

**Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :**
Richard Benarous*
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Philippe Kourilsky**
Marc Peschanski

* R. Benarous : Inserm U.15, CHU Cochin-Port-Royal, 24 rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

** P. Kourilsky : Inserm U.277, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

1. Masuda H, Miller C, Koeffler HP, Battifora H, Cline MJ. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 7716-9.
2. Mowat MA, Cheng A, Kimura N, Bernstein A, Benchimol S. Rearrangements of the cellular p53 gene in erythroleukemic cells transformed by Friend virus. *Nature* 1985 ; 314 : 633-6.
3. Hinds P, Finlay CA, Levine AJ. Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J Virol* 1989 ; 63 : 739-46.
4. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsp 70-53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1989 ; 8 : 531-9.
5. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989 ; 57 : 1083-93.

Un proto-oncogène qui est en fait un anti-oncogène : p53

Supposons que soit étudiée une protéine particulièrement abondante dans les cellules transformées, formant des complexes avec des produits d'oncogènes viraux... telle la phosphoprotéine de 53 kDa « p53 ». Si, de plus, des résultats indiquent que l'hyperexpression de cette protéine dans des cellules transfectées par un ADNc de p53 immortalise ces cellules et que p53, comme myc, l'antigène T de polyome et la protéine E₁A d'adénovirus, coopère avec l'oncogène ras activé pour aboutir à la transformation maligne, peu de scientifiques contesteront que p53 est un oncogène. La découverte de remaniements du gène p53 dans les tumeurs humaines et de souris semblait confirmer cette assimilation de p53 à un oncogène [1, 2]. A partir de 1988, il apparut que seuls des gènes p53 mutés étaient, en fait, transformants, comme cela est le cas pour de nombreux proto-oncogènes (ras, neu/erbB-2).

Cependant, alors qu'habituellement les proto-oncogènes sont activés par des mutations en des sites bien spécifiques, une grande diversité de modifications (mutations ponctuelles, délétions, insertions) dans une région du messenger correspondant à environ 25 % de la région codante semble avoir la capacité d'activer la p53... ce qui suggère que cette activation est bien plutôt une inactivation d'une protéine dont le rôle normal est d'inhiber la prolifération cellulaire [3, 4]. D'ailleurs, on observe que les produits du gène p53 activé ont perdu la capacité de former des complexes avec l'antigène T du virus SV-40.

On peut supposer que l'hyperexpression dans une cellule de p53 inactivée conduit à la formation de multimères inactifs incluant les molécules normales de p53 synthétisées sous le contrôle des gènes endogènes, ce qui expliquerait l'effet en trans d'une protéine dont on suppose qu'elle est biologiquement inerte.

Le corollaire au modèle proposé ci-dessus est que l'hyperexpression de p53 normale... c'est-à-dire biologiquement active, doit avoir des conséquences anti-prolifératives. C'est ce qui vient d'être brillamment démontré par l'équipe de J. Levine (Princeton, NJ, USA) [5]. La cotransfection de cellules par des plasmides commandant l'hyperexpression de protéines Ras activée et, soit E₁A, soit p53 mutée, aboutit à la transformation cellulaire ex vivo (formation de foyers).

Ces foyers sont inhibés lorsque les cellules sont transfectées par, en plus, un plasmide dirigeant la synthèse de p53 normale. Un petit nombre de foyers se forment néanmoins : à leur niveau, soit le gène p53 n'est pas exprimé... soit il est muté et aboutit à la synthèse du même type de p53 oncogénique que celui qui avait été initialement détecté dans des cellules néoplasiques.

Le mécanisme responsable de l'effet anti-oncogénique de p53 pourrait être très proche de celui discuté abondamment dans m/s à propos du gène Rb (m/s n° 8, vol. 4, p. 520 ; n° 10, vol. 4, p. 606 ; n° 4, vol. 5, p. 259).

La protéine p105^{Rb} se fixe à des produits d'oncogènes « nucléaires », notamment à l'antigène T de SV-40 et à E₁A. p53 se fixe en une région de T de SV-40 située en une position plus carboxyterminale que celle responsable de la fixation de p105^{Rb} ; elle se fixe également au produit de l'oncogène adénoviral E₁B. p53 pourrait donc avoir des effets antiprolifératifs par elle-même et être complexée par un excès de produit de certains oncogènes ou de p53 mutée. Elle pourrait aussi n'agir qu'en complexant des produits d'oncogènes, les rendant indisponibles pour activer la prolifération cellulaire.

La modification de la séquence des produits d'oncogènes réellement impliqués dans un processus de transformation maligne est extrêmement fréquente. Il se pourrait donc qu'en réalité d'autres « proto-oncogènes » soient en fait des anti-oncogènes dont le pouvoir antiprolifératif serait supprimé par ces altérations structurales.

A. K.