m/s MINI-SYNTHÈSE
médecine/sciences 1994 ; 10 : 577-82

# Un nouveau compartiment nucléaire, révélé par des auto-anticorps de la cirrhose biliaire primitive, pourrait être impliqué dans la pathogénie de la leucémie aiguë promyélocytaire

Les cellules sont constituées de multiples compartiments dont les plus manifestes sont le noyau et le cytoplasme. Ceux-ci sont eux-mêmes divisés en de nombreux domaines fonctionnels : dans le cytoplasme, les organites sont limités par des membranes qui les rendent topologiquement distincts. Ils communiquent grâce à des systèmes vésiculaires dont certains éléments sont pourvus de signaux servant d'adresse, permettant un transit cellulaire ordonné. Dans le noyau, de nombreux travaux suggèrent l'existence d'une étroite sectorisation, dont les bases physiques semblent beaucoup plus complexes. La topographie de la réplication de l'ADN et de l'expression des gènes commence à être appréhendée grâce à la fluorescence et à la microscopie confocale [1-4]. L'examen des profils d'incorporation du bromure de désoxyuridine lors de la phase S du cycle cellulaire, montre que les différents segments de l'ADN se répliquent de manière ordonnée et séquentielle. La synthèse des ARN ribosomiques se fait dans le nucléole ; pour les ARN messagers (ARNm), les gènes semblent occuper une place donnée dans le noyau interphasique, et les ARNm semblent être transcrits et transportés suivant des chemins précis [5, 6]. Il est également clair que l'épissage des messagers se fait dans des régions limitées du noyau [7]. Cette sectorisation nucléaire n'est pas une compartimentation et repose sur des fondements physiques et moléculaires encore assez flous. Ici, comme bien souvent, les affections pathologiques humaines ont apporté une aide précieuse à la biologie : pour des raisons inconnues, de nombreuses maladies auto-immunes se caractérisent par l'existence d'anticorps dirigés contre des protéines associées à des domaines fonctionnels du noyau [8]. Ces auto-anticorps ont joué un rôle capital dans la découverte et l'étude de ces domaines.

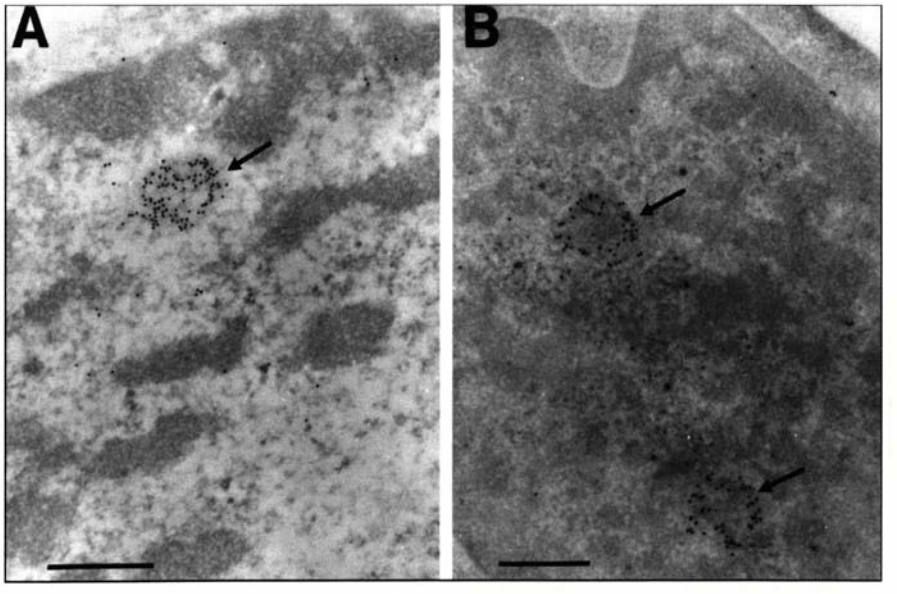


Figure 1. ***Vue, en microscopie électronique (A et B), du corps nucléaire liant spécifiquement PML et les autoantigènes de la cirrhose biliaire primitive dans deux types de cellules hématopoïétiques.*** *Immunodétection par des anti-corps anti-PML marqués à l'or colloidal. (D'après [22].)*

Une autre part importante de l'anatomie nucléaire est fondée sur des observations de microscopie électronique. Celles-ci ont permis l'identification de structures telles que la chromatine (dense ou relâchée), ainsi que celle d'un réseau ribonucléoproteique fibrillo-granulaire qui comprend les granules et les fibres périchromatiniennes, les grains interchromatiniens et les corps nucléaires (revues [9, 10]). Ces derniers correspondent à des zones denses aux électrons et constituent une famille dont la structure, les aspects morphologiques, antigéni-

ques et probablement fonctionnels sont distincts (revue [11]). Un type de corps nucléaire est assez bien connu : il s'agit du corps pelotonné *(coiled body)*, qui est caractérisé par une morphologie propre et une protéine spécifique (p80 *coilin*) [12]. Il contient des facteurs d'épissage, et pourrait jouer un rôle dans leur stockage.

