

Régulation de l'élongation de la transcription par le produit du gène VHL

Le gène *VHL*, muté à l'état hétérozygote chez les patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (phacomatose avec prédisposition au cancer à cellules claires du rein, hémangioblastome, phéochromocytomes) a été cloné récemment (*m/s* n° 8-9, vol. 9, p. 988). Dans les tumeurs, une perte d'hétérozygotie rend l'altération de ce gène *VHL* hémi- ou homozygote. Les deux allèles de *VHL* sont également mutés dans des formes sporadiques de cancer du rein à cellules claires. La protéine VHL a 213 acides aminés, sans analogie significative avec une autre protéine préalablement décrite. Afin d'élucider le mode d'action de cette protéine VHL, Duan, Pause *et al.* (Bethesda et Rockville, MD ; Oklahoma City, OK, USA) ont réalisé des expériences d'immunoprécipitation de la protéine VHL à partir d'extraits cellulaires de cellules transfectées avec un vecteur d'expression de VHL. Outre VHL, l'immunoprécipité comportait constamment deux autres protéines de masse moléculaire apparente 9 et 16 kDa [1]. Réalisant le même type d'expérience, Kibel *et al.* (Boston, MA, USA) obtenaient des masses moléculaires apparentes de 18 et 14 kDa [2]. Après purification, un séquençage protéique partiel des protéines p9 et p16 pour les premiers auteurs, p14 et p18 pour les seconds, était réalisé. Un peptide de 20 acides aminés de p9 se révéla pratiquement identique à une région de la sous-unité C de l'Élongine qui est constituée de 112 acides aminés. Cette sous-unité correspond au p14 de Kibel *et al.* L'Élongine est une molécule trimérique composée d'une sous-unité A de 110 kDa, d'une sous-unité B de 18 kDa et de la sous-unité C d'environ 15 kDa. La sous-unité A est le composant actif dans la transcription alors que les sous-unités B et C jouent un rôle régulateur. Aso *et al.* (Oklahoma City ; Cambridge, MA, USA) montrent que l'Élongine C s'assemble à

l'Élongine A pour former un dimère AC d'activité spécifique augmentée alors que le rôle de l'Élongine B, un membre de la famille de l'ubiquitine, pourrait être de servir de chaperon facilitant la constitution du complexe trimérique d'Élongine [3]. La fonction de l'Élongine semble être principalement de faciliter l'élongation lorsque le complexe ARN-polymérase II rencontre des pauses transitoires. La protéine VHL s'associe aux sous-unités régulatrices B et C les empêchant de stimuler l'activité de l'Élongine A, et se comporte donc comme un régulateur négatif de l'Élongine et de l'élongation des transcrits. L'Élongine A et VHL semblent posséder une région

homologue, située dans la partie carboxyterminale de VHL, par laquelle ils interagissent avec la sous-unité C. Des mutations associées à la maladie de von Hippel-Lindau portent sur ce domaine et empêchent l'interaction entre VHL et les sous-unités B et C de l'Élongine [1, 2] (*figure 1*). La mutation qui semble responsable des désordres de la phacomatose de von Hippel-Lindau fait donc perdre à la protéine VHL son pouvoir d'inhiber l'activité élongatrice de l'Élongine. Comment un tel mécanisme peut-il entraîner une susceptibilité au cancer ? On sait aujourd'hui que d'assez nombreux gènes ont un niveau de transcription réglé au niveau de l'élongation des transcrits plutôt que de l'initiation de la transcription

