

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Robert Barouki⁽¹⁾
Élisabeth Bursaux
Monique Capron⁽²⁾
François Cuzin⁽³⁾
Erick Denamur⁽⁴⁾
Jean-Claude Dreyfus
Hélène Gilgenkrantz⁽⁵⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie⁽⁵⁾
Vincent Lotteau
Jean-Louis Mandel⁽⁶⁾
Pierre Maroteaux⁽⁷⁾
Martine Le Merrer⁽⁸⁾
Arnold Munnich⁽⁸⁾
Bertrand Nalpas⁽¹⁾
Marc Peschanski
Francis Rousseau⁽⁸⁾
Pascale Saugier-Veber⁽⁸⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Risque accru de tétanos néonatal en zone d'endémie palustre (p. 470).

Maladie d'Alzheimer et les isoformes de l'apolipoprotéine E (p. 470).

Ultra-brèves génétique (p. 477)

Le traitement solvant/détergent des produits antihémophiliques n'élimine pas le parvovirus B19 (p. 479).

L'activation du promoteur de *c-fos* par la surcharge cardiaque étudiée dans des cœurs battants (p. 480)

Deux cibles pour la fixation de *Helicobacter pylori*, la bactérie de l'ulcère gastrique (p. 480).

La hiérarchie des facteurs de différenciation myogéniques (p. 481).

Le récepteur de forte affinité pour l'IgE exprimé par les éosinophiles humains est impliqué dans la défense anti-parasitaire (p. 481).

Le déficit en fumarylacétoacétate hydrolase rend compte de la tyrosinémie de type 1 et du phénotype létal de la mutation *albinos* (p. 482).

Un deuxième site fragile sur le chromosome X dû à une expansion de nucléotides, FRAXE (p. 482).

Hémoglobininurie paroxystique nocturne, suite et fin? (p. 482).

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ maîtres d'œuvre d'une immunité cellulaire sans restriction (p. 483)

Thérapie génique des glioblastomes par blocage de l'angiogenèse (p. 483)

La surexpression de prions provoque une maladie neurologique (p. 484).

La recherche de cellules maternelles dans le sang de cordon : démarche nécessaire avant une utilisation pour greffe de moelle (p. 484).

Le développement embryonnaire, image par image (p. 484).

Le syndrome de l'odeur de poisson (p. 485).

L'un des gènes du syndrome de Bardet-Biedl est localisé sur le chromosome 16q (p. 485).

Récepteurs de la vitamine D et ostéoporoses (p. 488).

Une compilation des gènes pathogènes comparés chez l'homme et chez la souris (p. 488).

Une souris transgénique comme modèle d'étude du neuro-SIDA (p. 490).

Le facteur de transcription nur77 est impliqué dans l'apoptose des lymphocytes (p. 490).

Un rôle inattendu des régions 3' non traduites

(1) Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

(2) Inserm U. 167, Institut Pasteur, 1, rue du Pr.-A.-Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France.

(3) Inserm U. 273, Faculté des sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, 06408 Nice Cedex 2, France.

(4) Inserm U. 120, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France.

(5) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(6) Inserm U. 184, LGME/Cnrs, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

(7) Cnrs URA 584, Université Paris 5, hôpital Necker, clinique Maurice-Lamy, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(8) Inserm U. 393, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75643 Paris Cedex 15, France.

Un des nombreux mécanismes susceptibles d'induire une prolifération tumorale est l'inactivation d'un anti-oncogène. Ces gènes « suppresseurs de tumeur » agissent par l'activité de leur produit protéique. De façon surprenante, c'est à la région 3' non traduite (3'UTR pour *untranslated region*) de certains gènes codant pour des protéines du cytosquelette que l'équipe de Blau à Stanford (CA, USA) vient d'assigner un rôle antitumoral.

Différents travaux avaient précédem-

ment montré que l'expression constitutive de différents ADNc, codant notamment pour des protéines d'adhérence ou du cytosquelette, comme celui de la tropomyosine, de la vinculine ou de l' α actinine, entraînait la suppression du caractère tumoral de certains types cellulaires. Nul n'imaginait alors que cette fonction antitumorale pût être portée par la partie 3' non traduite de ces gènes.