Un autre type de corps nucléaire peut être détecté par des auto-anticorps présents chez 20 % à 30 % des malades atteints de cirrhose biliaire primitive. La spécificité de ces sérums est décrite sous le nom de points nucléaires *(nuclear dots)* [13-16]. En microscopie électronique, cette structure se présente comme une sphère dont la coque est dense aux électrons et le cœur finement fibrillaire *(figure 1)*. Ce corps nucléaire ne semble pas intervenir dans les processus de réplication, de transcription ou d'épissage, car des expériences de digestion montrent qu'il ne contient ni ADN, ni ARN. Il n'est reconnu par aucun des antigènes de compartimentation déjà connus. Il semble toutefois être lié à la prolifération cellulaire : plusieurs articles montrent la multiplication de ces corps en réponse au sérum, aux œstrogènes ou à l'hépatectomie [13, 14]. L'interféron augmente également de manière spectaculaire le nombre et la taille de ces points nucléaires [17]. En revanche, cette structure disparaît lors de l'infection par certains virus de la famille Herpès [18]. Le gène codant pour une des protéines constitutives de ces corps nucléaires, la Sp100, a été cloné en utilisant des sérums de malades atteints de cirrhose biliaire primitive [19, 20]. La séquence de cette protéine montre la présence d'un motif de dimérisation de type *coil-coiled*, et d'un domaine de transactivation similaire à certaines protéines rétrovirales *(figure 2B)*. La transcription du gène *Sp100* est directement réglée par l'interféron, ce qui fournit un rapprochement intéressant avec l'auto-immunité et les perturbations induites par l'infection virale [17].

