

Récepteur des hormones thyroïdiennes, c-erb-A et oncogènes

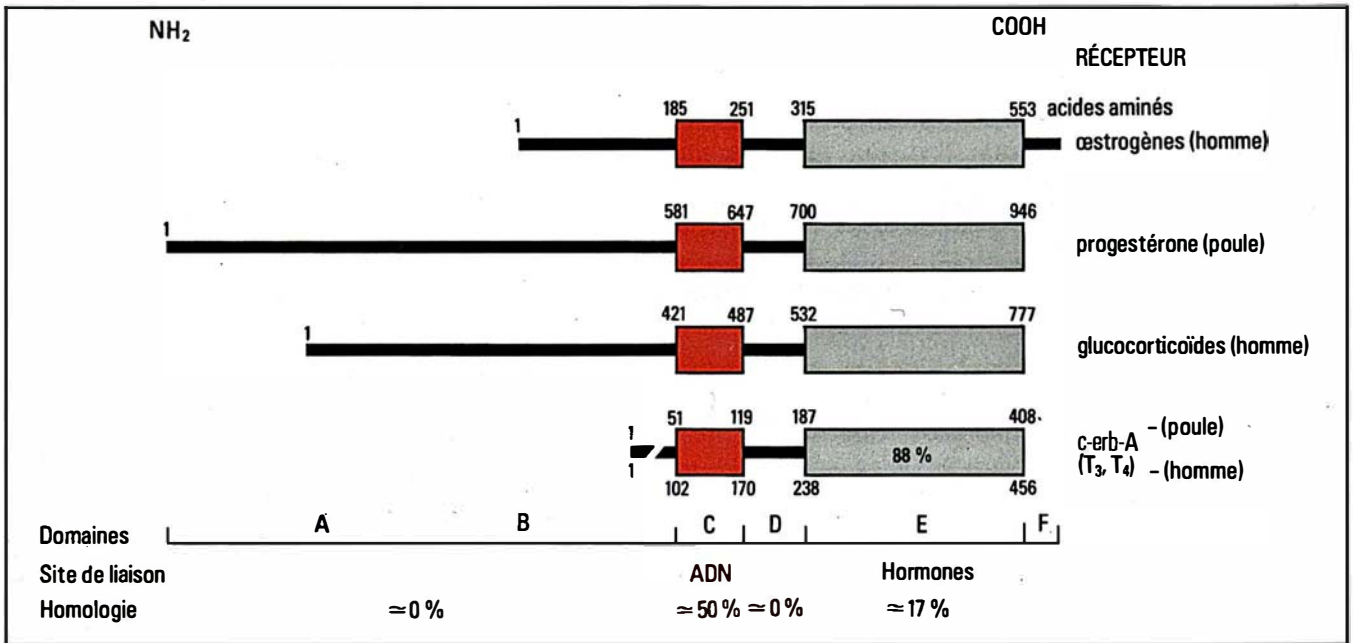


Figure 1. **Séquence des acides aminés des récepteurs des hormones stéroïdes et de c-erb-A aviaire et humain [1].** Les positions des acides aminés situés aux bornes de chaque domaine sont indiquées. Pour *erb-A*, les chiffres du haut correspondent à la protéine aviaire et ceux du bas à la protéine humaine ; le pourcentage d'acides aminés identiques entre les protéines de ces deux espèces est donné pour les régions C et E. « L'homologie » chiffrée à la partie inférieure du schéma donne le pourcentage moyen d'acides aminés identiques dans les différents domaines des quatre types de récepteur schématisés.

La détermination de la structure des récepteurs d'hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, progestérone, œstrogènes) [1] a permis de noter leur homologie avec l'oncogène *erbA* dont l'équivalent viral, *v-erbA*, coopère avec *v-erbB* pour provoquer l'érythroblastose aviaire chez les animaux infectés par AEV (Avian Erythroblastosis Virus : rétrovirus dont le génome contient les deux oncogènes *v-erbA* et *v-erbB*) (*m/s* n° 3, vol. 2, p. 151).

Tous ces récepteurs sont homologues entre eux, principalement au niveau d'une région riche en cystéine de 66 acides aminés (région C de la figure 1) qui constitue le domaine de liaison à l'ADN et qui est à 50 % identique entre les différents récepteurs des hormones stéroïdes et *erbA*. Il existe également une très faible

homologie (17 %) entre les domaines carboxyterminaux E qui constituent les sites de fixation des hormones (figure 1). Les régions N-terminales A et B, ainsi que la région hydrophile D qui sépare les domaines C et E, ne sont pas conservées. Deux équipes viennent de cloner l'ADN complémentaire des messagers de *c-erbA* aviaire [2] et humain [3] et de démontrer que les produits correspondants se comportaient comme des récepteurs des hormones thyroïdiennes : ils ont l'affinité requise pour la triiodothyronine (T3) et ses dérivés, sont localisés dans le noyau comme le récepteur des hormones thyroïdiennes et sont exprimés dans tous les tissus. De plus, et cette dernière expérience semble décisive, des anticorps dirigés contre la protéine *c-erbA* aviaire [2] épuisent un ex-

trait cellulaire de ses propres récepteurs de T3. La protéine virale v-erbA diffère de c-erbA en 17 positions, deux situées dans le domaine C et onze dans le domaine E. Elle est, comme c-erbA, à localisation nucléaire, mais n'a aucune affinité pour les hormones thyroïdiennes.

