

La famille ADAM a les dents longues

La surface extracellulaire de la membrane plasmique est modifiée en permanence par le relargage protéolytique du domaine extracellulaire des protéines intégrales. Une famille d'enzymes assure cette tâche, la famille ADAM (*A disintegrin and metalloproteinase*) dont la première caractérisée a été TACE (*TNF α converting enzyme*) [1]. Ces protéines sont elles-mêmes ancrées dans la membrane et elles-mêmes sujettes à la protéolyse. Leur ectodomaine comporte un domaine catalytique protéasique dont l'activation dépend du zinc, un domaine disintégrine et un domaine riche en cystéines. Lorsque leur domaine catalytique est clivé, le domaine disintégrine* est dévoilé et participe à l'adhérence cellulaire en se liant aux intégrines, comme c'est le cas pour l'interaction œuf-spermatozoïde relayée par la fertiline (*figure 1A*) (*m/s* 1998, n° 11, p. 1271). Au contraire, l'adhérence des leucocytes à l'endothélium relayée par la sélectine est relâchée par clivage de l'ectodomaine de la sélectine par TACE [2]. Les substrats de TACE apparaissent de plus en plus divers : des précurseurs de ligands, ancrés dans la membrane, dont la protéolyse libère le domaine actif qui peut alors lier son récepteur (*figure 1B*); les modèles en sont le TGF α (*tumor growth factor*) ligand des récepteurs EGF et le TNF α ; certains récepteurs sont activés par clivage, comme le récepteur du TNF α , p75TNFR (*figure 1C*). Tous ces exemples font proposer une vision assez renouvelée de la transmission

intercellulaire des signaux : de nombreux acteurs existent sous forme de précurseurs dans la membrane et attendent un clivage pour changer de rôle ou devenir actifs [3]. Les ADAM et leurs substrats doivent apparaître sur la même membrane cellulaire, mais restent-ils éloignés jusqu'à ce que survienne un signal déclencheur? comment la sélectivité du clivage protéique est-elle respectée alors qu'une ADAM semble capable de cliver de très nombreux substrats? La régulation de l'activation des ADAM serait sous la dépendance de la protéine kinase C, de récepteurs tyrosine kinases, de kinases dépendantes du Ca²⁺ et de la calmoduline, et pourrait passer par des réorganisations du cytosquelette; soit que les sites d'accrochage se modifient et rapprochent les substrats et les enzymes à la surface cellulaire, soit que la cascade de transmission du signal, modifiant les domaines cytoplasmiques des enzymes ou des substrats, produise un changement dans la conformation de ces protéines qui active l'enzyme ou dévoile le site de clivage sur le substrat. L'activité de TACE doit être réglée localement et on lui connaît un inhibiteur endogène spécifique, TIMP-3 [4].

Un moyen qui peut permettre d'en connaître plus sur le rôle physiologique de ces protéines est d'en invalider le gène. La technique d'inactivation génique *in vivo* chez la souris a une fois de plus montré sa puissance : une équipe américaine de chez Immunex (Seattle, WA) a créé des souris au gène de TACE délété des séquences codant pour le domaine de liaison du zinc (*tace ^{Δ Zn/ Δ Zn}*) et dont le produit est donc dépourvu d'activité

