

Gène du rétinoblastome, oncogènes, adénovirus et facteurs de transcription

Le gène de susceptibilité au rétinoblastome code pour une protéine qui possède une activité anti-proliférative dans son état déphosphorylé et peut former des complexes avec les produits de nombreux oncogènes nucléaires (protéine E1A d'adénovirus, antigène T de SV40, protéine E7 du virus du papillome) (*m/s*, n° 4, vol. 5, p. 259). Les mutations du gène *Rb* que l'on observe dans certains tissus cancéreux et qui aboutissent à la synthèse d'une protéine inactive font perdre à cette protéine l'aptitude de se complexer aux produits d'oncogènes. La cycline A, protéine dont la quantité varie avec le cycle cellulaire et qui s'associe à p34^{cdc2} pour donner une kinase active intervenant dans la stimulation de la mitose, peut également former des complexes avec E1A. Plusieurs équipes ont récemment démontré que le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome (p105^{Rb}) forme aussi un complexe avec un facteur de transcription appelé DRTF1, probablement similaire au facteur E2F qui relaye l'effet de la protéine adénovirale E1A sur l'activation du promoteur viral E2 [1-3]. E1A provoque la dissociation entre p105^{Rb} et DRTF1 (E2F) alors que la cycline A, un autre ligand de ce facteur transcriptionnel, semble faciliter la formation du complexe DRTF1 (E2F)/p105^{Rb} [4, 5]. Ainsi, une protéine probablement indispensable à la mitose (la cycline A) et un inhibiteur de prolifération (p105^{Rb}) forment-ils, l'un et l'autre, un complexe avec un facteur de transcription (*figure 1*). On peut supposer que les complexes DRTF1/cycline A et DRTF1/p105^{Rb} ont des effets opposés sur des gènes

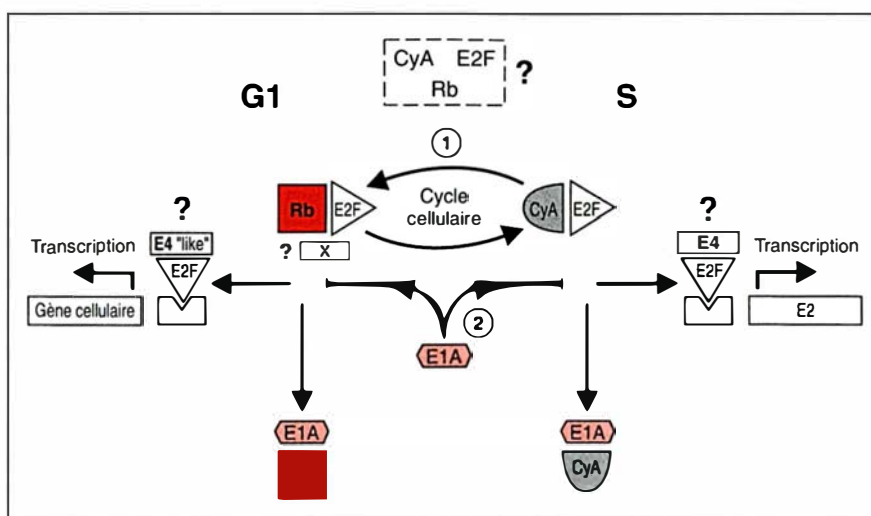


Figure 1. **Interactions supposées des protéines E1A, E2F (DRTF 1), cycline A, p105^{Rb} et E4.** 1. Au cours du cycle cellulaire. En phase G1, E2F est associé à p105^{Rb}. La synthèse de la cycline A et la phosphorylation de p105^{Rb} marquant le passage à la phase S s'accompagnent d'un déplacement de p105^{Rb}, maintenant phosphorylé, et de la formation du complexe E2F/cycline A. Après la mitose, la dégradation de la cycline A et la déphosphorylation de p105^{Rb} aboutissent à la reconstitution du complexe Rb/E2F. Les deux complexes Rb/E2F et Rb/CyA peuvent se fixer aux cibles d'E2F, mais une troisième protéine X [6], associée au complexe Rb/E2F, pourrait bloquer cette fixation. Dans ce cas, E2F ne serait plus disponible pour interagir avec ses cibles cellulaires... notamment le promoteur du gène c-fos qui serait ainsi inhibé. 2. En cas d'infection par un adénovirus. Le produit du gène E1A d'adénovirus dissocie les complexes précédents, remplacés par des complexes Rb/E1A et CyA/E1A ; E2F libéré se lie au produit du gène viral E4, le complexe E2F/E4 se fixant au promoteur E2 du virus et le stimulant. E2F, peut-être associé à un équivalent cellulaire de E4, peut aussi contrôler des gènes cellulaires... par exemple activer l'expression du proto-oncogène c-fos qui est un intermédiaire précoce de toutes les stimulations provoquant la division cellulaire, et peut-être de c-myc, un autre proto-oncogène « précoce ».

