

Leucémie promyélocytaire et récepteur hybride de l'acide rétinoïque

L'étude cytogénétique des néoplasies humaines, a de longue date, montré le rôle des translocations dans la genèse des leucémies et des tumeurs malignes et a permis de mettre ainsi en évidence une pléthore insoupçonnée d'oncogènes et de proto-oncogènes. Ces remaniements chromosomiques impliquent le plus souvent :

- soit les gènes du récepteur des cellules T ou des immunoglobulines et un autre gène, entraînant alors une dérégulation transcriptionnelle de ce dernier ;

- soit deux gènes différents avec la formation d'une protéine chimérique dont le paradigme est la chimère Bcr-Abl, codée par le chromosome Philadelphie, impliqué spécifiquement dans la leucémie myéloïde chronique [1].

Un autre exemple d'une telle protéine chimérique a plus récemment été fourni par l'observation de translocations (15;17) associées à des leucémies aiguës promyélocytaïres (*m/s n° 8, vol. 6, p. 814*). Cette aberration chromosomique rapprochant le gène du récepteur α de l'acide rétinoïque (RAR α) d'un locus appelé initialement *myl*, et rebaptisé *PML* (pour *promyelocytic leukemia*), donne lieu à un transcrite hybride. Les RAR (dont quatre avaient été préalablement décrits : α , β , γ , RXR) appartiennent à une famille de récepteurs nucléaires pouvant moduler l'expression de certains gènes et ont ainsi un rôle dans le développement, la prolifération et la différenciation cellulaire. Trois équipes viennent de rapporter simultanément le clonage de la séquence codante du gène *PML* ainsi que celle du transcrite hybride *PML-RAR α* [2-4]...

L'analyse de la séquence présomptive polypeptidique de la protéine *PML* révèle l'existence d'un groupe de

cystéines (C3HC4) dont l'agencement rappelle des doigts de zinc, susceptibles de lier l'ADN, suivi d'un domaine pouvant former une hélice α et possédant des analogies avec le domaine *leucine-zipper* de la famille du gène *bos*. Autant d'éléments qui font de cette protéine un possible facteur de transcription.

L'étude de l'ADNc hybride *PML-RAR* montre que la translocation interrompt le gène *RAR α* dans le premier intron. Le premier domaine de cette protéine est donc porté man-

quant ; il est remplacé par une région codant pour la partie aminoterminale de la protéine *PML*.

Si les auteurs s'accordent pour donner à la portion de *PML* fusionnée au gène *RAR* un rôle important dans l'altération de la fonction de la protéine chimère, en revanche, ils sont en complet désaccord quant au rôle de cette protéine dans l'activation de la transcription de gènes répondant à l'acide rétinoïque (RA). En effet, *PML-RAR* serait un activateur transcriptionnel pour certains (Kaki-

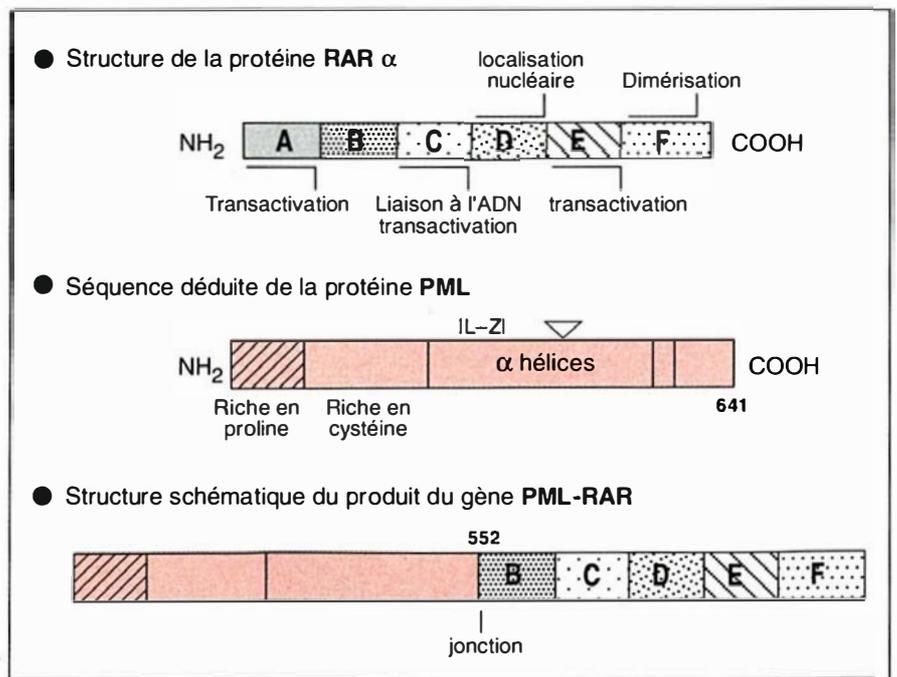


Figure 1. **Structure schématique des protéines RAR α , PML et PML-RAR.** La protéine RAR présente différents domaines, dont notamment une région de liaison à l'ADN et une région de liaison à l'hormone. La protéine PML possède 4 domaines, dont un riche en prolines et un riche en cystéines. L-Z indique la position du putatif leucine Zipper et le triangle, la position approximative du point de cassure dans la protéine PML-RAR. La protéine PML-RAR est schématisée avec la position en acides aminés de la jonction des deux protéines PML et RAR tronquées (d'après De Thé et al. [2]).

zuka *et al.*, de l'équipe de R.M. Evans, La Jolla, CA, USA, ainsi que Pandolfi *et al.*, de l'équipe de Pelicci, Rome, Italie) en présence d'une forte concentration de RA, ou posséderait des propriétés réduites de transactivation comparée au récepteur RAR sauvage (De Thé *et al.*, de l'équipe d'A. Dejean associée à celle de L. Degos, Institut Pasteur et hôpital Saint-Louis, Paris, et Pandolfi *et al.*), à basse concentration de RA. Les résultats des différentes expériences de transactivation semblent, de plus, dépendre du type cellulaire et des gènes cibles utilisés.

