

Facteurs neurotrophiques, tyrosine kinase et oncogènes : les récepteurs du NGF

Il était une fois... une famille de facteurs neurotrophiques dont l'archétype est le NGF (*nerve growth factor*) (*m/s* n° 6, vol. 6, p. 598 et n° 7, vol. 6, p. 700). C'est pour la découverte de ce facteur que fut attribué à Rita Levi-Montalcini le prix Nobel de médecine 1986 (*m/s* n° 9, vol. 2, p. 529). Le NGF, comme les autres facteurs neurotrophiques (le BDNF, *brain derived neurotrophic factor* et NT-3, *neurotrophin-3*), n'est pas vraiment un facteur de croissance, mais plutôt une substance indispensable à la survie de certaines populations neuronales, les neurones sympathiques ainsi que certains neurones sensoriels du système nerveux périphérique. En 1986 avait été clonée une protéine dénommée LNGFR (*low affinity NGF receptor*) qui, comme son nom l'indique, peut

fixer le NGF et semble impliquée dans la transduction de son signal, mais a pour ce facteur une bien plus faible affinité que celle mesurée au niveau de cellules sensibles au NGF. Il était une fois... des chercheurs travaillant sur les oncogènes, et qui avaient isolé, en 1986, une molécule hybride oncogénique par transfection de cellules en culture à l'aide d'ADN extrait d'un cancer colique humain. Cette protéine hybride comportait une partie tropomyosine et une autre semblant appartenir à un récepteur de la famille des tyrosine kinases. L'oncogène correspondant fut appelé *trk* pour *tropomyosin receptor kinase*. Il existe au moins trois proto-oncogènes de cette famille, *trk*, *trkB* et *trkC* qui codent pour des récepteurs membranaires de 130 000 à 140 000 Da. Après plusieurs résultats parus dans les derniers mois et impliquant de plus en plus évidemment le proto-oncogène *trk* dans la liaison du NGF et la transduction du signal correspondant, deux équipes, celle de M. Barbacid (Princeton, NJ, USA) [1] et celle de M. Chao (New York, USA) et de L. Parada (Frederick, MD, USA) [2, 3] viennent maintenant de démontrer définitivement que le produit de l'oncogène *trk*, la gp140^{trk} est le, ou l'un des, récepteur(s) du facteur NGF. R. Klein *et al.* [1] rapportent que l'expression du seul proto-oncogène *trk* suffit à diriger la synthèse d'un récepteur à haute affinité pour le NGF. La liaison du NGF à ce récepteur induit son autophosphorylation sur une tyrosine. Nebreda *et al.*, de l'équipe de L. Parada, rapportent des expériences allant dans le même sens en utilisant des œufs de xénope dans lesquels ont été injectés des ARNm *trk*. Ces œufs lient le NGF avec une bonne affinité et, de façon encore plus significative, sont activés par ces facteurs qui déclenchent la rupture caractéristique de la vésicule germi-

native et l'activation de la kinase p34^{cdc2} [4, 5]. En revanche, B. Hempstead *et al.* montrent que le récepteur de haute affinité pour le NGF est en réalité constitué de deux sous-unités, l'une étant la gp140^{trk} et l'autre, le LNGFR [2]. Ces résultats ne sont, à vrai dire, pas complètement contradictoires et l'on peut imaginer une famille de récepteurs, homo- ou hétérodimériques, impliquant peut-être les produits des différents gènes *trk* et le LNGFR, chacun d'entre eux jouant un rôle fonctionnel spécifique. L'implication du LNGFR dans la transduction du signal NGF semble en effet peu douteuse, et vient d'ailleurs d'être confirmée par de récents résultats de H. Yan *et al.*, de l'équipe de M. Chao. Un gène hybride codant pour la région extracellulaire (de liaison du ligand) du récepteur de l'EGF et pour les régions transmembranaire et intracytoplasmique de LNGFR confère aux cellules PC12 (qui répondent normalement au NGF par une croissance de neurites et une différenciation neuronale) une réponse à l'EGF qui mime celle au NGF [6]. Le LNGFR pourrait d'ailleurs n'être pas impliqué que dans la transduction du signal NGF, mais aussi dans la réponse aux autres facteurs neurotrophiques. Les facteurs NGF et BDNF se lient en effet avec la même affinité au LNGFR qui, contrairement au proto-oncogène *trk*, n'est pas uniquement exprimé dans les neurones répondant au NGF. LNGFR pourrait par conséquent être la sous-unité commune de plusieurs espèces de récepteurs dimériques dont l'autre sous-unité (la protéine Trk pour le NGF, peut-être les protéines TrkB et TrkC pour les autres facteurs neurotrophiques) spécifierait la nature du ligand, toutes deux coopérant à la transduction du signal. La spécificité des différents hétérodimères pourrait aussi correspondre à des couplages

1. Klein R, Jing S, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M. The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 1991 ; 65 : 189-97.