Un pas important dans l'étude de ces structures vient d'être franchi

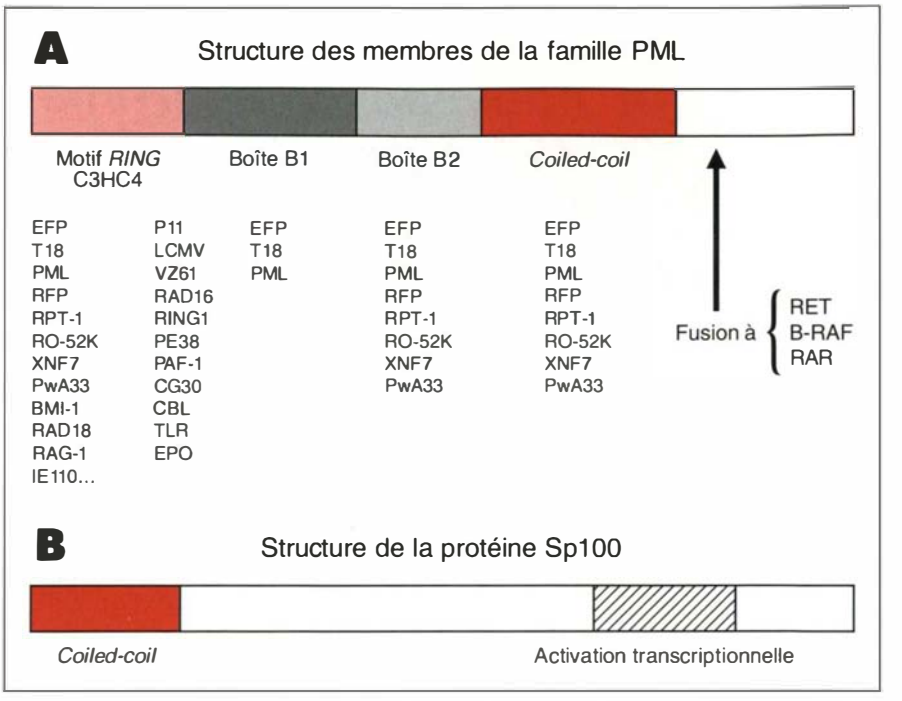


Figure 2. ***Représentation schématique des protéines de la famille PML (A) et de Sp100 (B).*** *Les membres de la famille PML sont caractérisés par la présence de trois motifs. Le motif* Ring *est un doigt de zinc de type C3HC4 présent dans une très grande famille de protéines provenant d'organismes extrêmement divers et jouant des fonctions très variées (dernière mise à jour [30]). Suivent un ou deux autres doigts de zinc (boîtes B) et un domaine de dimérisation par hélices hydrophobes* (coiled-coil) *[27]. Trois membres de la famille PML (sur huit) ont été découverts comme protéines de fusion associées à la transformation : PML est fusionnée à RARα dans la leucémie aiguë promyélocytaire [40, 41], T18 à B-RAF dans un hépatome de souris [32] et RFP à la protéine oncogène RET dans des fibroblastes NIH3T3 transformés [31]. Les autres protéines mentionnées dans la figure sont : EFP, codée par un gène cible primaire des œstrogènes [28], RPT-1, facteur de transcription contrôlant négativement l'expression de VIH et du récepteur de l'interleukine 2 [42], RO-52K un auto-antigène du lupus érythémateux disséminé constituant des particules ribonucléoproteiques impliquées dans l'épissage [43], XNF7 et PwA33 deux protéines très similaires associées aux transcrits en élongation dans les vésicules germinales d'ovocytes d'amphibiens [44, 45], BMI-1, produit d'un oncogène activé par insertion provirale dans les souris transgéniques Eμ-myc [46], RAD16 et 18, deux enzymes de réparation de l'ADN de la levure [47-49], RAG-1 une enzyme de recombinaison des gènes d'immunoglobulines [50] ; IE110, P11, LCMV, VZ61, PE38, CG30 et EPO, codés par des gènes viraux précoces, sont activateurs de la transcription pour la plupart [51-57] ;* RING-1 *est codée par un gène situé dans le* locus *HLA qui a permis la découverte du motif C3HC4 [29, 30], TLR est une protéine de trypanosome qui semble contrôler l'expression génétique [58], PAF-1 un facteur qui induit l'assemblage des peroxysomes [59] et CBL, le produit d'un oncogène humain [60]. Notons que, bien que la fonction de la plupart de ces protéines suggérerait une liaison aux acides nucléiques, les preuves* in vitro *de celle-ci sont minces et ne concernent que quelques protéines [30].*

