

une protéine de taille analogue à la protéine potentielle.

Enfin, alors que *GPC1* s'exprime dans de nombreux tissus et lignées cellulaires, et *GPC2* en abondance dans le cerveau, l'expression de *GPC3* n'est décelable que dans les tissus d'origine mésodermique.

Dès maintenant, il devient clair que *GPC3* joue un rôle majeur dans la régulation de la croissance et qu'en son absence, l'activité d'*IGF2* est augmentée. Mais quelles en sont les modalités précises? Comme l'expression de *GPC3* et d'*IGF2* est extrêmement faible dans les tissus adultes, il faudra recourir à des études sur la souris pour mieux comprendre les mécanismes régulateurs. On sait déjà qu'en cas de perte d'*Igf2r*, la taille de la souris est anormalement grande et que la suppression conjointe d'*IGF2* normalise le phénotype [6]. En effet, l'*IGF2* est un ligand du récepteur d'*IGF1* qui relaie son action de facteur de croissance alors que le récepteur spécifique *IGF2R* est plutôt un modulateur négatif de l'action d'*IGF2*, entrant en compétition avec *IGF1R* pour la liaison du facteur de croissance. De la même manière, le glypicane 3 pourrait distraire, lui aussi, *IGF2* de sa liaison au récepteur capable de transmettre un signal prolifératif (figure 1). Il faut à présent vérifier que la perte de *GPC3* a pour conséquence ce même phénotype « grande taille » et que la suppression d'*IGF2* normalise aussi ce phénotype. Si tel est bien le cas, le BWS et le syndrome de Golabi-Rosen seraient tous

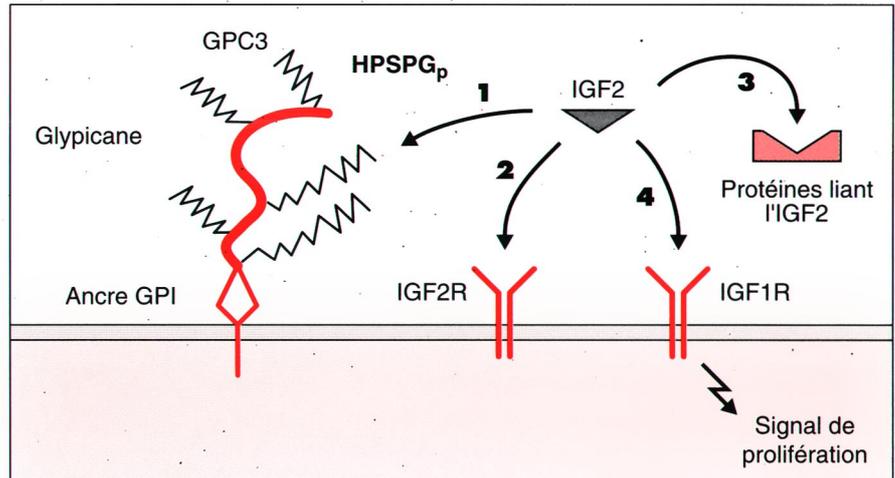


Figure 1. **Rôles présumés de la glypicanne en interaction avec le récepteur d'IGF2.** *GPC3* est ancré à la membrane par un groupement glycosyl phosphatidyl inositol (GPI). Le facteur de croissance *IGF2* pourrait, soit être fixé par des protéines incapables de transmettre un signal prolifératif (1: le glypicane 3; 2: le récepteur *IGF2R*; 3: des protéines circulantes), soit se fixer au récepteur *IGF1R*, le seul à relayer un signal de prolifération. Ainsi, un signal prolifératif augmenté peut résulter d'une hyperproduction d'*IGF2* ou d'un défaut de synthèse des protéines le distrayant de sa fixation sur *IGF1R*.

deux des maladies par excès de stimulation de la croissance par *IGF2*, hyperproduit dans le premier cas et insuffisamment stocké sous forme inactive dans le second.

S.G.

1. Verloes A, Massard B, Dehalleux I, Langenhedries JP, Koulischer L. Clinical overlap of Beck with Wiedemann, Perlman and Simpson Golabi- Behmel syndromes: a diagnostic pitfall. *Clin Genet* 1995; 47: 257-62.

2. Punnett HH. Simpson Golabi-Behmel syndrome (SGBS) in a female with an autosome translocation. *Am J Med Genet* 1994; 50: 391-3.

3. Blanquet PR. Les signaux des FGF: un mécanisme qui commence à être déchiffré. *médecine/sciences* 1996; 12: 303-12.

4. Filmus J, Church G, Buick RN. Isolation of a cDNA corresponding to a developmentally regulated transcript in rat intestine. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 4243-9.

