

## **Bcl-2, une nouvelle classe d'oncogène mitochondrial à effet anti-apoptose**

Le lymphome folliculaire chez l'homme est caractérisé, sur le plan cytogénétique, par une translocation t (14 ; 18) juxtaposant le gène *bcl-2* au locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines. L'hyperexpression de *bcl-2*, cependant, ne semble pas, à elle seule, avoir d'effet oncogénique : des souris transgéniques pour le gène *bcl-2* contrôlé par le *enhancer* du gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline ont une accumulation de cellules B ayant une survie anormalement longue en culture *ex vivo*, mais ne proliférant pas spontanément. De même, des cellules hématopoïétiques en culture infectées par des rétrovirus possédant le gène *bcl-2* peuvent devenir indépendantes de facteurs de croissance, mais leur prolifération n'est pas stimulée. Par ailleurs, il a été rapporté depuis longtemps que l'expression chez la souris d'un transgène *myc* sous le contrôle d'un *enhancer* de gène d'immunoglobuline provoque des tumeurs lymphoïdes développées aux dépens de cellules pré-B ou B. Le croisement de souris transgéniques *bcl-2* et *myc* aboutit à des animaux doubles transgéniques qui développent, cette fois très précocement, des tumeurs intéressant des cellules hématopoïétiques très immatures, cellules souches ou aux premiers stades de la différenciation lymphoïde. Ces résultats obtenus par une équipe australienne [1] démontrent que, au moins en coopération avec *myc*, *bcl-2* est bien un oncogène ou, plus exactement, un « co-oncogène », rappelant un peu le rôle de *v-erb A* en présence de *v-erb B* (*m/s* n° 8, vol. 5, p. 601). Des chercheurs de Saint-Louis (Mi, USA) viennent de démontrer que la protéine Bcl-2, de 25 kDa, est localisée dans la membrane interne de la mitochondrie, constituant ainsi le premier oncogène (ou co-oncogène) à coder

pour une protéine mitochondriale [2]. L'examen attentif de cellules d'une lignée de type prolymphocytaire B, dépendante de l'interleukine 3, montre que, en l'absence de cette cytokine, elles passent par tous les stades de la mort programmée dénommée « apoptose » : bourgeonnement nucléaire, contraction cellulaire, fragmentation d'ADN, toutes modifications retardées par un inhibiteur de la synthèse protéique, la cycloheximide. L'hyperexpression de *bcl-2* dans ces cellules semble bloquer cette apoptose. On peut donc concevoir que *bcl-2* soit oncogénique non pas en stimulant la croissance des cellules, mais en bloquant leur mort, les laissant donc disponibles pour tout autre processus de stimulation de prolifération. Rappelons que toute une famille de facteurs de croissance incluant ceux de la famille du NGF (*nerve growth factor*) et l'érythropoïétine (*m/s* n° 6, vol. 6, p. 598) agissent également de cette façon. Le fait que Bcl-2 soit une protéine de la membrane mitochondriale suggère que les mitochondries interviennent dans l'apoptose, ce qui n'est pas étonnant compte tenu du rôle de ces organites dans le métabolisme énergétique. Voici, en tous cas, une illustration imprévue des relations mitochondries-cancer discutées il y a peu dans ces colonnes [3]. Bien que *bcl-2* soit un gène nucléaire, on peut concevoir que son hyperexpression, comme celle de produits de gènes mitochondriaux, modifie les fonctions mitochondriales et interfère avec les processus physiologiques de limitation de la croissance cellulaire par induction d'une mort programmée.

A.K.

1. Strasser A, Harris AW, Bath ML, Cory S. Novel primitive lymphoid tumours induced in transgenic mice by cooperation between *myc* and *bcl-2*. *Nature* 1990 ; 348 : 331-3.
2. Hockenbery D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990 ; 6 : 334-6.
3. Corral M, Defer N, Kruh J. Le génome mitochondrial est-il impliqué dans la carcinogénèse ? *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 359-67.

### ■■■ BRÈVE ■■■

■■■ La production d'une nouvelle génération de vaccins correspondant à des peptides synthétiques fait l'objet de recherches intensives. Une équipe française travaillant sur le virus de l'influenza [1] vient d'augmenter considérablement les niveaux de protection précédemment obtenu avec des peptides correspondants à la séquence 140-146 [2] en immunisant des souris à l'aide de peptides cyclisés dérivés des précédents. Ces derniers, du fait de la cyclisation, doivent adopter une conformation plus proche de celle qu'ils forment au sein de la protéine native (site A du virus de l'influenza). Ainsi, l'immunisation de souris sensibles au virus de l'influenza protège 82 % des animaux injectés par voie nasale. La protection pourrait être encore accrue par l'addition d'une seconde séquence peptidique capable d'induire une activité lymphocytaire T auxiliaire [3, 4].

- [1. Muller S, et al. *Vaccine* 1990 ; 8 : 308-14.]
- [2. Schulze-Gahmen U, et al. *Eur J Biochem* 1986 ; 159 : 283-9.]
- [3. Mills KHG, et al. *Eur J Immunol* 1986 ; 16 : 276-80.]
- [4. Francis S, et al. *Nature* 1987 ; 330 : 168-70.]