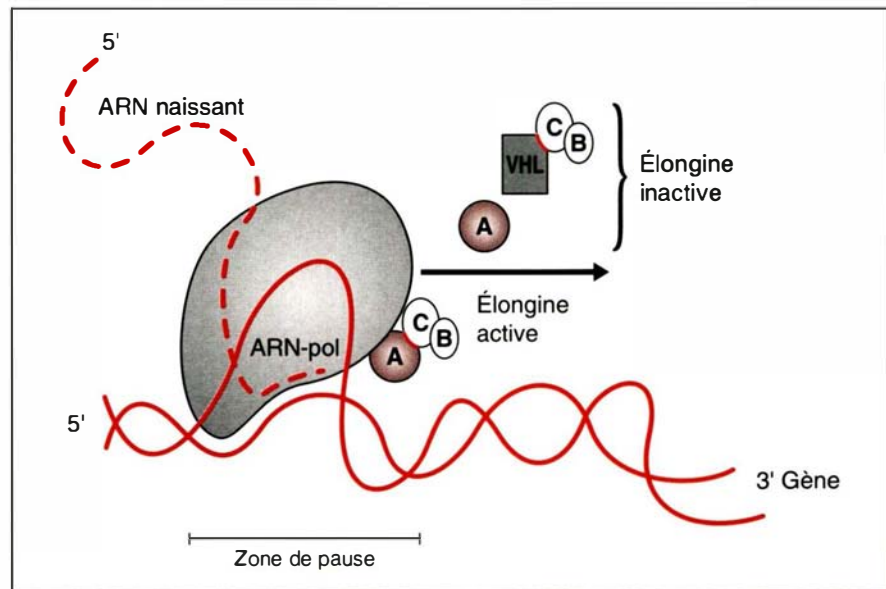


Figure 1. Schéma de l'action de l'Élongine et de la protéine VHL. Le complexe d'élongation, comportant les sous-unités de l'ARN-polymérase et divers facteurs d'élongation, est parfois bloqué au niveau de régions des gènes où il fait des pauses. Celles-ci sont néanmoins surmontées grâce à l'action de la protéine trimérique Élongine, comportant une grande sous-unité catalytique A et deux petites sous-unités régulatrices B et C. L'interaction A-C peut être remplacée par une interaction VHL-C, inactivant le pouvoir élongateur de la sous-unité A. Les protéines VHL et A interagissent avec la sous-unité C par une région homologue représentée en rouge.

(c'est-à-dire du rythme de démarrage des nouveaux transcrits). Particulièrement, plusieurs oncogènes semblent, avant tout, soumis à ce type de contrôle, par exemple *c-MYC* (*m/s* n° 3, vol. 3, p. 170; n° 4, vol. 4, p. 254) et *c-fos* [4]. Il existe ainsi, à la frontière entre le premier exon et le premier intron de l'oncogène *c-MYC*, une zone au niveau de laquelle l'ARN polymérase II fait des pauses prolongées dont la réversibilité est modulée au cours de la différenciation et de la prolifération cellulaires. Il serait intéressant de déterminer si ces phénomènes d'inhibition de la transcription de l'oncogène *c-MYC* par blocage de l'élongation sont perturbés chez les patients atteints de maladie de von Hippel-Lindau.

L'histoire de la maladie de von Hippel-Lindau et de ses rapports avec l'Elongine est particulièrement exemplaire de ces enchaînements de découvertes qui conduisent souvent aujourd'hui à l'élucidation des mécanismes de l'homéostasie cellulaire. Partant d'un syndrome clinique décrit depuis bien longtemps, les méthodes de la génétique moderne permettent d'isoler un gène responsable et, par son intermédiaire, une protéine dont l'altération fonctionnelle semble être la base moléculaire de la maladie considérée. Cette protéine sert alors de sonde pour déterminer quels sont ses partenaires et dans quels phénomènes biologiques elle est impliquée. Cette progression peut conduire alors, comme c'est le cas ici, à la compréhension de la physiopathologie de l'affection et à la mise en évidence de mécanismes de régulation jusqu'alors inconnus.

A.K.

1. Duan DR, Pause A, Burgess WH, Aso T, Chen DYT, Garrett KP, Conaway RC, Conaway JW, Linahan WM, Klausner RD. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 1995; 269: 1402-6.

2. Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, Kaelin WG. Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to elongin B and C. *Science* 1995; 269: 1444-6.

3. Aso T, Lane WS, Conaway JW, Conaway RC. Elongin (SIII) : a multisubunit regulator of elongation by RNA polymerase II. *Science* 1995; 269: 1439-43.

4. Blanchard J. Le proto-oncogène *c-fos* : un « entremetteur » moléculaire. *médecine/sciences* 1992; 8: 455-70.