5. David G. Integral membrane heparan sulfate proteoglycans. *FASEB J* 1993; 7: 1023-30.

6. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73-82.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Une nouvelle fonction pour l'oncogène adénoviral E1A: l'inhibition de l'effet du TGFβ.** Le TGFβ se comporte comme un inhibiteur de la prolifération de la majorité des cellules épithéliales: il bloque le cycle cellulaire en phase G1, probablement par induction de l'activité de plusieurs inhibiteurs de protéines kinases Cdk actives sur le cycle cellulaire: 15^{Ink4B} et 27^{Kip1}, ce dernier étant un inhibiteur du complexe entre la cycline E ou A et la

kinase Cdk2 [1]. Le blocage de l'activité kinasique Cdk empêche la phosphorylation de la protéine Rb, qui conserve ainsi son pouvoir d'inhibition du cycle cellulaire par liaison aux facteurs de transcription E2F. Mal *et al.*, de Cleveland (OH, USA) montrent, en travaillant sur des cellules épithéliales pulmonaires de vison, que la protéine E1A s'associe à l'inhibiteur 27^{Kip1} et l'inactive, bloquant ainsi l'action de TGFβ incapable d'inhiber l'activité du

complexe cycline/Cdk2 [2]. Ces résultats montrent pour la première fois qu'un oncogène viral peut agir, notamment, par un blocage de l'action des inhibiteurs des complexes cyclines/Cdk.

[1. Darbon J, *et al.* *médecine/sciences* 1995; 11: 349-56.]

[2. Mal A, *et al.* *Nature* 1996; 380, 262-5.]

■■■■ **La maladie de von Hippel Lindau au Japon.** La maladie de von Hippel Lindau (VHL) a connu un regain d'intérêt lors de la découverte du gène, localisé en 3p25-26, et elle a fait l'objet d'une synthèse dans nos colonnes [1]. Plus récemment, le mécanisme d'action du gène *VHL* a été élucidé, gène suppresseur de tumeurs d'importance en raison de l'extrême variété des localisations tumorales: par une petite région colinéaire, la protéine VLH normale se lie à deux facteurs d'élongation transcriptionnelle, les élongines B et C (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1603*). Pour la première fois, le groupe de recherche japonais sur la maladie de VHL publie ses travaux [2]. Dans la population japonaise, certaines mutations du gène *VHL* sont identiques à celles déjà trouvées en Europe et aux États-Unis, mais les grandes délétions y sont moins fréquentes. Si les hémangiomes du système nerveux et de la rétine sont les manifestations les plus fréquentes, les cancers du rein et/ou les kystes du pancréas ne s'observent pas dans les familles avec phéochromocytome, et inversement. Or, la maladie de VHL avec phéochromocytome, que l'on classe actuellement comme maladie de VHL de type 2, n'existe que dans 9% des cas de la population japonaise contre 20% dans les populations européennes et, dans les familles avec phéochromocytomes, les altérations du gène *VLH* sont toutes situées dans la partie carboxyterminale. La région située entre les codons 125 et 260 doit être déterminante pour ce type 2 de la maladie. La poursuite de l'étude des corrélations entre les manifestations cliniques et les différentes mutations permettra de mieux comprendre encore les mécanismes d'action du gène *VLH*.

[1. Richard S, *et al. médecine/sciences* 1995; 11: 43-51.]

[2. Clinical Research Group for VHL in Japan. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2233-7.]

■■■■ **Élongation des transcrits et cancer: implication du facteur ELL dans les leucémies humaines.** Le gène le plus fréquemment impliqué dans des réarrangements chromosomiques associés à des leucémies est *MLL*, également appelé *ALL-1*, *HRX* et *Htrx*, qui code pour un homologue humain du gène de drosophile *trithorax* (*m/s n° 11, vol. 9, p. 97*). On lui connaît au moins sept partenaires de translocation dont l'un est le gène *ELL*. Une forme de leucémie myéloblastique aiguë est en effet associée à une translocation t(11; 19) (q23; p13.1), aboutissant à la formation d'un gène chimérique codant pour une protéine de fusion dont la partie aminoterminal est formée des 1 300 premiers acides aminés de *MLL* et la partie carboxyterminale de l'essentiel de la région codée par le gène *ELL*. Shilatifard *et al.*, du laboratoire de Joan et Ronald Conaway (Oklahoma City, OK, USA), sont parvenus à purifier partiellement une protéine de 80 000 daltons se comportant comme un activateur de l'élongation des transcrits. Une séquence partielle de cette protéine devait la révéler identique à *ELL*. La protéine *ELL* recombinante est en effet dotée des mêmes propriétés d'activation de l'élongation des transcrits que le facteur purifié par l'équipe des Conaway [1]. *ELL* est le deuxième gène intervenant dans un phénomène de tumorigénèse chez l'homme à coder pour un facteur d'élongation. Rappelons que le premier, le produit du gène de susceptibilité à la maladie de von Hippel-Lindau (gène *VHL*) (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1603*) était un partenaire inhibiteur du complexe d'élongation dénommé élongine.

[1. Shilatifard A, *et al. Science* 1996; 271: 1873-6.]