

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Un gène protecteur contre l'hypercholestérolémie? Dans la famille d'un jeune malade atteint d'une forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale par anomalie du récepteur des LDL (*low density lipoproteins*), l'équipe des prix Nobel M.S. Brown et J.L. Goldstein (Dallas, TX, USA) a observé qu'il existait deux types d'hétérozygotes. Les uns étaient hypercholestérolémiques comme attendu. Les autres avaient un cholestérol normal [1]. La ségrégation de ces deux caractères (« hypercholestérolémie » et « suppression de l'hypercholestérolémie ») chez des sujets hétérozygotes pour un déficit en récepteur des LDL semble liée à la transmission de deux gènes autosomiques différents. Le gène suppresseur supposé n'est pas celui de l'apolipoprotéine B (apoB), ni de l'apoE,

deux ligands du récepteur des LDL. Il semble (quoique cela ne soit pas encore sûr) être également capable de diminuer la cholestérolémie de sujets normaux. Ce gène suppresseur pourrait donc interférer avec le catabolisme normal des lipoprotéines et constituer un allèle protecteur naturel contre l'hypercholestérolémie. [1. Hobbs HH, *et al. J Clin Invest* 1989; 84: 656-64.]

■■■ Adipsine, voie alterne du complément et obésité. L'adipsine est une protéase à sérine sécrétée par les adipocytes dans la circulation sanguine (*m/s n° 9, vol. 3; p. 555 et 557*). Une corrélation a été proposée entre la concentration plasmatique d'adipsine et certaines obésités génétiques. L'équipe de B. Spiegelman (Boston, MA, USA) a maintenant montré que cette adipsine avait une activité

mimant étroitement celle du facteur D du complément : cliver le facteur B complexé au facteur C3 activé [1]. Cette réaction aboutit à l'activation de la voie alterne du complément. En fait, il se pourrait que l'adipsine, dont l'ADNc a été cloné à partir de tissu murin, fût réellement l'équivalent murin du facteur D... qui pourrait donc être de l'adipsine humaine. De même que l'ARNm d'adipsine est en quantité diminuée dans les adipocytes de souris et de rats génétiquement obèses, l'activité biologique de type « facteur D » est ainsi très réduite chez ces animaux. Les relations entre le système du complément et le métabolisme sont surprenants et restent sans explication claire à ce jour.

[1. Spiegelman B, *et al. Science* 1989; 244: 1483-6.]

L'oncogène v-erbA est un antagoniste du récepteur des hormones thyroïdiennes

Les gènes *c-erbA* codent pour des molécules c-ErbA qui sont des récepteurs des hormones thyroïdiennes. Ces récepteurs appartiennent à la super-famille des récepteurs nucléaires, molécules dont l'action sur la transcription de gènes particuliers dépend de la liaison de ligands tels les hormones stéroïdes, la vitamine D ou l'acide rétinoïque (*m/s suppl. au n° 7, vol. 3, p. 28*). Toutes ces molécules comportent trois types de domaines fonctionnels, responsables de : (1) la fixation à l'ADN, sur des motifs d'une dizaine de nucléotides très spécifiques de chaque type de récepteur ; (2) la fixation de l'hormone ; (3) l'action transcriptionnelle. L'activation de la transcription *via* les récepteurs des hormones stéroïdes semble être due à la propriété du complexe hormone/récepteur de se fixer *in vivo* à ses cibles d'ADN et

au démasquage par l'hormone du domaine transcriptionnellement efficace [1].

Le complexe entre le récepteur et un ligand antagoniste de l'action hormonale, tel le RU486, semble susceptible de se lier à l'ADN... mais non d'activer la transcription [1]. Il semble donc y avoir, dans ces cas, une compétition entre la fixation du complexe hormone/récepteur, activateur, et du complexe anti-hormone/récepteur, inhibiteur, sur les séquences régulatrices des gènes contrôlés par les hormones. Cette hypothèse a d'ailleurs été brillamment confirmée dans le laboratoire d'Edwin Milgrom par l'expérience schématisée dans la *figure 1* [2] : une cellule possède un gène témoin (rapporteur) transcrit sous la direction d'un promoteur contenant un site de fixation pour le récepteur de la pro-

gestérone ; ce gène est donc transcriptionnellement activé par le complexe hormone/récepteur. Il est aussi constitutivement activé par un récepteur tronqué possédant le domaine de liaison à l'ADN, mais non le domaine de liaison de l'hormone. Quand, par des expériences de co-transfection, la cellule test synthétise à la fois le récepteur normal et le récepteur tronqué, constitutif, le gène rapporteur est activé en l'absence d'hormone (du fait de la fixation du récepteur tronqué)... et inactivé en présence de RU486. Comme cet antagoniste ne peut pas se fixer sur le récepteur tronqué (et est d'ailleurs inactif si la cellule ne contient que ce type de récepteur), la seule explication est que le complexe RU486/récepteur déplace de son site de fixation la molécule tronquée activatrice et la remplace par un

→

complexe qui est inactif sur la transcription.