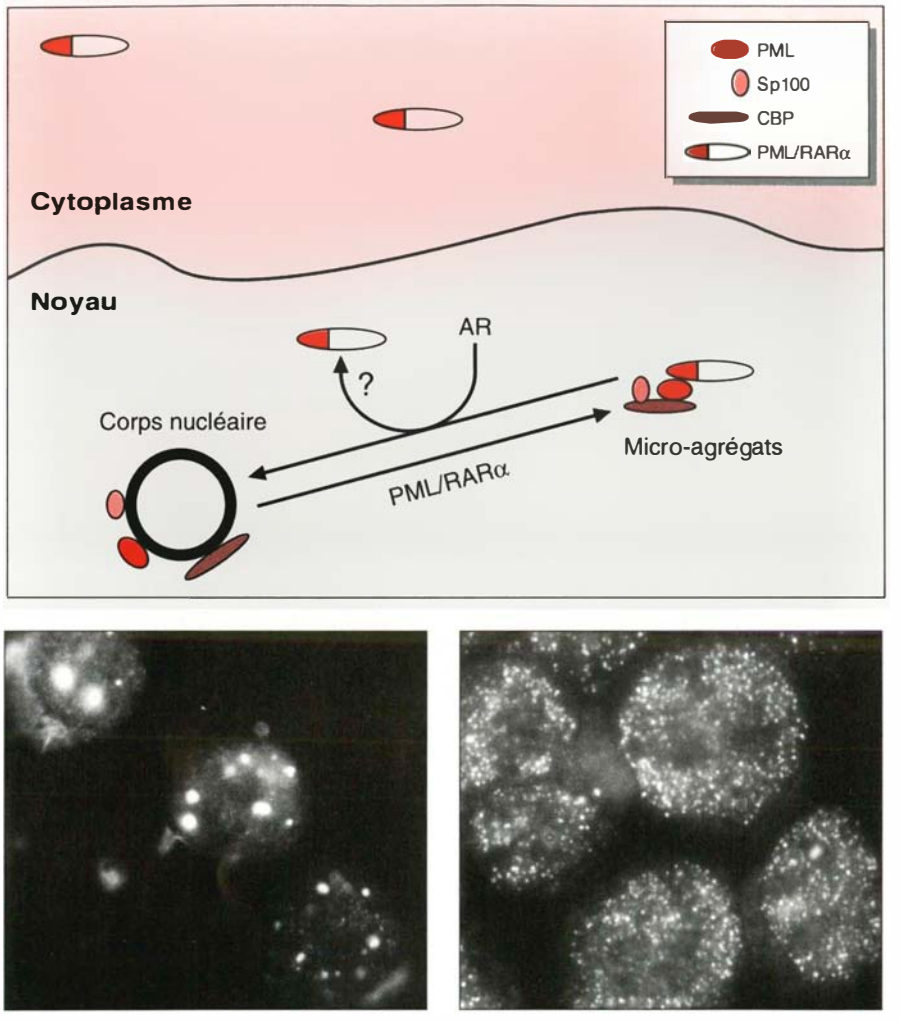


Figure 3. ***Schéma des modifications de localisation des antigènes de corps nucléaire induites par l'expression de PML/RARα.*** *La protéine chimère PML/RAR α n'est plus localisée sur les corps nucléaires mais sur des structures beaucoup plus nombreuses et plus petites, clairement distinctes des corps nucléaires. La protéine PML native, qui, grâce à son domaine d'interaction hydrophobe, peut former des hétérodimères avec PML/RARα, est également délocalisée. Les auto-antigènes de cirrhose biliaire primitive (CBP) (dont Sp100) sont eux aussi dispersés par PML/RARα ; ainsi, tout le complexe protéique formant la coque du corps nucléaire se trouve délocalisé dans le noyau. Les conséquences de cet événement sont inconnues, dans la mesure où le rôle des corps nucléaires n'est pas identifié, mais il est très probable que la fonction de ce domaine soit bloquée par l'expression de PML/RARα. La désorganisation des protéines de ce corps nucléaire est réversible sous l'effet des rétinoïdes.* In vitro *comme* in vivo, *l'acide rétinoïque (AR) induit la réagrégation de tous les constituants normaux du corps nucléaire. Les clichés d'immunofluorescence correspondants sont situés sous le corps nucléaire typique et la structure microponctuée caractéristique des leucémies aiguës promyélocytaires.*

avec la démonstration de l'association spécifique avec ce corps nucléaire d'un oncogène présumé, *PML (promyelocytic leukemia)* [21-24]. *PML* est un gène impliqué dans la translocation t(15 ; 17) associée à la leucémie aiguë promyélocytaire (revue [25]). La translocation t(15 ; 17) conduit à la fusion des gènes codant pour PML et pour le récepteur de l'acide rétinoïque (RARα). Cette maladie répond à l'administration d'acide rétinoïque qui induit la différenciation du clone leucémique et la rémission clinique [25, 26]. La protéine de fusion PML/RARα est à la fois la base moléculaire de la transformation et celle de la réponse de cette maladie à l'acide rétinoïque. Cette réponse est paradoxale, car il est contraire à l'intuition d'imaginer qu'une anomalie de structure d'un récepteur hormonal conduise à la sensibilité à cette hormone. *PML* appartient à une famille de gènes définie par la présence de trois motifs [27, 28] *(figure 2A)*. L'un de ces motifs, correspondant à un doigt de zinc atypique de type C3HC4, est présent dans une grande famille de protéines de fonctions très variées (réparation de l'ADN, régulation transcriptionnelle, recombinaison, oncogènes..) [29, 30]. Dans la famille PML, ce motif est suivi d'une ou de deux régions riches en cystéines (appelées boîtes B), puis d'un motif de dimérisation de type hélices hydrophobes *(coiled-coil)*. Cette famille PML comprend huit membres *(figure 2A)*. Trois de ceux-ci sont des protéines de fusion douées de propriétés oncogènes (PML/RARα, RFP/RET et T18/RAF) [31, 32]). La fusion se produit dans la même région de la protéine, juste après le domaine de dimérisation. Cela pourrait suggérer, bien qu'il n'y ait pas à ce jour de preuves expérimentales, que ces protéines de la famille PML ont un potentiel oncogène. Il faut d'ailleurs noter que la grande famille de protéines contenant le motif C3HC4 comprend plusieurs protéines dont l'action oncogène est bien établie (MEL18, BMI-1...[33, 34]). PML et les auto-antigènes de cirrhose biliaire primitive (en particulier