protéasique [2]. La majorité des souris *tace ^{Δ Zn/ Δ Zn}* meurent entre le jour embryonnaire E17,5 et le premier jour après la naissance. Les souris hétérozygotes n'ayant aucun phénotype, si une protéine est engendrée par *tace ^{Δ Zn}*, elle n'a pas de fonction dominante négative. Les souris homozygotes qui naissent sont reconnaissables au faible développement de leurs vibrisses et au fait qu'elles ont les yeux ouverts : leurs paupières mal développées ne sont pas fusionnées. Leur fourrure anormale est due à une désorganisation des follicules pileux. L'étude histologique des fœtus de 17,5 jours montre de nombreux défauts additionnels, liés à une désorganisation et à un défaut de maturation de la plupart des épithéliums. Les yeux, les poils et la peau de ces souris rappellent tout à fait ceux des souris *tgfa^{-/-}*. Le TGF α est synthétisé sous la forme d'un précurseur transmembranaire, relâché de la membrane par un mécanisme dépendant d'une protéinase. Effectivement, les fibroblastes issus de souris *tace ^{Δ Zn/ Δ Zn}* ne libèrent pas de TGF α dans le milieu lorsqu'elles sont cultivées en présence d'EGF. Le TGF α membranaire est présent en quantité normale et est libéré si l'on ajoute de la protéine TACE recombinante. Il apparaît donc que le TGF α soluble est indispensable à la formation de follicules pileux et d'yeux normaux chez la souris. Les autres défauts épithéliaux rappellent ceux observés chez les souris dont le gène du récepteur de l'EGF est invalidé; c'est le seul récepteur de l'EGF, du TGF α , de l'amphiréguline, la β -celluline, l'épiréguline... tous ligands synthétisés sous la forme de précurseurs transmembranaires dont les ectodomains solubles sont clivés par

* Les domaines disintégrine sont des ligands des intégrines qui règlent les contacts intercellulaires et les interactions cellule-matrice extracellulaire.

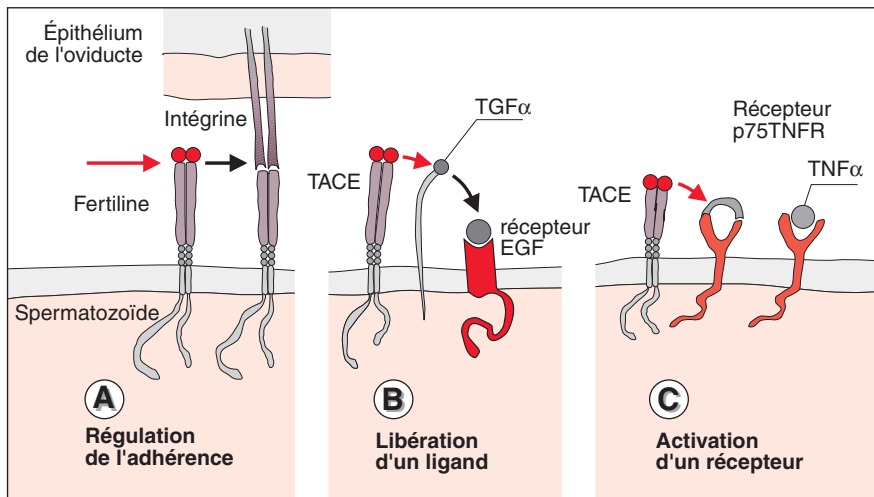


Figure 1. **Les protéines ADAM dans leurs œuvres.** **A.** La régulation de l'adhérence cellulaire a été le premier rôle connu des protéines ADAM (A disintegrin and metalloproteinase): soit que le clivage de la partie catalytique (rouge) de la protéine libère l'activité d'adhérence aux intégrines du domaine disintégrine, comme représenté ici où le domaine disintégrine de la fertiline, une protéine ADAM, permet l'interaction avec les intégrines de l'oviducte, soit que, à l'inverse, la protéine ADAM clive la P-sélectine et rompt l'interaction entre leucocytes et endothélium. **B.** La libération d'un ligand: l'exemple représenté ici est celui du $TGF\alpha$ qui réside dans la membrane sous forme de précurseur, est libéré sous l'action de TACE (TNF α converting enzyme) et peut alors aller activer son récepteur. **C.** L'activation d'un récepteur, comme celui du TNF α , passe par le clivage d'une partie de son ectodomaine par TACE.

une métalloprotéinase: TACE pourrait agir sur au moins certains d'entre eux indispensables au développement. Devant cet élargissement des substrats de TACE dont on ne connaissait au départ que TNF α , les auteurs ont recherché un rôle large dans la libération des ectodomains des protéines membranaires et ont caractérisé deux nouveaux substrats, la sélectine-L et le récepteur du TNF p75TNFR.