Les premières expériences de Blau [1] ont consisté à introduire

une librairie d'ADNc issue de myoblastes dans une lignée myogénique mutante (NMU2), incapable de fusionner et n'exprimant plus certains gènes comme celui de la tropomyosine, de la troponine I ou de la chaîne lourde de la myosine. Le but recherché était alors d'isoler un ADNc capable de compléter le phénotype mutant pour lui faire recouvrer un phénotype normal. Quatre clones d'ADNc ont ainsi été mis en évidence : trois d'entre eux dérivent des gènes d' α actine, de tropomyosine et de troponine I. Des expériences de délétions étagées de ces clones, suivies de leur transfection dans différentes lignées cellulaires, ont, par la suite, permis de restreindre l'activité de complémentarité de ces ADNc à leur région 3' non traduite. Aucune séquence ne leur est pourtant *a priori* commune. En outre, transfectées de manière stable dans des fibroblastes en culture, ces régions 3'UTR entraînent une inhibition de la prolifération des fibroblastes sans induire pour autant l'expression de gènes musculaires.

Plus récemment [2], l'étude de l'activité antiproliférative de la région 3' UTR du gène de la tropomyosine (Tm3'UTR) a été poussée plus avant. Celle-ci, contrairement aux domaines 3' non traduits d'autres gènes comme *jun B* ou un gène d'histone, est capable d'empêcher la croissance en agar mou des cellules NMU2 et d'abolir leur pouvoir tumorigène. En effet, l'injection des cellules NMU2 parentales (ou transfectées par des clones de régions 3'UTR témoins) induit une formation tumorale locale chez la souris *nude* ou *SCID* dans les quelques semaines qui suivent une injection sous-cutanée ou intramusculaire. Les cellules exprimant la région 3'UTR du gène de la tropomyosine, en revanche, n'induisent aucune tumeur sous-cutanée ou musculaire. Les rares tumeurs sous-cutanées développées après injection de cellules NMU2 transfectées par la région Tm3'UTR, bien que contenant l'ADN transfecté, ne l'expriment pas. Enfin, l'addition d'un marqueur de coloration dans ces

cellules transfectées avant leur injection intra-musculaire *in vivo* permet de constater qu'elles restent présentes au site de l'injection et donc que l'abolition de leur potentiel tumoral n'est pas due à leur apoptose.

Que la région 3' non traduite de certains ARN joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'expression de gènes en *cis* ou même en *trans* n'est pas une notion nouvelle : on connaissait le rôle déstabilisant du 3'UTR du gène *c-fos* sur son propre transcrite, l'existence d'un *iron response element (IRE)* dans la région 3'UTR du messenger du récepteur de la transferrine, ou encore, plus récemment, le rôle inhibiteur en *trans* de la région 3'UTR du gène *lin4* de *Caenorhabditis elegans* sur la traduction du gène *lin 14* [3, 4]. Un exemple de maladie liée à l'altération de 3'UTR est également fourni par la présence de triplets anormalement répétés dans cette région du gène de la dystrophie myotonique (*m/s n° 3, vol. 8, p. 249*). Mais que ce domaine de l'ADN puisse fonctionner comme un réel anti-oncogène reste, il est vrai, étonnant, d'autant que cette étude n'a été menée que sur un seul type cellulaire myogénique très particulier, la lignée NMU2. Reconsidérer à la lumière de ces résultats les travaux antérieurs portant, par exemple, sur la transformation tumorale après introduction d'ARN antisens dirigés contre les transcrits de la vinculine [5] ou sur le potentiel oncogénique de certaines translocations interrompant la région 3'UTR de gènes de structure [6], s'impose désormais. Attendons peut-être ces études avant de généraliser le phénomène...

H.G.

1. Rastinejad F, Blau HM. Genetic complementation reveals a novel regulatory role for 3' untranslated regions in growth and differentiation. *Cell* 1993; 72: 903-17.
2. Rastinejad F, Conboy MJ, Rando TA, Blau HM. Tumor suppression by RNA from the 3' untranslated region of α -tropomyosin. *Cell* 1993; 75: 1107-17.

3. Lee RC, Feinbaum RI., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-54.
4. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; 75: 855-62.
5. Rodriguez Fernandez JL, Geiger B, Salomon D, Ben-Ze'ev A. Suppression of vinculin expression by antisense transfection confers changes in cell morphology, motility and anchorage-dependent growth of 3T3 cells. *J Cell Biol* 1993; 122: 1285-94.
6. Liu P, Tarlé SA, Harja A, Claxton DF, Marlon P, Freedman M, Siciliano MJ, Collins FS. Fusion between transcription factor CBF β /PEP2 β and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. *Science* 1993; 261: 1041-4.