Sp100) sont, non seulement co-localisés, mais pourraient appartenir à un même complexe protéique car ils sont co-réglés [22]. Ce corps nucléaire appartient à la matrice nucléaire, c'est-à-dire à l'armature du noyau qui ne peut être extraite sans détruire complètement son organisation. Cela a été établi grâce à un anticorps monoclonal, 5E10, dirigé contre la matrice nucléaire extraite de foie de rat, et qui reconnaît spécifiquement les corps nucléaires [35]. Cet anticorps s'est avéré être un anti-PML, établissant l'appartenance de PML à la matrice nucléaire [22]. Un rôle de la matrice nucléaire dans la réplication de l'ADN, la transcription, l'épissage et le transport des messagers paraît vraisemblable (revue [36]). La pathologie humaine, par le double chemin des cirrhoses biliaires primitives et des leucémies aiguës promyélocytaires, aura fait progresser les connaissances sur la compartimentation du noyau ; en outre, la découverte de l'association de PML aux corps nucléaires éclaire d'un jour nouveau la pathogénie des leucémies aiguës promyélocytaires.

En effet, la protéine chimère PML/RARα n'est plus localisée sur les corps nucléaires mais sur des structures beaucoup plus nombreuses et plus petites [21-24] *(figure 3)*. Cela peut être mis en évidence dans des cellules de leucémie aiguë promyélocytaire, ou lorsque l'on fait exprimer PML/RARα dans d'autres cellules. L'examen de ces structures plus petites en microscopie électronique n'a pas permis leur identification, mais elles sont clairement distinctes des corps nucléaires. La protéine PML native, qui, grâce à son domaine d'interaction hydrophobe, peut former des hétérodimères avec PML/RARα [37], est également délocalisée [21-24]. Les auto-antigènes de cirrhose biliaire primitive (dont Sp100) sont eux aussi dispersés par PML/RARα ; ainsi, tout le complexe protéique formant la coque du corps nucléaire se trouve délocalisé dans le noyau. Les conséquences de cet événement sont inconnues, dans la mesure où le rôle des corps nucléaires n'est pas identifié, mais il est très probable que la fonction de ce domaine soit bloquée par l'expression de PML/RARα.

La désorganisation des protéines de ce corps nucléaire est réversible sous l'effet des rétinoïdes. *In vitro* comme *in vivo*, l'acide rétinoïque induit la réagrégation de tous les constituants normaux du corps nucléaire. Cet effet est précoce, puisqu'il est observé moins de 24 h après le début du traitement, bien avant les premiers signes de différenciation. Des cellules de leucémie aiguë promyélocytaire, résistantes aux rétinoïdes, ne montrent pas cette réorganisation, ce qui suggère que celle-ci joue un rôle dans le mécanisme moléculaire de l'induction de la différenciation conduisant à la rémission. Le mécanisme moléculaire mis en jeu n'est pas clairement élucidé. A court terme, l'acide rétinoïque ne conduit pas à la disparition de la protéine chimère et l'on ne sait pas encore exactement où celle-ci se localise dans la cellule après traitement. Une fraction de la protéine chimère PML/RARα pourrait se relocaliser dans les corps nucléaires. Ainsi, l'administration d'acide rétinoïque, *in vitro* comme *in vivo*, induit-elle une normalisation de la distribution intranucléaire d'un groupe de protéines déplacées par PML/RARα. Cette situation évoque un exemple classique, celui de l'inhibition de l'activité de nombreux facteurs de transcription et d'oncogènes, par fusion de ceux-ci avec le domaine de liaison à l'hormone des récepteurs des stéroïdes [38, 39] Dans ce cas, l'interaction de la protéine de choc thermique Hsp90 avec les protéines de fusion conduit à une inhibition réversible par l'hormone de la fonction de cette protéine de fusion et crée donc un mutant conditionnel. Dans le cas des leucémies aiguës promyélocytaires, la protéine chimère PML/RARα se délocalise de manière dominante, mais réversible par l'acide rétinoïque, PML et tout un complexe protéique conduisant probablement à la perte de la fonction de PML.

L'appartenance de PML à la matrice nucléaire relance la question de l'existence d'altérations de la matrice nucléaire dans l'oncogenèse. Le fait que RFP, un membre de la famille PML également transloqué dans un cancer, soit aussi une protéine de la matrice, suggère que l'exemple de PML pourrait ne pas être unique. Ces données fournissent une nouvelle piste pour expliquer l'effet paradoxal des rétinoïdes dans les leucémies aiguës promyélocytaires. Elles pourraient également nous éclairer sur la cirrhose biliaire primitive. En effet, les auto-anticorps trouvés en pathologie humaine sont souvent dirigés contre des domaines fonctionnels (très conservés) des protéines cibles, la présence de ces anticorps conduisant fréquemment au blocage de la fonction [8]. Ainsi, la clarification de la nature et du rôle des auto-antigènes de la cirrhose biliaire primitive pourrait, à terme, contribuer à une meilleure compréhension de la pathogénie de ces deux maladies. ■

## RÉFÉRENCES


1. Wansink D, Schul W, van der Kraan I, van Steensel B, van Driel R, de Jong L. Fluorescent labeling of nascent RNA reveals transcription by RNA polymerase II in domains scattered throughout the nucleus. *J Cell Biol* 1993 ; 122 : 283-93.

