

structure peptidique qui est impliquée à la fois dans la fixation des oncogènes et dans le contrôle de l'activation de gènes cibles, cibles encore parfaitement inconnues. On peut même supposer que, normalement, les complexes oncogènes - p105<sup>Rb</sup> n'ont pas perdu leur propriété de liaison à l'ADN mais, une fois fixés, n'exercent plus l'influence modulatrice de p105<sup>Rb</sup> seule; une mutation de la zone d'interaction avec les oncogènes aurait le même effet que son « blocage » par ces mêmes oncogènes. A noter que nous parlons dans les lignes qui précèdent de l'interaction du produit du gène du rétinoblastome avec les « oncogènes nucléaires »... alors qu'elle n'a, à ce jour, été démontrée qu'avec ceux codés par des virus oncogènes à ADN et dont il n'existe pas d'équivalent dans les génomes animaux. Qu'en est-il des produits des oncogènes nucléaires endogènes tels *myc*, *myb*, *fos*, *jun*? Nul doute que la réponse sera apportée très prochainement. *Fos* et *Jun* sont des activateurs transcriptionnels avérés de gènes répondant à la stimulation de la prolifération cellulaire, si bien que leur éventuel interaction avec p105<sup>Rb</sup> pourrait bien avoir la double signification d'une modulation mutuelle de substances jouant, par elles-mêmes, pour certaines un rôle activateur et pour d'autres un rôle inhibiteur de la prolifération. Tout excès d'oncogènes aboutirait à la présence d'activateurs libres, tout excès de p105<sup>Rb</sup> aboutissant à la présence de molécules inhibitrices libres.

A.K.

1. Ludlow JW, De Caprio JA, Huang CM, Lee W-H, Paucha E, Livingston DM. SV40 large T antigen binds preferentially to an underphosphorylated member of the retinoblastoma susceptibility gene product family. *Cell* 1989; 56: 57-65.

2. Whyte P, Williamson NM, Harlow E. Cellular targets for transformation by the adenovirus E1A proteins. *Cell* 1989; 56: 67-75.

3. Horowitz JM, Yandell DW, Park SH, et al. Point mutational inactivation of the retinoblastoma antioncogene. *Science* 1989; 243: 937-40.

4. Dyson N, Howley PM, Mûnger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-7.

5. Green MR. When the products of oncogenes and antioncogenes meet. *Cell* 1989; 56: 1-3.

## De nouveaux anti-oncogènes Existe-t-il des protéines Ras activatrices et d'autres inhibitrices ?

De l'extérieur de la membrane plasmique au noyau, il existe de multiples étapes par lesquelles passent les « messages » de prolifération cellulaire. Un dérèglement à l'une ou à l'autre de ces étapes peut conduire à la cancérisation. De même qu'il est possible, pratiquement, de décrire des oncogènes caractéristiques de chacun des stades de la transmission d'un signal prolifératif au noyau cellulaire, existe-t-il, à tous ces niveaux, des produits d'anti-oncogènes exerçant un contrôle négatif? On connaît déjà le gène de susceptibilité au rétinoblastome dont le produit, nucléaire, interagit avec les produits d'oncogènes nucléaires (voir nouvelle précédente). Très récemment, de nouveaux anti-oncogènes présomptifs ont été isolés, et il est probable que le mouvement est appelé à se développer. La stratégie utilisée par le groupe de M. Noda (Tsukuba, Japon) a été d'introduire dans des cellules tumorales (transformées par l'oncogène *v-Kirsten-ras*) des ADNc de fibroblastes humains clonés dans un vecteur d'expression. Des clones ayant perdu l'essentiel de leur tumorigénicité ont été isolés. Chacun de ces clones semble spécifiquement résistant à la surtransformation par un groupe d'oncogènes donné. L'ADNc de l'un de ces clones a été caractérisé en détail. Il se révèle en effet capable d'entraîner une reversion des cellules transformées vers un phénotype peu ou pas tumorigène [1], résistant à la surtransformation par des oncogènes de type *v-ras*, mais non *v-src*, *v-mas*, *v-*