L'isolement de cette nouvelle protéine chimère pose deux questions essentielles.

• Comment le produit PML-RAR contribue-t-il à l'établissement de la leucémie promyélocytaire ? La contribution de facteurs de transcription hybrides, comme *E2A-Prl* dans la translocation t(1;19), dans un processus leucémogène (leucémie aiguë lymphoblastique pré-B de l'enfant) a déjà été postulée (*m/s* n° 5, vol. 6, p. 489). Dans le cas de la protéine

hybride PML-RAR, une des hypothèses avancées propose que le récepteur modifié soit un inhibiteur *trans*-dominant, l'emportant donc sur le produit de l'allèle RAR α normal. Cet effet pourrait être dû à la formation d'hétérodimères inactifs ou à la compétition entre récepteur muté et « sauvage » pour la fixation aux RARE (*retinoic acid response element*).

• Comment expliquer, à la lumière de ces résultats, l'effet thérapeutique différenciateur de l'acide rétinoïque, rapporté par l'équipe de L. Degos, dans ces leucémies au pronostic habituellement sévère ? De fortes doses de RA pourraient rendre la chimère aussi active que le gène non tronqué pour la transactivation et entraîner ainsi une différenciation clonale des cellules malignes conduisant à une rémission complète ; ou encore d'autres récepteurs d'affinité moins grande pour l'acide rétinoïque (produit de l'allèle RAR α normal ou autre isoforme) pourraient, à forte concentration de celui-ci, déplacer le récepteur chimérique et permettre l'activation de gènes différenciateurs...

Dans l'attente de réponses à ces questions, dont les retombées cliniques et thérapeutiques sont évidentes, la détection du transcrit hybride par la technique PCR devrait désormais pouvoir être utilisée dans un but diagnostique et pronostique (dépistage de la maladie résiduelle).

H. G.

1. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, *et al.* Localization of the *c-abl* oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983 ; 306 : 239-42.
2. De Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR α fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991 ; 66 : 675-84.
3. Pandolfi PP, Grignani F, Alcalay M, *et al.* Structure and origin of the acute promyelocytic leukemia *myl/RAR α* cDNA and characterization of its retinoid-binding and transactivation properties. *Oncogene* 1991 ; 6 : 1285-92.
4. Kakizuka A, Miller WH, Umesono JK, *et al.* Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991 ; 66 : 663-74.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ p34^{cdc2} n'est plus seule. La protéine kinase p34^{cdc2} forme avec les cyclines B1 et B2 un complexe actif, le MPF (*maturation promoting factor*) qui contrôle le passage de la phase G2 à la phase M (mitose) du cycle cellulaire [1, 2]. Les cyclines sont des protéines dont la concentration varie considérablement au cours du cycle : les cyclines B sont dégradées lors de la mitose et se réaccumulent durant l'interphase. Outre les cyclines B1 et B2, d'autres cyclines ont été caractérisées : la cycline A (*m/s* n° 3, vol. 6, p. 306) et le produit du gène *PRAD 1*, modifié dans une tumeur parathyroïdienne (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 635). Il existait déjà tout un faisceau d'arguments indiquant que des cyclines différentes pouvaient intervenir, en réalité, non seulement pour régler le passage G2 \rightarrow M, mais aussi le passage G1 \rightarrow S. Une équipe de La Jolla (CA, USA) [3] prouve maintenant que ce sont non seule-

ment des cyclines différentes qui pourraient être impliquées dans la stimulation de la réplication de l'ADN et de la mitose, mais aussi que les protéines kinases, intervenant à ces deux niveaux, pourraient être également différentes. Une nouvelle kinase ressemblant à p34^{cdc2} a en effet été caractérisée chez le xénope, d'un poids moléculaire de 32 000. p34^{cdc2} et p32^{cdc2} sont désignées sous les termes respectifs de cdc2 A et cdc2 B. Un anticorps contre cdc2 B précipite un complexe comportant, outre cette protéine kinase, un doublet de 54 kDa qui semble correspondre à une (ou des) cycline(s) différente(s) des cyclines B1 et B2. cdc2 B peut également se fixer à la cycline A. La déplétion de cdc2 B dans un extrait cellulaire de xénope bloque l'induction de la réplication de l'ADN, mais non pas la mitose, alors que cdc2 A est absolument indispensable au déclenchement de cette phase M.

Une autre différence très importante entre p34^{cdc2} et p32^{cdc2} est que l'activité enzymatique de la seconde, corrélée à la quantité du doublet de p54, n'oscille pas de plus de deux à trois fois au cours du cycle cellulaire, alors que l'activité de la première kinase se modifie au moins 20 ou 30 fois, parallèlement à la quantité des cyclines B1 et B2. Ainsi, après une phase de grande exaltation au cours de laquelle une protéine kinase unique, p34^{cdc2}, semblait contrôler toutes les phases du cycle cellulaire, en arrive-t-on à une complexification croissante, avec multiplication des cyclines, maintenant des protéines kinases liées au cycle, demain des régulateurs et des substrats de ces kinases.

- [1. Dorée M. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 8-9.]
- [2. Le Peuch C. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 10-7.]
- [3. Fang F, Newport GW. *Cell* 1991 ; 66 : 731-42.]