

Transcription illégitime : implications et mécanismes possibles

Pascale Briand

Deux groupes, J. Chelly *et al.*, du CHU Cochin à Paris [1], et G. Sarkar *et al.*, de la Mayo Clinic Foundation aux États-Unis [2], viennent successivement de démontrer la présence, en faible quantité, dans tous les tissus, d'ARN messagers jusqu'alors supposés spécifiques de types cellulaires particuliers. Cette transcription, globalement de très faible niveau, a pu être mise en évidence grâce à la technique d'amplification de l'ADN ou PCR (*polymerase chain reaction*) (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 515), appliquée après action d'une transcriptase inverse qui permet de recopier les ARN présents dans une cellule en ADN. Les mécanismes qui président à cette transcription ne sont pas encore identifiés. S'agit-il d'une « transcription clonale », c'est-à-dire présente dans des cellules issues de la division mitotique d'une seule cellule dans laquelle un événement rare, telle une mutation, aurait provoqué une modification stable du génome autorisant l'expression d'un gène donné ? S'agit-il de modifications clonales mais réversibles, dues par exemple à des cycles de méthylations/déméthylations de séquences d'ADN ne persistant que pendant quelques divisions cellulaires après leur survenue dans une cellule ? S'agit-il au contraire, et plus probablement, d'un bruit de fond de l'expression de chaque gène se produisant dans toutes les cellules de l'organisme, expression qui pourrait être due, par exemple, à une accessibilité particulière des séquences régulatrices à des facteurs ubiqui-

taires lors du déploiement de l'ADN en cours de réplication ? Un tel mécanisme expliquerait pourquoi la transcription illégitime est particulièrement active dans les cellules en prolifération [1].

Si on ne connaît pas le mécanisme de leur production, on ne sait pas non plus si ces messagers, résultat d'une transcription « illégitime » pour les uns [1] « ectopique » pour les autres [2], codent pour des protéines qui, selon les mécanismes de cette transcription, seraient présentes en infimes quantités dans toutes les cellules ou en quantité notable dans quelques-unes seulement, pouvant alors être à l'origine de perturbations importantes telle l'apparition de clones cancéreux. Les conséquences en immunologie d'une telle traduction ont été discutées dans un récent article de *Science* [3]. Les auteurs émettent l'hypothèse que, dans le thymus, l'expression illégitime de l'ensemble des protéines du soi pourrait expliquer l'induction d'une tolérance immunitaire par délétion clonale (*m/s* suppl. au n° 1, vol. 5, p. 25) vis-à-vis d'antigènes que l'on ne supposait pas pouvoir être synthétisés dans cet organe. Cette tolérance s'établirait vis-à-vis de tous les antigènes, dans l'hypothèse d'une transcription illégitime en bruit de fond touchant tous les gènes dans chaque cellule. Mais, l'on sait bien que l'élimination des cellules T n'est pas le seul moyen par lequel s'établit la tolérance immunitaire. En particulier, des cellules T anergiques, réactivables *in vitro* ou lors de maladies auto-immunes, sont présentes en périphérie (*m/s* n° 2, vol. 6) ; soit vis-à-vis de

certaines antigènes seulement, au gré de la localisation dans le thymus des cellules exprimant un gène donné, dans l'hypothèse clonale de la transcription illégitime. Mais, ce phénomène se produisant au hasard, on devrait alors observer, selon les individus, des variations dans les populations lymphocytaires T capables de réagir contre des protéines non massivement exprimées dans le thymus, ce qui n'est pas le cas. De plus, il faudrait supposer que certains gènes, en particulier ceux codant pour des protéines appartenant à des compartiments de l'organisme particulièrement isolés, tels le cristallin ou le système nerveux central ne fussent jamais transcrits illégitimement dans le thymus puisque les protéines localisées dans ces compartiments déclenchent d'importantes réactions immunitaires lorsqu'elles se trouvent accidentellement présentées aux cellules T. Il semble donc peu probable que la transcription illégitime soit un mécanisme déterminant de l'induction de la tolérance immunitaire. En fait, cette transcription non spécifique, à très bas niveau, pourrait ne pas être associée à une traduction appréciable. C'est ce que suggèrent des expériences de transgénèse ayant pour objectif de détruire un type cellulaire particulier. Cette approche repose sur l'introduction d'un transgène constitué de séquences régulatrices spécifiques du type cellulaire à détruire et d'une séquence codant pour une toxine (toxine diphtérique) ou une enzyme capable de métaboliser un substrat en produit toxique pour la cellule (thymidine kinase) [4]. Cette stratégie est extrêmement effi-

cace et la présence d'un messager par cellule du gène codant par exemple pour la toxine diphtérique permet de détruire spécifiquement la cellule qui l'exprime. Si une traduction des transcrits illégitimes était effective dans chaque cellule à un stade donné du cycle, l'on pourrait s'attendre à ce qu'une majorité de cellules fût éliminée, ce qui n'est manifestement pas le cas.

En conclusion, qu'ils soient ou non traduits, les transcrits illégitimes, parce qu'ils autorisent l'étude des ARN messagers les plus spécifiques à partir du type cellulaire le plus accessible, constituent d'ores et déjà un nouvel et puissant outil d'investigation de la pathologie moléculaire [2, 5]. En outre, si les transcrits illégitimes sont traduits en protéines, le phénomène pourrait avoir d'importantes implications en immunologie et en cancérologie ■

RÉFÉRENCES

1. Chelly J, Concordet JP, Kaplan JC, Kahn A. Illegitimate transcription : transcription of any gene in any cell type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2617-21.
2. Sarkar G, Sommer SS. Access to a messenger RNA sequence or its protein product is not limited by tissue or species specificity. *Science* 1989 ; 244 : 331-4.
3. Linsk R, Gottesman M, Pernis B. Are tissues a patch quilt of ectopic expression ? *Science* 1989 ; 246 : 261.
4. Evans GA, Dissecting mouse development with toxigenics, *Genes Dev* 1989 ; 3 : 259-63.
5. Chelly J, Kaplan JC, Maire P, Gautron S, Kahn A. Transcription of dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. *Nature* 1988 ; 333 : 858-60.

Pascale Briand

Directeur de recherche à l'Inserm.
Laboratoire de biochimie génétique,
URA 1335, hôpital Necker-Enfants-
Malades, 75743 Paris Cedex 15,
France.

TIRÉS A PART

P. Briand.