

Cholestérol, oncogènes et cancer

Les modifications de protéines par des lipides se sont avérées extrêmement importantes pour l'association de ces protéines à la membrane et pour leur activité biologique. Pour ne prendre que deux exemples parmi les oncogènes, les tyrosine kinases de la famille Src sont myristilées en N-terminal sur un résidu glycine et les protéines Ras sont palmitoylées en C-terminal.

Un des résultats les plus surprenants rapporté au dernier congrès sur les oncogènes à Frederick (Maryland, USA, juillet 1989) a été la découverte par deux groupes, celui de Janice Buss de La Jolla, *Cancer Research Foundation* (CA, USA) et de Sung-Hou Kim de l'université de Californie, Berkeley (CA, USA), que les protéines Ras, outre leur liaison au palmitate, étaient liées de manière covalente à un composé isoprénoïde en C15, le farnésyl. Cette liaison s'établit en C-terminal, sur une cystéine qui est très proche de celle à laquelle est lié un résidu palmitoyl. Cet attachement d'un résidu farnésyl sur une protéine est extrêmement rare et n'était jusqu'alors connu que dans le cas des facteurs de croisement (*mating factors*) de levure. Cette modification semble essentielle à la maturation de la protéine et à sa liaison à la membrane. Elle intervient en C-terminal sur une séquence consensus CAAX (C = cystéine, A = résidu aliphatique, X = résidu indéterminé). Le farnésyl est un intermédiaire dans la voie de biosynthèse du cholestérol, dérivant de l'acétate et du mévalonate.

Le groupe de Janice Buss a démontré qu'un mutant transformant du produit de l'oncogène *Kirsten-Ras* contenait un farnésyl et pas de palmitate. Un variant de ce *Kirsten-Ras*, dans lequel la cystéine nécessaire à la liaison du farnésyl était remplacée par une sérine, était dépourvu de toute activité transformante et restait soluble et non plus lié à la membrane.

Le groupe de Sung-Hou Kim [1] a fait une série d'expériences fondées sur l'injection de Ras dans l'ovocyte de xénope. L'injection d'un Ras transformant (muté sur codon 12) recombinant, synthétisé dans *E. coli* et donc non modifié (ni palmitoylé ni farnésylé) était capable de déclencher la maturation de l'ovocyte. Cette maturation ne se produisait pas quand l'injection de Ras était effectuée en présence d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme de la biosynthèse du cholestérol, responsable de la production de mévalonate, et donc de farnésyl. Dans ces conditions, l'apport de farnésyl rétablit le déclenchement de la maturation de l'ovocyte.

Dans un article récent de *Cell*, un groupe anglais confirme l'existence de cette farnésylation de Ras, qui semble être une étape indispensable à la palmitoylation et à l'ancrage de ces protéines à la membrane [2].

Cette modification pourrait être un phénomène plus général, et se retrouver en particulier dans d'autres protéines telles que les G-protéines, auxquelles les protéines Ras sont apparentées. De nouvelles surprises sont à attendre dans ce domaine des modifications post-traductionnelles de protéines par fixation de dérivés lipidiques.

Ainsi, l'existence d'une étroite corrélation entre l'activité transformante de certains oncogènes (les protéines Ras) et un métabolite de la voie de synthèse du cholestérol, le farnésyl, semble établie. Le cholestérol se retrouve donc impliqué dans au moins deux types d'affections, parmi les plus fréquentes : les maladies cardiovasculaires par athérome et les cancers. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, déjà utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, pourraient avoir aussi une indication dans des cancers, ce qui sera à n'en point douter à l'origine d'une intense activité des laboratoires

de pharmacologie et de cancérologie clinique et expérimentale. Ces résultats récents éclairent aussi d'un jour nouveau les informations récemment fournies par le professeur G. Ourisson (Strasbourg, France) sur l'effet antinéoplasique de certains stérols et triterpènes polyoxygénés, produits interférant avec le métabolisme du cholestérol [3].

R.B.

1. Schafer NR, Kim R, Sterne R, Thorner J, Kim SH, Rine J. Genetic and pharmacological suppression of oncogenic mutations in RAS genes of yeast and humans. *Science* 1989; 245: 379-85.
2. Hancock JF, Magee AI, Childs JE, Marshall CJ. All Ras proteins are polyisoprenylated but only some are palmitoylated. *Cell* 1989; 57: 1167-77.
3. Luu B, Ourisson G. Stérols et triterpènes polyoxygénés : une famille de produits à large spectre d'activités biologiques. *médecine/sciences* 1989; 5: 403-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ L'expansion des centenaires. Il y avait en France 200 centenaires en 1953, on en dénombrait 3 000 en 1988. On en attend le double en l'an 2000. Les gens âgés de 95 ans sont passés de 4 000 en 1953 à 35 000 en 1988, ceux de 90 ans de 45 000 à 210 000. Les performances des femmes sont, on le sait, très supérieures à celles des hommes : elles sont quatre fois plus nombreuses chez les nonagénaires, sept fois plus chez les centenaires. C'est bientôt 105 ans, puis 110 que pourront viser ceux qui s'accrochent le plus solidement à l'existence. Faut-il s'en réjouir ?

[Labat JC, Dekneudt J. INSEE. Population et Sociétés, *INED* 1989; 236: 4.]