2. Jackson D, Hassan B, Errington R, Cook P. Visualization of sites of transcription within human nuclei. *EMBO J* 1993 ; 12 : 1059-65.

3. Nakayasu H, Berezney R. Mapping replication sites within the eucaryotic cell nucleus. *J Cell Biol* 1989 ; 108 : 1-11.

4. Manders E, Stap J, Brakenhoff G, van Driel R, Aten J. Dynamics of the three-dimensional replication patterns during the S phase analyzes by double labelling of DNA and confoncal microscopy. *J Cell Sci* 1992 ; 103 : 857-62.

5. Carter K, Bowman D, Carrington W, Fogarty K, Mc Neil J, Fay F, Lawrence J. A three-dimensional view of precursor messenger RNA metabolism within the mammalian nucleus. *Science* 1993 ; 259 : 1330-5.

6. Rosbash M, Singer R. RNA travel : tracks from the DNA to cytoplasm. *Cell* 1993 ; 75 : 399-401.

7. Lamond A, Carmo-Fonseca M. Localization of splicing snRNP in mammalian cells. *Mol Biol Rep* 1993 ; 18 : 127-33.

8. Tan E. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 1991 ; 67 : 841-42.

9. Puvion E, Moyne G. *In situ* hybridization of RNA structures. In : Bush H. *The cell nucleus*, vol VIII. New York, Academic press : 59-115.

10. van Driel R, Humbel B, de Jong L. The nucleus, a black box being opened. *J Cell Biochem* 1991 ; 47 : 311-6.

11. Brasch K, Ochs RL. Nuclear bodies (NBs) : a newly « rediscovered » organelle. *Exp Cell Res* 1992 ; 202 : 211-23.

12. Andrade LE, Chan EK, Raska I, Peebles CL, Roos G, Tan EM. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body : immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *J Exp Med* 1991 ; 173 : 1407-19.

13. Fusconi M, Cassani F, Govoni M, Caselli A, Farabegoli F, Lenzi M, Ballardini G, Zauli D, Bianchi FB. Anti-nuclear antibodies of primary biliary cirrhosis recognize 78-92-kD and 96-100-kD proteins of nuclear bodies. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 83 : 291-7.

14. Ascoli C, Maul G. Identification of a novel nuclear domain. *J Cell Biol* 1991 ; 112 : 785-95.

15. Szostecki C, Krippner H, Penner E, Bautz F. Autoimmune sera recognize a 100 kD nuclear protein antigen. *Clin Exp Immunol* 1987 ; 68 : 108-15.

16. Bernstein R, Neuberger J, Bunn C, Cellendar M, Hughes V, Williams R. Diversity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 55 : 553-60.

17. Guldner H, Szostecki C, Grotzinger T, Will H. IFN enhance expression of Sp100, an autoantigen in primary billiary cirrhosis. *J Immunol* 1992 ; 149 : 4067-73.

18. Maul G, Guldner H, Spivack J. Modification of the discrete nuclear domains induced by herpes simplex virus type 1 immediate early gene product ICPO. *J Gen Virol* 1993 ; 74 : 2679-90.

19. Szostecki C, Guldner H, Netter H, Will H. Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies of patients with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1990 ; 145 : 4338-47.

20. Xie K, Lambie E, Snyder M. Nuclear dot antigen may specify transcriptional domains in the nucleus. *Mol Cell Biol* 1993 ; 13 : 6170-9.

21. Daniel M, Koken M, Romagné O, Barbey S, Bazarbachi A, Stadler M, Guilemin M, Degos L, Chomienne C, de Thé H. PML protein expression in hematopoietic and acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1993 ; 82 : 1858-67.

22. Koken M, Puvion-Dutilleul F, Guillemin M, Viron A, Linares-Cruz G, Stuurman N, de Jong L, Szostecki C, Calvo F, Chomienne C, Degos L, Puvion E, de Thé H. The t(15 ; 17) translocation alters a nuclear body in a RA-reversible fashion. *EMBO J* 1994 ; 13 : 1073-83.

