

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :
A. Kahn
J.-C. Dreyfus

L Le récepteur des glucocorticoïdes ... et son homologie avec l'oncogène *v-erb-A*

Oncogènes et récepteurs hormonaux

*** GLOSSAIRE ***

Clonage moléculaire : insertion d'une molécule d'ADN dans un vecteur, infection de cellules par ce vecteur puis détection spécifique du clone transformé par un type donné d'ADN.

ADN complémentaire : molécule d'ADN synthétisée à partir d'ARN, complémentaire de sa séquence.

Le récepteur des glucocorticoïdes est une protéine qui fixe l'hormone et se lie, sous la forme d'un complexe hormone-récepteur, à un élément régulateur de l'ADN, à proximité d'un gène dont il active ou inactive ainsi la transcription. (Voir *Lexique médecine/sciences n° 1, vol. 2*). La séquence complète des nucléotides de son ARN messager humain et par conséquent, la séquence protéique déduite par « traduction » des bases de l'ARN en aminoacides, vient d'être publiée dans un numéro de décembre 85 de *Nature* [1]. Le « clonage moléculaire* » de l'ADN complémentaire de l'ARN a été réalisé par une méthode maintenant très utilisée, dite « clonage par expression ». Il s'agit de lier l'ADN complémentaire* synthétisé au gène de la β galactosidase du phage λ , puis d'infecter des cellules bactériennes d'*E. Coli* avec le phage recombiné. La β galactosidase est puissamment inductible par des substances chimiques qui vont, dans les cas de phages recombinés, entraîner la synthèse abondante d'une protéine hybride formée de la β galactosidase et de la protéine codée par l'ADN complémentaire. Cette dernière peut alors être détectée par des anticorps spécifiques.

Le messenger du récepteur des glucocorticoïdes code pour une protéine de 777 aminoacides, correspondant à la forme physiologique. Une autre forme moléculaire de 742 aminoacides, apparemment non fonctionnelle, pourrait être la conséquence d'un épissage alternatif des transcrits primitifs (voir *Lexique médecine/sciences n° 8, vol. 1*). Il existe chez l'homme deux gènes contenant des séquences hybridant avec l'ADN complémentaire, situés sur les chromosomes 5 et 16; le premier pourrait être actif, le second étant un pseudogène. L'examen attentif de la séquence du récepteur montre qu'il est partiellement homologue de l'oncogène *v-erb-A* du virus de l'érythrose aviaire (AEV) [2], confirmant que toute une classe d'oncogènes correspond aux équivalents plus ou moins modifiés de récepteurs de facteurs de croissance ou d'hormones. C'est ainsi que l'oncogène *v-erb-B*, deuxième oncogène de l'AEV, est une forme modifiée du récepteur du facteur de croissance EGF [3] et qu'un oncogène homologue du récepteur de l'insuline vient d'être décrit (non publié). Il a également été suggéré qu'un autre oncogène, *v-fms* (oncogène d'un virus de sarcome félin), était étroitement relié et peut-être identique au gène codant pour le récepteur du facteur de croissance spécifique des phagocytes mononucléés (*Mononuclear Phagocyte Growth Factor CSF-1*) [4]. Sous l'influence de cette catégorie d'oncogènes, le mécanisme de la cancérisation peut être une activation des récepteurs en l'absence de toute liaison à l'hormone ou au facteur de croissance, mimant ainsi une stimulation hormonale (ou par un facteur de croissance) continue.

A. K.

1. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor DNA. *Nature* 1985; 318: 635-41.

2. Weinberger C, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, et al. Domain structure of human glucocorticoid receptor and its relationship to the *v-erb-A* oncogene product. *Nature* 1984; 318, 672.

3. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and *v-erb-B* oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307: 521-7.

4. Sherr CJ, Rettenmier CW, Sacca R, et al. The *c-fms* proto-oncogene product is related to the receptor for the mononuclear phagocyte growth factor, CSF-1. *Cell* 1985; 41: 665-76.

5. Goiraudan MV, Deric M, Green S, Grunemeyer H, Chambon P, Clering of the human glucocorticoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 8293-304.

Note ajoutée aux épreuves.

Depuis la rédaction de cette nouvelle, le laboratoire de Pierre Chambon à Strasbourg est parvenu à cloner les ADN complémentaires codant pour les récepteurs des glucocorticoïdes (*Nucl Acids Res* 1985 ; 13 : 8293-305) et des œstrogènes (*Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 7889-93). L'étude de la séquence de ces clones a permis de confirmer l'homologie partielle entre *v-erb A* et le récepteur des glucocorticoïdes et a, de plus, montré qu'une semblable homologie était retrouvée au niveau du récepteur des œstrogènes.

S
E
T
T
E
M
B
R
E
1
9
8
6