pouvant intervenir dans la régulation du cycle cellulaire. La facilitation par la cycline A de la formation du complexe de DRTF1 (E2F) avec p105^{Rb} pourrait avoir une signification fonctionnelle, aboutissant, après une stimulation de la mitose, à un rétrocontrôle *via* la formation facilitée d'un complexe inhibiteur, impliquant peut-être un troisième partenaire [6]. En revanche, la dissociation de ce complexe inhibiteur par E1A [4, 7] pourrait être l'un des éléments du potentiel oncogénique de cette protéine. On sait que la libération de E2F de son complexe avec d'autres protéines cellulaires (et plus particulièrement p105^{Rb}) le rend disponible pour se complexer à E4 (le produit d'un gène d'adénovirus) et, sous cette forme, se fixer au promoteur adénoviral E2. E2F, peut-être associé à des équivalents cellulaires de E4, pourrait aussi stimuler l'expression d'oncogènes cellulaires, avant tout *c-fos* et peut-être *c-myc*, dans les promoteurs desquels des sites de fixation pour E2F ont été détectés. Ces sites pourraient correspondre à l'élément de réponse à p105^{Rb} sur le promoteur du gène *c-fos* (m/s, n° 10, vo. 6, p. 1019) ; le rôle du produit

du gène *Rb* serait alors de rendre E2F indisponible pour stimuler *c-fos*. Une autre approche expérimentale possible des interactions de p105^{Rb} avec divers facteurs de régulation consiste à cribler des banques d'expression (c'est-à-dire des collections de clones synthétisant toutes les protéines pour lesquelles codent les messagers utilisés pour construire la banque) avec tout ou partie de p105^{Rb}. Les clones capables de fixer ainsi le produit du gène *Rb* sont alors détectés par une réaction immunoenzymatique utilisant les anticorps anti-p105^{Rb}. De nouvelles protéines se fixant au produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome ont été ainsi caractérisées par des chercheurs des laboratoires *Merck, Sharp and Dohme*, West Point, PA, USA. Des études ultérieures indiqueront quelle peut être la signification fonctionnelle de ces nouvelles substances, et si elles sont analogues à des molécules déjà caractérisées... par exemple DRTF1 (E2F)[8] ou *c-Myc* dont il a été récemment démontré qu'il pouvait, comme les produits d'oncogènes viraux nucléaires, se fixer à p105^{Rb} [9].

A. K.

1. Bandara LR, La Thangue, NB. Adenovirus E1A prevents the retinoblastoma gene product from complexing with a cellular transcription factor. *Nature* 1991 ; 351 : 494-7.
2. Chellapan SP, Hiebert S, Mudryj M, Horowitz JM, Nevins JR. The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein. *Cell* 1991 ; 65 : 1053-61.
3. Chittenden T, Livingston, DM, Kaelin, WG. The T/E1A-binding domain of the retinoblastoma product can interact selectively with a sequence-specific DNA-binding protein. *Cell* 1991 ; 65 : 1073-1082.
4. Bandara LR, Adamszewski JP, Hunt T, La Thangue NB. Cyclin A and the retinoblastoma gene product complex with a common transcription factor. *Nature* 1991 ; 352 : 249-51.
5. Mudryj M, Devoto SH, Hiebert SW, Hunter T, Pines J, Nevins JR. Cell cycle regulation of the E2F transcription factor involves an interaction with cyclin A. *Cell* 1991 ; 65 : 1243-53.
6. Bagchi S, Weinmann R, Raychaudhuri P. The retinoblastoma protein copurifies with E2F-1, an E1A-regulated inhibitor of the transcription factor E2F. *Cell* 1991 ; 65 : 1063-72.
7. Raychaudhuri P, Bagchi S, Devoto SA, Kraus VB, Moran E, Nevins JR. Domains of the adenovirus E1A protein required for oncogenic activity are also required for dissociation of E2F transcription factor complexes. *Genes Dev* 1991 ; 5 : 1200-11.
8. Defoe-Jones D, Huang, PS, Jones, RE, et al. Cloning of cDNAs for cellular proteins that bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1991 ; 352 : 251-4.
9. Rustgi AK, Dyson N, Bernards R. *Nature* 1991 (sous presse).

Les partenaires privilégiés de l'oncogène c-myc

Les produits de l'expression de l'oncogène *c-myc* sont deux nucléoprotéines comportant différents domaines connus pour interagir avec d'autres protéines et avec l'ADN. Ces nucléoprotéines sont impliquées dans la régulation de l'expression de nombreux gènes et dans la réplication de l'ADN. L'importance de ce gène est illustrée en pathologie humaine par la fréquence des tumeurs, notamment hématopoiétiques, où peuvent être observées des anomalies de son expression, secondaires à des remaniements génomiques (amplification, translocation chromosomique, insertion rétrovirale).

La fréquence des lymphomes B observés chez des souris transgéniques, ayant intégré une ou plusieurs copies de l'oncogène *c-myc* placé sous

contrôle du *enhancer* du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines, constitue une autre preuve éclatante du rôle essentiel joué par ce gène dans le contrôle de la multiplication cellulaire. Le fait que le stade proprement tumoral soit, chez ces souris, précédé d'un stade préneoplasique d'hyperplasie lymphoïde suggère cependant que la dysrégulation de l'expression de l'oncogène *c-myc* est un événement nécessaire, mais non suffisant, au développement d'une tumeur clonale. Récemment, la combinaison astucieuse de la transoncogénèse et de la mutagenèse insertionnelle après infection néonatale par le virus leucémogène murin de Moloney a permis, à un groupe hollandais [1] et à un groupe australien [2], la caractérisation d'une nou-

velle famille d'oncogènes. En effet, chez ces mêmes animaux transgéniques infectés par le rétrovirus leucémogène murin de Moloney on pu être observés, avec une plus grande fréquence et une période de latence significativement plus courte que chez les animaux transgéniques non infectés, des lymphomes B caractérisés par un petit nombre de sites d'intégration distincts du rétrovirus et par des anomalies de l'expression d'au moins quatre gènes situés à proximité de ces sites d'intégration. Deux de ces gènes ont été précédemment déterminés : il s'agit de l'oncogène *pim-1* et de son homologue *pim-2*, codant pour une sérine/thréonine kinase et responsables de lymphomes T chez des souris porteuses d'un transgène $E\mu$ -*pim-1* et infectés par le virus de