2. Hempstead BL, Martin-Zanca D, Kaplan DR, Parada LF, Chao MV. High affinity NGF binding requires co-expression of the *trk* proto-oncogene and the low affinity NGF receptor. *Nature* 1991 ; 350 : 678-83.

3. Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D, Chao MV, Parada L. The *trk* proto-oncogene product : a signal transducing receptor for nerve factor. *Science* 1991 ; 252 : 554-8.

4. Nebreda AR, Martin-Zanca D, Kaplan DR, Parada L, Sanbs E. Induction by NGF of meiotic maturation of *Xenopus* oocytes expressing the *trk* proto-oncogene product. *Nature* 1991 ; 252 : 558-61.

5. Le Peuch C. La régulation de la division cellulaire. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 10-8.

6. Yan H, Schlessinger J, Chao MV. Chimeric NFF-EGF receptors define domains responsible for neuronal differentiation. *Science* 1991 ; 252 : 561-3.

7. Squinto SP, Stitt TN, Aldrich TH, *et al.* *trkB* encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell* 1991 ; 65 : 885-93.

8. Soppet D, Escandon E, Maragos J, *et al.* The neurotrophic factors, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3, are ligands for the *trkB* tyrosine kinase receptor. *Cell* 1991 ; 65 : 895-903.

différents avec des protéines G et des systèmes effecteurs intracellulaires, ce qui pourrait expliquer la multiplicité des effets du NGF et des autres membres de cette famille. Pour terminer, il faut remarquer que la collision de ces deux histoires, celle d'un facteur neurotrophique bien incapable de stimuler la division des neurones, et celle d'un oncogène dont la modification peut entraîner l'apparition de tumeurs, justifie *a posteriori* le terme de *nerve growth factor*, le facteur de croissance neuronal. Le récepteur du NGF appartient bien à la même famille que les récepteurs des autres

facteurs de croissance n'ayant pas usurpé leur nom, tels que EGF (*epidermal growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*) ou FGF (*fibroblast growth factor*).

A. K.

NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Deux articles de *Cell* [7, 8] viennent de confirmer l'hypothèse selon laquelle le gène *trkB* code lui aussi pour un récepteur de facteurs neurotrophiques : la neurotrophine-3 (NT-3) et le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Quel peut bien être le ligand de la protéine Trk ?

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Les relations coupables entre NF- κ B et le virus HIV-1. La protéine NF- κ B est synthétisée sous la forme d'un précurseur de 105 kDa, qui est clivé en la protéine fonctionnelle de 50 kDa. Cette p50 est normalement associée dans le cytoplasme à une p65 et à I- κ B. Des signaux mettant en jeu la protéine kinase C aboutissent à la phosphorylation des I- κ B qui libère le dimère p50/p65 ; ce dernier se fixe alors à des éléments spécifiques d'ADN, sous la forme d'un tétramère. Contrairement à ce qui avait été indiqué dans la description récente qu'Alain Israël a faite dans *médecine/sciences* (n° 1, vol. 7, p. 67), il a été montré depuis que p50 et p65 contribuent toutes deux à la liaison à l'ADN. Le complexe NF- κ B est un fort activateur de l'expression du génome des virus HIV. Ce mécanisme serait responsable de la trans-activation d'un provirus latent intégré dans des lymphocytes T CD4⁺ stimulés par différents agents et dans des conditions variées. Yves Rivière et l'équipe d'Alain Israël, dans le laboratoire de Philippe Kourilsky à l'Institut Pasteur de Paris [1], viennent maintenant de montrer que la protéase de HIV-1 peut elle-même activer la dégradation du précurseur de 105 kDa en une molécule active, légèrement plus légère que la p50 physiologique (le produit engendré

par la protéase de HIV-1 fait 45 kDa). La p50 normalement présente dans les cellules pourrait également être transformée en cette espèce tronquée p45. Ainsi, l'infection par HIV-1 accroît-elle la quantité de protéine NF- κ B fonctionnelle qui va, à son tour, après translocation dans le noyau, augmenter la transcription de l'ADN proviral. L'équipe d'Alain Israël a, de plus, démontré que la p50 de souris ne pouvait être clivée par la protéase de HIV-1, cette donnée pouvant participer à la spécificité d'espèce de l'infection virale. Ce mécanisme ou d'autres (par exemple, une augmentation de la synthèse du précurseur de 105 kDa, une induction de la phosphorylation de I- κ B) sont peut-être responsables de l'activation de NF- κ B dans les monocytes infectés par HIV-1, récemment démontrée par F. Bachelerie *et al.*, également de l'Institut Pasteur (Paris, France) [2]. Cette activation fonctionnelle de NF- κ B pourrait expliquer, selon les auteurs, la transcription permanente et la réplication de HIV-1 dans les monocytes, contrastant avec les lymphocytes T dans lesquels le virus reste très longtemps latent.

[1. Rivière Y, *et al. Nature* 1991 ; 350 : 625-6.]

[2. Bachelerie F, *et al. Nature* 1991 ; 350 : 709-12.]