des cellules de mammifères risque de devoir remettre en cause un nombre certains d'expériences et de modèles. Il est aussi important de considérer ce qui n'est pas conservé entre ces deux protéines. La région carboxy-terminale de la p53 joue un rôle important dans la régulation fonctionnelle de la p53 et, plus particulièrement, dans son activation lors d'un *stress* génotoxique [7]. Cette région est absente dans p73. Cette différence est à rapprocher d'une autre divergence p53/p73, à savoir l'absence d'induction de la protéine p73 lors d'un *stress* génotoxique [1], suggérant qu'en dépit des analogies structurales et fonctionnelles, p53 et p73 ne sont pas impliquées dans les mêmes voies biologiques.

p73, un autre gène suppresseur de tumeur ?

La localisation du gène *P73* en 1p36 a aussi suscité un autre intérêt. Cette région est fréquemment le siège de délétions dans divers types de cancers et, plus particulièrement, dans les neuroblastomes. L'analyse de l'expression de *P73* α conduit à la découverte que seul un des deux allèles du gène est transcrit dans les cellules normales [1]. Quelle que soit la raison de cette expression monoallélique (l'empreinte paternelle a été suggérée par les auteurs), cette observation importante suggère que, contrairement aux autres gènes suppresseurs de tumeurs, *P73* pourrait être inactivé par un seul événement mutationnel, tel qu'une perte d'hétérozygotie. L'analyse de 8 lignées cellulaires de neuroblastome montre que 6 d'entre elles ne synthétisent plus la protéine p73. En revanche, aucune mutation du gène *P73* n'a été mise en évidence dans ces lignées. L'analyse de tumeurs provenant de neuroblastomes ou d'autres cancers devrait nous renseigner rapidement sur le possible rôle de *P73* en tant que gène suppresseur de tumeur.

Les diverses analyses phylogénétiques de la protéine p53 avaient montré sa très grande conservation chez les vertébrés [8]. La découverte d'un homologue de la p53 chez le calamar en 1995 avait relancé ce type d'étude sans résultat. Néanmoins la conservation entre la p53 humaine et cette p53 d'invertébré était relativement faible induisant ainsi un doute quant à l'authenticité de cette nouvelle p53 [9]. En particulier cette p53 avait une partie carboxy-terminale totalement différente de celle des p53 de vertébré. L'observation que cette région contient des homologies avec la partie carboxy-terminale de p73-α suggère que P. Winge et S. Friend auraient cloné un homologue de *P73* plutôt que de *P53*. Cette hypothèse est renforcée par l'observation que la protéine p53 de calamar, tout comme p73, subit un épissage alternatif dans sa partie carboxy-terminale [1]. Comme le suggèrent Kaghad *et al.*, il serait possible que cette p53 spécifique des mammifères ait évolué à partir d'un ancêtre plus lointain tel que p73. Alors, pour revenir au jeu des liens filiaux, p73, un grand parent de p53 ?

T.S.

1. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, Valent A, *et al.* Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997 ; 90 : 809-19.
2. Dickman S. First p53 relative may be a new tumor suppressor. *Science* 1997 ; 277 : 1605-6.
3. Oren M. Lonely no more : p53 finds its kin in a tumor suppressor haven. *Cell* 1997 ; 90 : 829-32.
4. Soussi T. p16, p21$^{WAF1/CIP1}$, p27^{KIP1} et p53 : rivales ou compagnes ? *Med Sci* 1994 ; 10 : 744-6.
5. Jost CA, Marin MC, Kaelin WG. p73 is a human p53-related protein that can induce apoptosis. *Nature* 1997 ; 389 : 191-4.
6. Solary E, Bertrand R, Pommier Y. Le rôle de l'apoptose dans la genèse et le traitement du cancer. *Med Sci* 1993 ; 9 : 667-75.
7. Hupp TR, Meek DW, Midgley CA, Lane DP. Regulation of the specific DNA binding function of p53. *Cell* 1992 ; 71 : 875-86.
8. Soussi T, May P. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution : a second look. *J Mol Biol* 1996 ; 260 : 623-37.
9. Ishioka C, Englert C, Winge P, Yan YX, Engelstein M, Friend SH. Mutational analysis of the carboxy-terminal portion of p53 using both yeast and mammalian cell assays *in vivo*. *Oncogene* 1995 ; 10 : 1485-92.

BRÈVES

L'inhibiteur p21$^{WAF1/CIP1}$ est une cible de l'anti-oncogène BRCA1. Le gène de susceptiblité au cancer du sein *BRCA1* est, tout compte fait et après que la question a été longuement débattue, un facteur nucléaire qui présente les propriétés d'un facteur de transcription mais peut être également impliqué dans la recombinaison et la réparation de l'ADN *(m/s n° 6-7, vol. 13, p. 874)*. Les femmes ayant une mutation du gène *BRCA1* ont un risque de développer un cancer du sein et de l'ovaire multiplié par un facteur d'environ 100. Somasudaram *et al.* (Philadelphie, PA, USA) montrent aujourd'hui que l'une des cibles de la fonction de BRCA1 est l'inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (Cdk) p21$^{WAF1/CIP1}$ [1, 2]. Dans des cellules cultivées, un vecteur d'expression de la protéine BRCA1 entraîne une transactivation du gène codant pour l'inhibiteur p21$^{WAF1/CIP1}$, indépendamment de p53, un autre transactivateur reconnu de ce gène *(m/s n° 6-7, vol. 10, p. 744)*. La surexpression du vecteur d'expression de *BRCA1* entraîne un arrêt du cycle cellulaire dans des cellules normales, mais non point dans des cellules déficientes en p21$^{WAF1/CIP1}$ à la suite d'une recombinaison homologue [2]. En résumé, indépendamment de l'antioncogène p53, la protéine BRCA1 pourrait être un inducteur de l'inhibiteur p21 qui relaierait son effet antioncogénique.

[1. Somasundaram K, *et al. Nature* 1997 ; 389 : 187-90.]

[2. Cayrol C, Ducommun B. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1259-65.]