Le mécanisme d'action des récepteurs des hormones thyroïdiennes semble légèrement différent, puisque le récepteur ne liant pas l'hormone semble se comporter comme un inhibiteur transcriptionnel, cette inhibition étant inversée en activation lorsque l'hormone est ajoutée (figure 2) [3].

v-erbA est un gène viral (virus de l'érythroleucémie aviaire) qui se comporte comme un co-oncogène, augmentant et modifiant la spécificité d'oncogènes exprimés en même temps que lui. Le génome du virus de l'érythroleucémie aviaire (AEV) contient également l'oncogène *v-erbB* (équivalent viral du gène d'un récepteur tronqué du facteur de croissance EGF) qui est, à lui seul, transformant. L'expression conjointe de *v-erbA* est cependant nécessaire à la cancérisation des cellules de la lignée érythroïde, probablement en bloquant leur différenciation. La protéine *v-ErbA* semble avoir les mêmes propriétés de fixation à l'ADN que *c-ErbA*, le récepteur physiologique, mais ne fixe pas les hormones thyroïdiennes, si bien que la question de l'interaction fonctionnelle entre ces deux types de molécule restait jusqu'alors non résolue.

Deux articles récents des équipes de R. Evans (Salk Institute, La Jolla, CA, USA) et de B. Vennström (Embo Laboratory, Heidelberg, RFA) [3, 4] viennent de montrer que *v-ErbA* se comporte comme un inhibiteur constitutif de la transcription de gènes portant un élément ADN de réponse aux hormones thyroïdiennes, inhibant par compétition l'action activatrice du complexe hormone/*c-ErbA* (figure 2). Si on considère *v-ErbA* comme un récepteur naturellement tronqué au niveau de son domaine de liaison de l'hormone, on peut observer qu'une telle modification transforme le récepteur de stéroïdes en activateur constitutif et celui des hormones thyroïdiennes en inhibiteur constitutif dont l'action mime un peu celle du complexe RU486/récepteur de la progestérone illustrée dans la figure 1.