23. Dyck J, Maul G, Miller W, Chen D, Kakizuka A, Evans R. A novel macromolecular structure is a target of the promyelocyte retinoic acid receptor oncoprotein. *Cell* 1994 ; 76 : 333-43.

24. Weis K, Rambaud S, Lavau C, Jansen J, Carvalho T, Carmo-Fonseca M, Lamond A, Dejean A. Retinoic acid regulates aberrant nuclear localization of PML/RARa in acute promyelocytic leukemia cells. *Cell* 1994 ; 76 : 345-56.

25. Warrell R, de Thé H, Wang Z, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 177-89.

26. Degos L, Castaigne S, Fenaux P, Daniel MT, Chomienne C. Le traitement des leucémies aiguës à promyélocytes par l'acide tout-*trans* rétinoïque. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 460-4.

27. Reddy B, Etkin L, Freemont P. A novel zinc finger coiled-coil domain in a family of nuclear proteins. *Trends Biochem Sci* 1992 ; 17 : 344-5.

28. Inoue S, Orimo A, Hosoi T, Kondo S, Toyoshima H, Kondo T, Ikegami A, Ouchi Y, Orimo H, Muramatsu M. Genomic binding site reveals an estrogen-responsive gene that encodes a RING finger protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 11117-21.

29. Freemont P, Hanson I, Trowsdale J. A novel cysteine-rich sequence motif. *Cell* 1991 ; 64 : 483-84.

30. Lovering R, Hanson I, Borden K, Martin S, O'Reilly N, Evan G, Rahman D, Pappin D, Trowsdale J, Freemont P. Identification and preliminary characterization of a protein motif related to the zinc finger. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 2112-6.

31. Takahashi M, Inaguma Y, Hiai H, Hirose F. Developmentally regulated expression of a human finger containing gene encoded by the 5' half of the ret transforming gene. *Mol Cell Biol* 1988 ; 8 : 1853-6.

32. Miki T, Fleming T, Crescenzi M, Molloy C, Blam S, Reynolds S, Aaronson S. Development of a highly efficient expression cDNA cloning system : application to oncogene isolation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5167-71.

33. Tagawa M, Sakamoto T, Shigemoto K, Matsubara H, Tamura Y, Ito T, Nakamura I, Okitsu A, Imai K, Taniguchi M. Expression of a novel DNA-binding protein with zinc finger structure in various cells. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 20021-6.

34. Van Lohuizen M, Frasch M, Wientjens E, Berns A. Sequence similarity between the mammalian *bmi-1* proto-oncogene and the drosophila regulatory genes *Psc* and *Su(z)2*. *Nature* 1991 ; 353 : 353-5.

35. Stuurman N, de Graaf A, Floore A, Josso A, Humbel B, de Jong L, van Driel R. A monoclonal antibody recognizing nuclear matrix-associated nuclear bodies. *J Cell Sci* 1992 ; 101 : 773-84.

36. Stuurman N, de Jong L, van Driel R. Nuclear framework : concepts and operational definitions. *Cell Biol Int Rep* 1992 ; 16 : 837-52.

37. Kastner P, Perez A, Lutz Y, Rochette-Egly C, Gaub MP, Durand B, Lanotte M, Berger R, Chambon P. Structure, localization and transcriptional properties of two classes of retinoic acid receptor alpha fusion proteins in acute promyelocytic leukemia (APL) : structural similarities with a new family of oncoproteins. *EMBO J* 1992 ; 11 : 629-42.

38. Picard D, Salser S, Yamamoto K. A movable inactivation function within the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor. *Cell* 1988 ; 54 : 1073-80.

39. Eilers M, Picard D, Yamamoto K, Bishop J. Chimaeras of Myc oncoprotein and steroid receptors cause hormone dependent transformation of cells. *Nature* 1989 ; 340 : 66-8.

40. de Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The *PML-RAR* alpha fusion mRNA generated by the t(15 ; 17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991 ; 66 : 675-84.

41. de Thé H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean, A. The t(15 ; 17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed *locus*. *Nature* 1990 ; 347 : 558-61.

42. Patarca R, Scharwtz J, Singh RP, Kong KT, Murphy E, Anderson Y, Sheng FY, Singh P, Johnson KA, Guarnagia SM, Durfee T, Blattner F, Cantor H. rpt-1 an intracellular protein from helper/inducer T cells that regulates gene expression from interleukin 2 receptor and human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 2733-7.