*raf*, ou *v-fos*. La séquence nucléotidique révèle que ce clone, appelé *Krev-1*, code pour une protéine de 21 kDa à 50% analogue aux p21<sup>ras</sup>. *Krev-1* est identique au produit du gène *rap-1* isolé par V. Pizon et al. (laboratoire d'Armand Tavitian, INSERM, Paris) [2] sur la base d'analogies de séquence avec les gènes de la famille *ras*. Rappelons que les protéines de la famille *ras* sont des molécules liant le GTP, dont on pense qu'elles interviennent dans la transduction d'un signal prolifératif, encore que l'on ne connaisse pas encore le récepteur et le système effecteur qu'elles coupleraient. Quoiqu'il en soit, les protéines p21<sup>ras</sup> rappellent beaucoup les sous-unités  $\alpha$  des G-protéines, par exemple de celles couplées à l'adénylate cyclase. Il existe des sous-unités  $\alpha_s$  (stimulatrices) et  $\alpha_i$  (inhibitrices). De même, existe-t-il des p21<sup>ras</sup> (les produits des gènes *H-ras*, *Ki-ras*, *N-ras*) et des p21<sup>ras</sup> (le produit du gène *Krev-1/rap-1*)? La nature nous a habitué à ce que les processus clés de la vie soient tous contrôlés à la fois par des systèmes positifs et par des systèmes négatifs. Si cela est applicable (et comment cela pourrait-il ne pas l'être!) au contrôle de la division cellulaire, il faut nous attendre à ce que soient décrits des produits d'anti-oncogènes agissant aux mêmes niveaux que les produits d'oncogènes. On connaît déjà des substances diffusibles inhibitrices de croissance (TGF $\beta$ , hormone antimüllérienne, peut-être les interférons, *m/s n° 8, vol. 2, p. 467*)

*m/s n° 4 vol. 5, avril 89*

et leurs récepteurs. Voici qu'est décrite maintenant une protéine p21<sup>Krev-1/rap-1</sup> inhibitrice et on connaît l'anti-oncogène nucléaire *Rb*. Un inhibiteur de l'angiogenèse vient d'être décrit [3], de même qu'un inhibiteur de métalloprotéase semblant lui aussi bloquer la prolifération [4]. Lecteurs de médecine/sciences, vous entendrez reparler des anti-oncogènes !

A.K.

1. Kitayama H, Sugimoto Y, Matsuzaki T, Ikawa Y, Noda M. A *ras*-related gene with transformation suppressor activity. *Cell*. 1989; 56: 77-84.
2. Pizon V, Chardin P, Lerosey I, Olofsson B, Tavittian A. Human cDNAs rap 1 and rap 2 homologous to the drosophila gene *Dras 3* encode proteins closely related to *ras* in the effector region. *Oncogene* 1988; 3: 201-4.
3. Rastinejad F, Polverini PJ, Bouck NP. Regulation of the activity of a new inhibitor of angiogenesis by a cancer suppressor gene. *Cell* 1989; 56: 345-55.
4. Khokha R, Waterhouse P, Yagel S, *et al.* Antisense RNA-induced reduction in murine TIMP levels confers oncogenicity on swiss 3 T 3 cells. *Science* 1989; 243: 947-50.

■■■ Suicide par « apoptose » des cellules T immatures dans le thymus. Les cellules T immatures autoréactives, c'est-à-dire celles dont le récepteur reconnaît spécifiquement et avec une haute affinité un antigène « du soi » (un auto-antigène), sont spécifiquement éliminées par un mécanisme encore inconnu (*m/s n° 10, vol. 4, p. 656*), alors que, chez l'adulte, la stimulation antigénique d'un lymphocyte mature provoquera, au contraire, sa prolifération. Le récepteur pour l'antigène est composé des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur proprement dit associées au complexe CD3. Des anticorps anti-CD3 mimant un peu la fixation d'un antigène spécifique sur le récepteur en ce qu'ils provoquent la prolifération cellulaire de cellules T adultes. En revanche, ces anticorps anti-CD3 induisent au niveau de thymocytes immatures le déclenchement d'un programme de « suicide endogène » : élévation du calcium intracellulaire

et, ensuite, « apoptose », c'est-à-dire dégradation de l'ADN, condensation de la chromatine, rétraction cellulaire et mort. Un ionophore calcique, qui n'agit que par l'intermédiaire de l'augmentation du calcium cellulaire, a le même effet que les anticorps anti-CD3. Ces résultats constituent peut-être un modèle du mécanisme de délétion clonale des cellules T immatures autoréactives au cours de la différenciation thymique. Les lymphocytes possédant un récepteur spécifique d'un auto-antigène le reconnaîtraient dans le contexte de molécules du CMH, présenté à la surface des cellules dendritiques abondantes à la jonction entre cortex et médulla thymique. Cette reconnaissance activerait les lymphocytes, provoquant une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire et l'apoptose.

[Smith CA, *et al.* *Nature* 1989; 337: 181-4.]