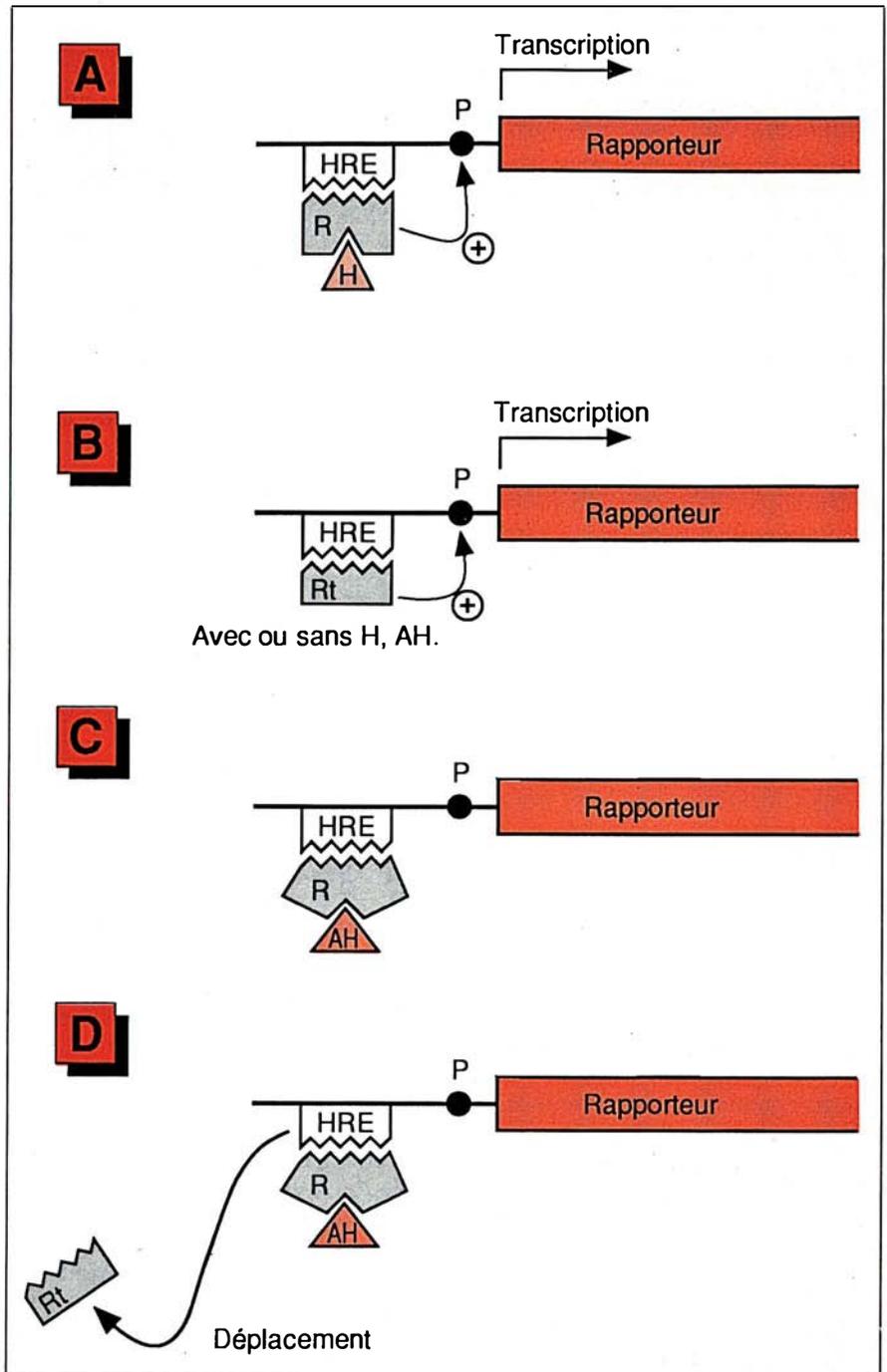


Figure 1. **Modèle d'action de l'antiprogestatif RU486.** Un gène rapporteur est mis sous la direction d'un promoteur minimum P et d'un élément de réponse aux hormones, ici la progestérone (HRE, hormone response element), c'est-à-dire d'une courte séquence d'ADN fixant le complexe hormone/récepteur (H/R). En A, le complexe hormone/récepteur, fixé sur l'HRE, stimule la transcription. En B, un récepteur tronqué (Rt), dépourvu du site de fixation de l'hormone, active constitutivement la transcription. En C, l'anti-hormone (AH) RU486 forme avec le récepteur un complexe qui n'est pas activateur. En D, le complexe AH/R déplace le récepteur tronqué de l'HRE, inhibant la transcription. (D'après [2].)

