

est régulée au cours du cycle cellulaire à au moins deux niveaux, la stabilité de son messenger et sa stabilité propre; cette dernière est augmentée par sa liaison avec une protéine cellulaire de 70 000 de poids moléculaire dont la concentration varie elle aussi en fonction de l'activité mitotique de la cellule et s'accroît fortement en cas d'augmentation anormale de la température (« protéine de choc thermique »).

Une interaction spécifique entre une autre protéine de choc thermique (la « 90 K », de 90 000 de poids moléculaire) et les produits de nombreux oncogènes viraux [v-sarc [7], v-fes, v-fgr (M.G. Catelli, communication personnelle), v-fos, v-yes, v-abl] a également été décrite et il est possible que le même type de phénomène intervienne au niveau des produits des oncogènes cellulaires équivalents.

Ainsi, ces mécanismes d'activation des produits pré-existants d'oncogènes cellulaires par des protéines virales ou cellulaires jouent-ils probablement un rôle encore imparfaitement exploré dans la transformation maligne et la régulation de la division cellulaire.

A.K.

1. Mougneau E, Glaichenhaus N, Cuzin F. Analyse génétique des étapes précoces de la progression tumorale. *médecine/sciences* 1985; 1 : 86-90.
2. Stehelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogénèse. *médecine/sciences* 1985; 1 : 10-6.
3. Bolen JB, Thiele CJ, Israel MA, et al. Enhancement of cellular src gene product-associated tyrosyl kinase activity following polyoma virus infection and transformation. *Cell* 1984; 38 : 767-77.
4. Cheng SH, Markland W, Markham AF, Smith AE. Mutations around the NG 59 lesion indicate an active association of polyoma virus middle T antigen with pp60^{src} is required for cell transformation. *Embo J* 1986; 5 : 325-34.
5. Cartwright CA, Kaplan PL, Cooper JA, Hunter T, Eckhart W. Altered sites of tyrosine phosphorylation in pp60^{src} associated with polyoma virus middle tumor antigen. *Mol Cell Biol* 1986; 6 : 1562-70.
6. Pinhasi-Kimhi O, Michalovitz D, Ben-Zeev Z, Oren M. Specific interaction between the p53 cellular tumour antigen and major heat shock proteins. *Nature* 1986; 320 : 182-4.
7. Brugge JS. The specific interaction of the Rous sarcoma virus transforming protein, pp60^{src} with two cellular proteins. *Cell* 1981; 25 : 363-72.

Inhibine, FRP et activine

Des hormones ovariennes régulant la sécrétion de FSH

L'inhibine est une protéine dimérique, sécrétée par l'ovaire, qui inhibe la sécrétion hypophysaire de la FSH (Follicle-Stimulating Hormone) sans modifier celle de LH (Luteinizing Hormone). Elle est composée de deux sous-unités, l'une de 18 000 de poids moléculaire (sous-unité α), l'autre de 14 000 (sous-unités β), liées par un pont disulfure. Il existe

deux types de sous-unité β , β_A et β_B . La séquence protéique de cette hormone est maintenant connue grâce au clonage moléculaire des ADN complémentaires codant pour les différentes sous-unités. Il existe de grandes homologues de structure entre les chaînes β de l'inhibine et le TGF- β (Transforming Growth Factor, voir nouvelle page 467).

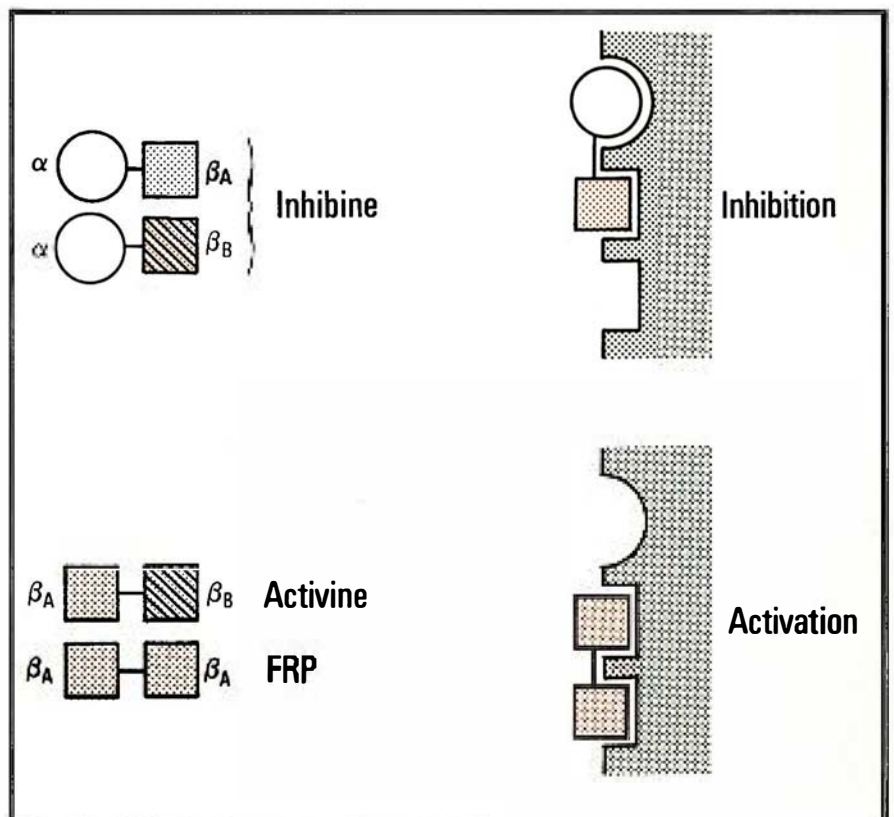


Figure 1. Structure et mode présumé d'action des hormones Inhibine, Activine et FRP. Cette figure fait l'hypothèse que deux types de récepteurs existaient au niveau de la membrane des cellules cibles, reconnaissant les sous-unités α et β . La fixation des dimères $\alpha\beta$ entraînerait une inhibition de la sécrétion de FSH, alors que celle des dimères $\beta\beta$ serait stimulatrice.

