

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.]