Ces résultats appellent deux types de commentaires et posent plusieurs questions. Premièrement, les récepteurs des hormones à action nucléaire, agissant après fixation sur l'ADN du complexe hormone-récepteur, appartiennent à une super-famille de gènes, peut-être constituée dans l'évolution par un mécanisme « d'exon shuffling » (*m/s n° 1, vol. 2, p. 51*), dont la région de liaison à l'ADN est particulièrement conservée. Deuxièmement, ces récepteurs représentent de bons exemples de facteurs diffusibles modulant l'expression de gènes via leur fixation à des séquences régulatrices, probablement des *enhancers* hormono-dépendants, cette propriété étant, selon toute évidence, à la base de leur intervention dans la cancérogénèse. On a pu relier ainsi le pouvoir transformant de l'oncogène E₁A d'adénovirus à son effet sur des *enhancers* cellulaires, en l'occurrence son effet inhibiteur [4, 5]. Des résultats en cours de publication suggéreraient que l'activité transformante de l'oncogène myc est parallèle à son aptitude à activer la transcription de certains gènes (*Brent R, sous presse*). L'effet facilitateur des œstrogènes sur le développement des cancers du sein semble lié à l'activation de gènes intervenant dans la croissance et la prolifération de cellules sensibles à ces hormones. Dans le cas de erb-A, les mécanismes de son intervention dans la cancérisation restent spéculatifs. Malgré des articles épars établissant une relation entre hormones thyroïdiennes et cancer [3], nulle observation clinique ni expérimentation animale ne peut démontrer définitivement qu'une hyperthyroïdie est un élément favorisant l'éclosion de cancers. Il faut noter

cependant que Anne Dejean *et al.*, dans le laboratoire de Pierre Tiollais, ont constaté dans une observation d'hépatome humain, une intégration du virus de l'hépatite B à proximité d'un gène ayant des homologies avec erb-A [6]. V-erb-A n'est pas, à lui seul, un oncogène capable d'entraîner la transformation cellulaire. Il augmente cependant le pouvoir transformant de v-erb-B, le « ciblant » vers la lignée érythroïde dont il bloque la différenciation terminale normale. Le mécanisme de cette action est inconnu. Ce pourrait être une stimulation permanente, indépendante des hormones thyroïdiennes (qui ne se fixent d'ailleurs pas sur v-erb-A) soit de gènes normalement sensibles à ces hormones, soit d'autres gènes sur lesquels v-erb-A agirait de façon ectopique du fait des deux mutations de sa région C de liaison à l'ADN. L'oncogène pourrait au contraire inhiber l'expression de gènes normalement stimulés par la T3 en entrant en compétition avec le récepteur fonctionnel pour la liaison aux régions régulatrices de gènes impliqués dans la différenciation érythroblastique.

A. K.

1. Green S, Chambon P. Carcinogenesis : a superfamily of potentially oncogenic hormone receptors. *Nature* 1986 ; 324 : 615-7.
2. Sap J, Munoz A, Damm K, *et al.* The c-erbA protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986 ; 324 : 635-40.
3. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ, Evans RM. The c-erbA gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986 ; 324 : 641-6.
4. Lillie JW, Green M, Green MR. An adenovirus E1 A protein region required for transformation and transcriptional repression. *Cell* 1986 ; 46 : 1043-51.
5. Moran E, Zerler B, Harrison TM, Mathews MB. Identification of separate domains in the adenovirus E1 A gene for immortalization activity and the activation of virus early genes. *Mol Cell Biol* 1986 ; 6 : 3470-80.
6. Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, Tiollais P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erbA and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1986 ; 322 : 70-2.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Le « *trans-splicing* » consiste en l'épissage de deux exons appartenant à des gènes différents. Un exemple de ce phénomène vient d'être démontré chez les trypanosomes dont tous les messages possèdent une extrémité 5' identique. Cette extrémité commune est en fait transcrite indépendamment des autres gènes et est ajoutée secondairement à l'extrémité 5' des autres transcrits par un tel mécanisme de « *trans-splicing* ». Le rôle joué par ce processus n'est, à ce jour, pas connu. [Murphy WJ, *et al.* *Cell* 1986 ; 47 : 517-25.] [Sutton RE, Boothroyd JC. *Cell* 1986 ; 47 : 526-35.]

■■■ La phototransduction a été très étudiée chez les vertébrés. L'excitation lumineuse entraîne, via l'activation de la rhodopsine et de la transducine, une stimulation d'une phosphodiesterase à GMP cyclique et donc une décroissance rapide de la concentration en GMP cyclique. Le GMP cyclique semble lié directement aux canaux à sodium qu'il maintient ouverts ; la chute de sa concentration entraîne donc une fermeture de ces canaux et une hyperpolarisation de la membrane. Chez les invertébrés, la phototransduction semble également liée à une modification des canaux à sodium sous l'influence du GMP cyclique. Ici, cependant, à l'inverse du mécanisme étudié chez les vertébrés, la lumière entraîne une augmentation de la concentration en GMP cyclique, une ouverture des canaux et une dépolarisation. Les mécanismes de l'augmentation du GMP cyclique sous l'influence de la lumière dans les photorécepteurs d'invertébrés restent inconnus ; ils pourraient impliquer une inactivation de la phosphodiesterase ou une activation de la guanylate cyclase. [Johnson EC, *et al.* *Nature* 1986 ; 324 : 468-70.]