E.B.

1. Gueydan C, Coessens E. Avancées et perspectives de la recherche sur le facteur de nécrose tumorale (TNF). *Med Sci* 1997; 13: 83-8.
2. Peschon JJ, Slack JL, Reddy P, et al. An essential role of ectodomain shedding in mammalian development. *Science* 1998; 282: 1281-4.
3. Werb Z, Yan Y. A cellular striptease act. *Science* 1998; 282: 1279-80.
4. Amour A, Slocombe PM, Webster A, et al. TNF-alpha converting enzyme (TACE) is inhibited by TMP-3. *FEBS Lett* 1998; 435: 39-44.
5. Blobel CP, White JM. Structure, function and evolutionary relationship of proteins containing a disintegrin domain. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4: 760-5.

Enseignement organisé dans le cadre de la Faculté de Médecine Paris-Sud, et de l'Université Paris XI.

- **Début** : 3 novembre 1999
- **Enseignement de 2 ans à temps plein**, destiné aux jeunes cancérologues diplômés, titulaires par ailleurs d'un DEA ou équivalent, et désireux de recevoir un enseignement de haut niveau en recherche clinique en cancérologie. Ouvert aux spécialistes, Docteurs en médecine, Oncologues médicaux et pédiatres, Chirurgiens, Radiothérapeutes, Radiologues, Pathologistes, Biologistes, Statisticiens, etc., et aux Docteurs en Pharmacie.
- **De toutes nationalités**, mais une très bonne connaissance du français et de l'anglais est indispensable. Cours en Français, certains exposés et mémoires pourront être présentés en Anglais.
- **Une formation approfondie** dans le domaine de la recherche clinique en cancérologie est offerte, comportant un enseignement théorique, et des stages cliniques ou de laboratoire.
 - > **Fonctions effectives avec responsabilités pendant 2 ans à plein temps**, dans sa spécialité d'origine, et 6 mois au minimum dans une autre, à l'institut Gustave-ROUSSY. Option : 1 année sur les 2 consacrée à un travail personnel dans un laboratoire de recherche de l'IGR.
 - > **Enseignement théorique, obligatoire et commun à tous, de 340 heures en 2 ans. Il comporte : 8 modules de 5 jours** (cours, discussions de dossiers, de documents ou de techniques, avec forte participation des élèves), les uns généraux, les autres spécialisés : 1 enseignement de statistiques, épidémiologie et santé publique réparti sur les 2 ans ; 1 séminaire de 2 à 3 h tous les 15 jours sur un sujet limité.
 - > **Travail personnel de recherche clinique ou biologique** aboutissant en 2 ans à la rédaction et la soutenance de 1 ou 2 mémoires.
 - > **Formation individualisée**, reposant sur un encadrement très proche : tuteur, directeur de stage et de mémoire.
- **L'attribution du Diplôme** fait suite à une évaluation finale portant sur les notes des examens suivant chaque module, l'évaluation des mémoires, l'avis du « tuteur » de chaque étudiant et celui des responsables de ses stages.
- **Les promotions sont limitées à 15 élèves chaque année.**
- **Les candidats pourront éventuellement bénéficier d'une bourse ou d'un salaire** de 2000 Euros par mois pour leur première année (# 2350 \$ US). Ils sont invités à se procurer une bourse pour la 2^e année.

Renseignements et dossier de candidature à demander à Mme Anne-Marie RIVIÈRE par courrier ou E-mail : arivière@igr.fr.

Candidatures par écrit avant le 1^{er} avril 1999, adressées au Professeur Jean LEMERLE, Directeur du D.U.E.R.C.C. (E-mail : lemerle@igr.fr.) ou au Professeur Martin SCHLUMBERGER, Directeur des Études (E-mail : schlumbg@igr.fr) - INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY, 94805 VILLEJUIF (France)