou d'une réaction à leur histoire familiale antérieure? Pour répondre à cette question Yamazaki *et al.* (Philadelphie et New-York) ont séparé des souriceaux de leur mère et les ont fait élever par des mères adoptives, ne différant de la mère biologique que par la région H2. Devenus adultes, les mâles ont manifesté une préférence marquée pour les femelles de leur propre type H2, avec lesquelles ils n'avaient pas été en contact. Les auteurs concluent que l'empreinte sensorielle (odeur des parents adoptifs et du reste de la portée) oriente

le choix du partenaire, amenant normalement le mâle — il semble qu'il en soit de même pour la femelle — à éviter de s'accoupler avec ses plus proches parents.

[1. Boyse EA, *et al.* *Trends Genet* 1987; 3: 97.]

[2. Yamazaki K, *et al.* *Sciences* 1988; 240: 1131-2.]

■■■ **L'intolérance héréditaire au fructose est une maladie récessive autosomique due au déficit en aldolase B hépatique.** Seule aldolase capable de métaboliser le fructose, son gène est situé sur le chromosome 9; la fréquence du gène déficient est de l'ordre de 1 % à l'état hétérozygote. Des travaux antérieurs avaient établi qu'il existe une protéine inactive immunoréactive et que la lésion bio-

chimique est hétérogène [1]. L'équipe de Cox [2] vient de montrer la première lésion biochimique précise dans cette maladie: il s'agit d'une mutation ponctuelle, qui siège sur l'exon 5 (le gène en compte 9); elle conduit au remplacement d'une alanine en position 148 par une proline, ce qui entraîne un changement de conformation de la chaîne dans une région proche de la combinaison enzyme-substrat. Les auteurs ont retrouvé la même mutation dans quatre familles sans relation entre elles. Cette mutation est donc probablement la lésion biochimique la plus fréquente dans l'intolérance héréditaire au fructose.

[1. Gregori C, *et al.* *Ann Hum Genet* 1982; 46: 281-92.]

[2. Cross NCP, *et al.* *Cell* 1988; 53: 881-5.]