Au cours de la purification de l'inhibine, une fraction, séparée par chromatographie, s'est révélée avoir un effet biologique inverse de celui de cette hormone : une stimulation spécifique de la libération de la FSH par les cellules antehypophysaires, sans influence sur la sécrétion de la LH ni des autres hormones hypophysaires [1, 2].

Deux équipes californiennes, celles de Roger Guillemin [1] et de Wylie Vale [2], ont réussi à purifier totalement des substances responsables de cet effet activateur de la sécrétion de FSH. Il s'agit dans les deux cas d'une protéine dimérique, les deux sous-unités étant liées par un pont disulfure.

L'analyse partielle de la séquence en acides aminés devait indiquer que l'hormone isolée par l'équipe de Roger Guillemin, dénommée « active », était composée des sous-unités β_A et β_B de l'inhibine. L'hormone isolée par le laboratoire de Wylie Vale, désignée par les initiales FRP (*FSH Releasing Protein*) était, elle, un homodimère composé de deux sous-unités β_A de l'inhibine (figure 1). La concentration de ces deux substances provoquant une sécrétion demi-maximale de FSH par les cellules antehypophysaires était de 150 pmoles/litre pour l'active et 25 pmoles/litre pour le FRP. Alors même que la signification physiologique de la production par l'ovaire d'inhibine, d'active et de FRP reste obscure et que l'on ne sait pas si d'autres tissus, l'hypophyse et l'hypothalamus notamment, sécrètent ces substances, le modèle de contrôle hormonal par une petite quantité de molécules variablement associées que suggèrent ces résultats, est potentiellement important (figure 1).

A.K.

1. Ling N, Ying SY, Veno N *et al.* Pituitary FSH is released by a heterodimer of the β subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986; 321 : 779-82.

2. Vale W, Rivier J, Vaughan J *et al.* Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986; 321 : 776-9.

Des inhibiteurs de la croissance cellulaire

« Transforming Growth Factor β »
(le mal nommé)
et hormone antimüllerienne

Antioncogènes [1], facteur de vieillissement (médecine/science, n° 7, vol. 2, p. 404), inhibiteurs de la croissance, « transforming growth factor β » (TGF- β) [2], hormone antimüllerienne [3], du général à l'individuel et sous plusieurs dénominations, les agents s'opposant à la croissance et à la prolifération cellulaire font une entrée rapide sur la scène de la biologie moderne. Le concept de « Chalones » prédisant l'existence de substances s'opposant à la croissance cellulaire est ancien mais les premières mises en évidence de tels agents antiprolifératifs sont une retombée des techniques de la génétique somatique : un hybride formé par la fusion d'une cellule normale et d'une cellule cancéreuse perd souvent son potentiel invasif lorsqu'il est transféré dans la souris immunodéprimée [4]. La récupération du pouvoir invasif de ces hybrides est corrélée avec la perte de certains chromosomes, notamment du chromosome 11 dans le cas particulier d'une fusion entre des fibroblastes et des cellules dérivées d'un cancer du col utérin (lignée Hela). Ce même chromosome 11, Claudine Junien l'a récemment rappelé dans ces colonnes [1], est impliqué dans un syndrome malformatif héréditaire (syndrome de Beckwith-Wiedeman) se compliquant très fréquemment de trois types de tumeur, le néphroblastome (tumeur rénale de Wilms), l'hépatoblastome (tumeur hépatique), et le rhabdomyosarcome (tumeur du muscle strié). Dans ces tumeurs, on retrouve une lésion des deux chromosomes 11, alors qu'un seul est atteint dans les autres cellules de malade. Ces données suggèrent par conséquent que les

malades atteints d'un syndrome de Beckwith-Wiedeman seraient hétérozygotes pour une mutation à un locus dont le défaut homozygote, qui pourrait être acquis par une mutation somatique supplémentaire, entraînerait le blocage de différenciation et la prolifération de certains tissus. Rien ne dit que ce locus, qui pourrait correspondre à un gène codant pour un « antioncogène », soit également celui responsable de la récupération du pouvoir prolifératif d'hybrides entre des cellules normales et des cellules cancéreuses ayant perdu le chromosome 11. La réintroduction d'un chromosome 11 normal dans ces hybrides aussi bien que dans des cellules de tumeur de Wilms serait cependant, selon des résultats encore préliminaires [4], capable de supprimer leur tumorigénicité, indiquant qu'il porte bien un ou plusieurs types d'informations anti-prolifératives. D'autres résultats très récents indiquent que la transformation maligne d'une cellule par la combinaison d'un oncogène « immortalisant » (tel c-myc) et d'un oncogène « transformant » (tel c-ras) requiert, en plus, la perte de tout ou partie d'un chromosome qui pourrait coder pour une information suppressive.

Quelles pourraient-être les substances synthétisées sous la direction de tels gènes suppresseurs de la prolifération, ou anti-oncogènes? L'une d'entre elles, bien mal nommée, est le TGF- β (Transforming Growth Factor β), d'abord identifié par sa capacité à stimuler la prolifération des fibroblastes. Cet effet stimulateur est en fait dû à une induction secondaire de la synthèse d'un facteur de croissance, le PDGF (Platelet Derived Growth

S
E
7
T
E
M
O
M