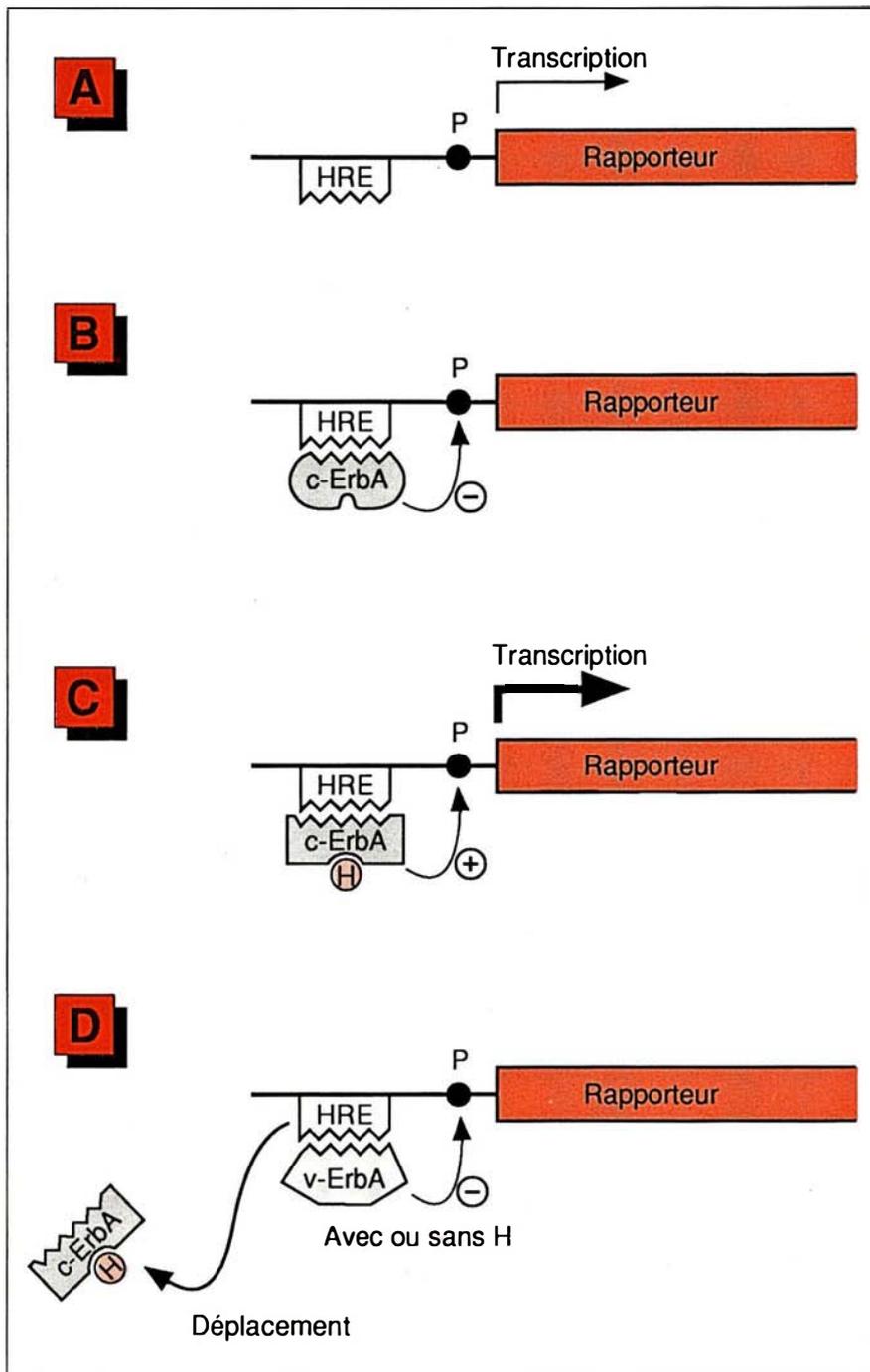


Figure 2. **Mode d'action des protéines c-Erba (récepteur des hormones thyroïdiennes) et v-Erba (produit de l'oncogène viral v-erbA).** En A, en l'absence de récepteur, le gène rapporteur est faiblement transcrit. En B, la fixation de c-Erba sans hormone inhibe la transcription. En C, la fixation du complexe hormone thyroïdienne/c-Erba active considérablement la transcription. En D, v-Erba, en présence aussi bien qu'en l'absence d'hormones, se fixe à l'élément de réponse aux hormones thyroïdiennes (HRE), déplaçant éventuellement le complexe H/c-Erba. v-Erba est toujours inhibiteur. (D'après [3].)

m/s n° 8 vol. 5, octobre 89

Des résultats complémentaires sont indispensables avant de conclure définitivement que le pouvoir oncogénique de *v-erbA* est lié à son potentiel de coder pour un antagoniste des récepteurs des hormones thyroïdiennes ; compte tenu du rôle normal de ces hormones dans les processus de différenciation, on comprend cependant bien le blocage de la différenciation que peut provoquer la protéine v-Erba. Puisque, de plus, les récepteurs de l'acide rétinoïque et des hormones thyroïdiennes reconnaissent les mêmes séquences cibles (*m/s n° 2, vol. 5, p. 125*), il est probable que v-Erba est également un antagoniste de l'action des rétinoïdes, autres agents importants de différenciation. Il est possible qu'un mécanisme du même type soit en cause dans d'autres types de cancer qui pourraient être associés à des mutations de récepteurs hormonaux les transformant en antagonistes d'hormones normalement requises pour le développement et la différenciation cellulaire.

A. K.

1. Webster NJG, Green S, Jin JR, Chambon P. The hormone binding domains of the estrogen and glucocorticoid receptors contain an inducible transcription activation function. *Cell* 1988 ; 54 : 199-207.
2. Guiochon-Mantel A, Loosfelt H, Ragot T, et al. Receptors bound to antiprogesterin form abortive complexes with hormone responsive elements. *Nature* 1989 ; 336 : 695-8.
3. Damm K, Thompson CC, Evans RM. Protein encoded by v-Erba functions as a thyroid-hormone receptor antagonist. *Nature* 1989 ; 339 : 593-7.
4. Sap J, Munoz A, Schmitt J, Stunnenberg H, Vennström B. Repression of transcription mediated at a thyroid hormone response element by the v-Erba oncogene product. *Nature* 1989 ; 340 : 242-4.

FLASH

Le peptide N-terminal de la G6PD érythrocytaire chimérique (voir nouvelle page 610) vient de l'enzyme guanosine monophosphate (GMP) réductase. [Henikoff S, Smith JM. *Cell* 1989 ; 58 : 1021-2].