

Oncogènes, facteurs de croissance et lipocortines

Les lipocortines sont des protéines inducibles par les glucocorticoïdes et responsables de leur effet anti-inflammatoire; leur mode d'action est d'inhiber la phospholipase A₂, et donc la synthèse de leucotriènes et de prostaglandines qui sont les médiateurs de l'inflammation (figure 1) (m/s n° 5, vol 2, p 279).

Par ailleurs, on connaît depuis plusieurs années des protéines cellulaires de 35 000 à 36 000 de poids moléculaire qui apparaissent être les substrats majoritaires des tyrosine kinases produits d'oncogènes cellulaires et viraux tels p60^{src} [1] et correspondant aux récepteurs pour les facteurs de croissance EGF et PDGF [2]. Ces substrats, à la fonction inconnue, sont désignés dans les articles scientifiques sous les sigles « p36 et p35 »; ils sont localisés principalement à la face interne de la membrane cellulaire, au niveau de sa

jonction avec le cytosquelette.

Les lipocortines d'une part, les substrats p36 et p35 des tyrosine kinases d'autre part ont été purifiés et analysés à l'aide de méthodes immunologiques [3, 4]. La séquence complète de ces protéines a été déduite de celle de leurs ADN complémentaires clonés [6, 7]. Ces travaux réalisés par plusieurs équipes aboutissent à des résultats convergents : la lipocortine I est identique au substrat p35 du récepteur pour EGF alors que la lipocortine II est identique au substrat p36 de la tyrosine kinase p60^{src}... et d'autres produits d'oncogènes. Ces deux protéines sont à 50% homologues. Toutes deux possèdent des sites de liaison au calcium, aux phospholipides, et à l'actine. Des résultats qui restent à confirmer semblent indiquer que leur phosphorylation sur une tyrosine s'opposerait à leur pouvoir inhibiteur sur

la phospholipase A₂ [7, 8]. S'il en est ainsi, la prolifération cellulaire, due à une stimulation par les facteurs de croissance ou à la transformation par des oncogènes viraux, pourrait être associée à une augmentation de la synthèse d'acide arachidonique... ce qui est loin d'être prouvé. Ces résultats peuvent suggérer également que l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur la prolifération de certains types cellulaires *in vitro* ou *in vivo* (dans certaines leucémies, au cours des processus de cicatrisation ou au niveau du tissu osseux, par exemple) pourrait être lié à son action antagoniste de celle des tyrosines kinases sur l'activité de la phospholipase A₂. Une telle hypothèse reste entièrement à confirmer. Il s'agit là, de toutes façons, d'une nouvelle « piste » à explorer pour comprendre les mécanismes par lesquels les oncogènes et les facteurs de croissance stimulent la prolifération cellulaire.

A. K.

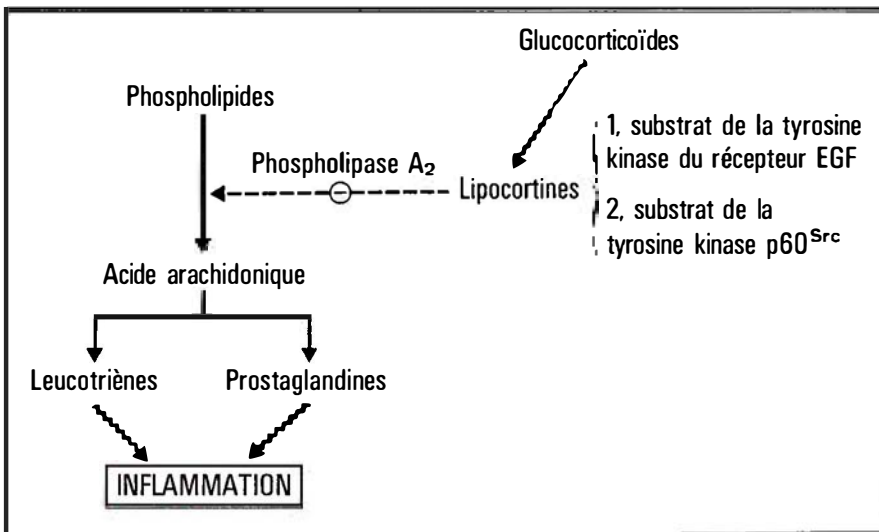


Figure 1. Schéma du clivage des phospholipides par la phospholipase A₂. Les traits linéaires représentent des transformations biochimiques, les traits en zigzag indiquant des effets biologiques : les glucocorticoïdes augmentent la concentration en lipocortines, les prostaglandines et les leucotriènes provoquent l'inflammation. La flèche en pointillés interrompue par un signe ⊖ indique que les lipocortines inhibent le clivage des phospholipides par la phospholipase A₂.

1. Stéhelin D. Les oncogènes cellulaires. *médecine/sciences* 1985; 1 : 12-6.
2. Barritault D, Moenner M, Loret C. Les facteurs de croissance. *médecine/sciences* 1985; 1 : 80-5.
3. Wallner B P, Mattaliano R J, Hession C, *et al.* Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A₂ inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986; 320 : 77-81.
4. Pepinsky R B, Sinclair L K. Epidermal growth factor dependent phosphorylation of lipocortin. *Nature* 1986; 321 : 81-4.
5. Huang K S, Wallner B P, Mattaliano R J, *et al.* Two human 35 kd inhibitors of phospholipase A₂ are related to substrates of pp60^{v-src} and of the epidermal growth factor receptor kinase. *Cell* 1986; 46 : 191-9.
6. Saris C J M, Tack B F, Kristensen T, Glenney JR, Hunter T. The cDNA sequence for the protein tyrosine-kinase substrate p36 (calpactin I heavy chain) reveals a multidomain protein with internal repeats. *Cell* 1986; 46 : 201-12.
7. Pepinsky R B, Sinclair L K, Browning J L, *et al.* Purification and partial sequence analysis of a 37 kd protein that inhibits phospholipase A₂ activity from rat peritoneal exudates. *J Biol Chem* 1986; 261 : 4239-46.
8. Touqui L, Rothhut B, Shaw A M, Fradin A, Vargaftig B B, Russo-Marie F. Platelet activation, a role for a 40 K antiphospholipase. *Nature* 1986; 321 : 177-80.