

cription du génome viral) est active quand elle est insérée en aval du site d'initiation de la transcription du gène hybride et se retrouve à l'extrémité 5' de l'ARN transcrit.

L'explication la plus simple de tous ces résultats est que le facteur Tat III interfère avec l'extrémité 5' du messager et en augmente considérablement la traductibilité. Nous nous trouvons donc là encore, comme il est signalé dans une autre nouvelle de ce numéro, devant une régulation non transcriptionnelle de l'expression d'un gène.

Des substances antibiotiques qui interfèrent avec la traduction des mes-

sagers pourraient ainsi inhiber le phénomène de trans-activation du virus LAV, et constituent donc une intéressante voie de recherche thérapeutique.

Dans un tout autre domaine, l'utilisation de la séquence TAR et du produit Tat III pourrait constituer un moyen efficace d'augmenter considérablement la production par génie génétique de substances d'intérêt biologique.

A.K.

1. Rosen CA, Sodroski JG, Goh WH, et al. Post-transcriptional regulation accounts for the trans-activation of the human T-lymphotropic virus type III. *Nature* 1986; 319 : 555-9.

Régulation post-transcriptionnelle de l'expression des oncogènes

Le Lexique du n° 7 vol. 1 de médecine/sciences a déjà insisté sur l'importance de la régulation de l'expression des gènes après leur transcription en ARN. Cette régulation peut intéresser la maturation des transcrits, la stabilité des messagers ou leur traductibilité. Or, depuis les travaux réellement novateurs du laboratoire de Philippe Jeanteur à Montpellier, il apparaît que c'est en effet à des niveaux post-transcriptionnels qu'est régulée l'expression de plusieurs oncogènes.

Le messager de l'oncogène *c-myc* a une durée de vie extrêmement brève (demi-vie de l'ordre de 10 minutes). Lorsqu'une cellule quiescente est stimulée par un facteur de croissance, l'augmentation de la concentration du messager *c-myc* est un phénomène précoce qui n'est pas dû à une augmentation de sa synthèse, mais à sa stabilisation provisoire [1, 2]. L'interféron réprime l'expression de l'ARN *c-myc*, et donc de la protéine correspondante, en le déstabilisant [3]. Dans des plasmocytomes de souris aussi bien que dans certains lymphomes de Burkitt, il existe des

remaniements chromosomiques qui, très souvent, séparent le premier exon non codant du gène des deux exons codants. L'ARN transcrit est alors tronqué. Deux équipes différentes viennent de démontrer que l'accumulation de ces messagers aberrants dans ces cellules tumorales était secondaire à une augmentation de la stabilité de l'ARN *c-myc* dépourvu du premier exon [4-6].

Un tel phénomène d'une régulation post-transcriptionnelle au cours du cycle cellulaire a été rapporté également à propos de deux autres oncogènes dont les produits ont une localisation nucléaire : *p53* (oncogène cellulaire codant pour une protéine de 53 000 de poids moléculaire et n'ayant pas d'équivalent viral [7]) et *c-myb* [8]. Lorsqu'une cellule quiescente est stimulée à proliférer, un produit d'oncogène augmente encore plus précocement que *c-myc* : il s'agit de *c-fos* dont le messager est, comme celui de *c-myc*, très instable. La dégradation rapide de ce messager après stimulation requiert l'intégrité de la séquence 3' non codante; lorsqu'elle est délétée, la concentration

de l'ARN *c-fos* reste élevée après stimulation et un gène ainsi modifié devient transformant par transfection dans des cellules fibroblastiques [9].

La conclusion de toutes ces études est que la concentration intracellulaire des produits d'oncogènes cellulaires, et donc aussi leur pouvoir transformant, est fréquemment régulée au niveau de la stabilité de leurs messagers, ce qui ne signifie pas que des phénomènes transcriptionnels ne puissent pas également intervenir. Des séquences de l'ARN, situées dans la région 5' non codante dans le cas de *c-myc* et 3' non codante dans le cas de *c-fos*, jouent un grand rôle dans cette aptitude des ARN à être régulés par leur dégradabilité. On peut imaginer que ces segments confèrent aux transcrits une conformation particulière, les exposant à la dégradation sous l'influence de facteurs régulés au cours du cycle cellulaire et de l'induction de la prolifération.

A.K.

1. Dani C, Blanchard J M, Piechaczyk M, et al. Extreme instability of *myc* mRNA in normal and transformed human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 7046-50.

2. Blanchard J M, Piechaczyk M, Dani C, et al. *c-myc* gene is transcribed at high rate in G₀ arrested fibroblasts and is post-transcriptionally regulated in response to growth factors. *Nature* 1985; 317 : 443-5.

3. Dani C, Mechti N, Piechaczyk M, et al. Increased rate of degradation of *c-myc* mRNA in interferon treated Daudi cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 : 4896-9.

4. Eick D, Piechaczyk M, Henglein B, et al. Aberrant *c-myc* RNAs of Burkitt's lymphoma cells have longer half lives. *Embo J* 1985; 4 : 3717-25.

5. Piechaczyk M, Yang J Q, Blanchard J M et al. Posttranscriptional mechanisms are responsible for accumulation of truncated *c-myc* RNAs in murine plasma cell tumors. *Cell* 1985; 42 : 589-97.

6. Rabbitts P H, Forster A, Stinson M A et al. Truncation of exon 1 of the *c-myc* gene results in prolonged *c-myc* mRNA stability. *Embo J* 1985; 4 : 3727-33.

7. Dony C, Kessel M, Gruss, P. Post-transcriptional control of *c-myc* and *p53* expression during differentiation of the embryonal carcinoma cell line F9. *Nature* 1985; 317 : 636-8.

8. Thompson C B, Challoner P B, Weiman P E, et al. Expression of the *c-myb* proto-oncogene during cellular proliferation. *Nature* 1986; 319 : 374-80.

9. Treisman R. Transient accumulation of *c-fos* RNA following serum stimulation requires a conserved 5' element and *c-fos* 3' sequences. *Cell* 1985; 42 : 889-902.