43. Ben-Chetrit E, Chan E, Sullivan K, Tan E. A 52K protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particule. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 1560-71.

44. Bellini M, Lacroix J, Gall J. A putative zinc binding protein on lampbrush chromosome loops. *EMBO J* 1993 ; 12 : 107-14.

45. Reddy BA, Kloc M, Etkin L. The cloning and characterization of a maternally expressed novel zinc finger nuclear phosphoprotein (xnf7) in *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 1991 ; 148 : 107-16.

46. Haupt Y, Alexander W, Barri G, Klinken SP, Adams J. Novel zinc finger gene implicated as *myc* collaborator by retrovirally accelerated lymphiomatogenesis in Eμ-myc transgenic mice. *Cell* 1991 ; 65 : 753-63.

47. Schild D, Glassner B, Mortimer R, Carlson M, Laurent B. Identification of *RAD16* a yeast excision repair gene homologous to the recombination repair gene *RAD54* and to the *SNF2* gene involved in transcriptional activation. *Yeast* 1992 ; 8 : 385-95.

48. Fabre F, Magana-Schwencke N, Chanet R. Isolation of the *RAD18* gene of *Saccharomyces cerevisiae* and construction of *RAD18* deletion mutants. *Mol Gen Genet* 1989 ; 215 : 425-30.

49. Jones J, Weber S, Prakash L. The *Saccharomyces cerevisiae RAD18* gene encodes a protein that contains a potential zinc finger domain for nucleic acid binding and a putative nucleotide binding sequence. *Nucleic Acids Res* 1988 ; 16 : 7119-31.

50. Schatz DG, Oettinger MA, Baltimore D. The V(D)J recombination activation enzyme RAG-1. *Cell* 1989 ; 59 : 1035-48.

51. Perry LJ, Rixon FJ, Everett RD, Frame MC, McGeoch DJ. Characterization of the *IE110* gene of herpes simplex virus type 1. *J Gen Virol* 1986 ; 67 : 2365-80.

52. Salvato MS, Shimomaye EM. The completed sequence of the lymphocytic choriomeningitis virus reveals a unique RNA structure and a gene for a zinc finger protein. *Virology* 1989 ; 173 : 1-10.

53. Davison A, Scott J. The complete DNA sequence of the Varicella-Zoster virus. *J Gen Virol* 1986 ; 67 : 1759-816.

54. Thiem SM, Miller LK. A baculovirus gene with a novel transcription pattern encodes a polypeptide with a zinc finger and a leucine zipper. *J Virol* 1989 ; 63 : 4489-97.

55. Krappa R, Knebel-Morsdorf D. *J Virol* 1991 ; 65 : 805-12.

56. Cheung AK. Cloning of the latency gene and of the early protein 0 of pseudorabies virus. *J Virol* 1991 ; 65 : 5260-71.

57. Iapalucci S, Lopez M, Rey O, Zakin M, Cohen G, Franze-Fernandez M. The 5' region of Tacaribe virus L RNA encodes a protein with a potential metal binding site. *Virology* 1989 ; 17 : 357-61.

58. Smiley B, Stadnyk A, Myler P, Stuart K. The trypanosome leucine repeat gene in the variant surface glycoprotein expression site encodes a putative metal binding domain and a region resembling protein binding domains of yeast drosophila and mammalian proteins. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 6436-44.

59. Tsukamoto T, Miura S, Fujiki Y. Restoration by a 35K membrane protein of peroxisome assembly in a peroxisome deficient mammalian cell mutant. *Nature* 1991 ; 350 : 77-81.

60. Blake T, Shapiro M, Morse H, Langdon W. The sequence of the human and mouse *c-cbl* proto-oncogenes show v-cbl was generated by a large truncation encompassing a proline-rich domain and a leucine zipper. *Oncogene* 1991 ; 6 : 653-7.

**Hugues de Thé**
*Directeur de recherche à l'Inserm, Cnrs UPR 43, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.*

**Marcel Koken**
**Michael Stadler**
*Stagiaires post-doctoraux, Cnrs UPR 43*

**Marie-Thérèse Daniel**
*MCU-PH, service d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.*

**Edmond Puvion**
*Directeur de recherche au Cnrs, Cnrs 272, IRSC, 7, rue Guy-Moquet, 94802 Villejuif Cedex, France.*

**Christine Chomienne**
*MCU-PH, service de médecine nucléaire, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.*

**Laurent Degos**
*Professeur, Service clinique des maladies du sang, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.*

TIRÉS A PART

H. de Thé