avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse à travers les nucléosides modifiés (AZT, DDI, DDC, D4T, carbovir...) ou avec ceux de la protéase du HIV dont le mécanisme correctement cerné a permis la mise au point, dans un laps de temps très court, d'une trentaine d'inhibiteurs dont l'un est en essai clinique. Cette molécule représente malgré tout, et les auteurs le soulignent fort justement, une tête de file dans la recherche des antagonistes de Tat.

Le RO-5-3335 présente in vitro une remarquable activité sur différentes lignées cellulaires chroniquement infectées, y compris sur les lymphocytes et monocytes périphériques, avec un  $IC_{50}$  (concentration de deminhibition) compris entre 0,1 et  $1\mu M$  et un  $IC_{90}$  se situant entre 1 et  $3 \mu M$ .

Les souches 3B, LAI, BAL/85, NIT et RF du HIV1 et ROD et UC-I du HIV2 sont sensibles à ce produit qui montre ainsi un large spectre d'activité.

De plus, cette molécule présente une bonne efficacité sur des isolats, sensibles ou résistants à l'AZT, de patients traités par l'AZT; elle manifeste également une synergie d'action avec ce dernier sans résistance croisée.

Le RO-5-3335 a, pour les récepteurs benzodiazépines du cortex cérébral du rat, une affinité inférieure à celle du diazepam. Une autre propriété intéressante, qui s'ajoute à une toxicité faible, est une grande bio-disponibilité chez le chien, avec un temps de demi-vie de deux heures. Au total, il s'agit d'un résultat in vitro important, qui confirme l'intérêt prévisible de cette nouvelle cible moléculaire thérapeutique qu'est la protéine Tat. Il est d'autant plus important que cette dernière, outre son rôle principal dans la réplication du HIV, intervient dans la pathogénie du HIV à travers, par exemple, la stimulation des cellules de croissance du Kaposi, la réduction du taux d'anticorps dépendant de la prolifération des cellules T, la cytotoxicité des cellules T tueuses...

Il n'est pas impossible de concevoir que des antagonistes de Tat soient des agents potentiels de suppression de ces effets pathogènes.

Notons, pour conclure, que les inhibiteurs de la fonction Tat imaginés jusqu'alors reposaient sur « la neutralisation de la séquence TAR » par l'utilisation d'oligonucléotides antisens. Concept intéressant mais qui se heurte, pour l'instant, à des difficultés majeures de synthèse chimique, de sensibilité aux nucléases cellulaires, de pénétration, de vectorisation... Il s'agit donc là d'une perspective lointaine. En revanche, la découverte de cette molécule anti-Tat, dont la simplicité est l'une des principales qualités, ouvre une voie prometteuse dans la recherche de nouvelles molécules dérivant de cette dernière ; elle met l'accent, de plus, sur l'émergence d'une nouvelle classe chimique anti-HIV, les benzodiazépines, dont on connaît par ailleurs le rôle en tant qu'inhibiteurs de la transcriptase inverse du HIV [6, 7]. Elle renforce, par ailleurs, l'idée qu'à l'heure actuelle la question fondamentale n'est plus du tout de se demander si une thérapie anti-rétrovirale est réalisable, mais bien plutôt comment il est possible d'utiliser les progrès réalisés dans la connaissance des interactions cellule-virus pour créer de nouvelles opportunités dans la thérapie anti-SIDA.

R. G.

1. Lévy JP. Traitement du SIDA: nouveaux médicaments, thérapies géniques. *médecine/sciences* 1991; 7: 830-41.

2. Hsu MC, Schutt AD, Holly M, et al. Inhibition of HIV replication in acute and chronic infections in vitro by a Tat antagonist. Science 1991; 254: 1799-1802.

3. Dingwall C, Emberg I, Gait MJ, & al. HIV-1 Tat protein stimulates transcription by binding to a U-rich bulg in the stem of the TAR RNA structure. EMBO J 1990; 9: 4145-53.

4. Feinberg MB, Baltimore D, Frankel AD. The role of Tat in the human immunodeficiency virus life cycle indicates a primary effect on transcriptional elongation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4045-9.

5. Rosen CA, Pavlakis GN, Tat and Rev: positif regulators of HIV gene expression. *AIDS* 1990; 4: 499-509.

6. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al. Potent and selective inhibitor of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. Nature 1990; 343: 470-4.

7. Merluzzi VF, Hargrave KD, Labadia M, et al. Inhibition of HIV-1 replication by a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Science 1990; 250: 1411-3.

BRÈVE BREVE

Régulation de l'expression du gène MDR par les oncogènes et les anti-oncogènes. Le gène MDR (multidrug resistance) code pour une protéine membranaire qui semble être une pompe susceptible d'expulser de la cellule certaines substances, notamment des produits cytolytiques utilisés dans des buts de chimiothérapie. Dans certains cas, l'hyper-expression de ce gène par certaines cellules cancéreuses précède tout traitement chimiothérapique et ne peut donc être considérée comme un phénomène secondaire [1]. Une équipe composée de chercheurs américains de Bethesda (MD) et japonais de Kyoto [2] a donc testé l'hypothèse selon laquelle des oncogènes et antioncogènes connus pour être impliqués dans la progression tumorale pouvaient être les responsables de la modulation de l'expression de gène MDR. Pour ce faire, ils ont transfecté des cellules avec un gène test contrôlé par des séquences de régulation du gène MDR et avec des vecteurs d'expression assurant la synthèse de l'oncogène p21 ras, p53 normale et p53 mutée. Rappelons que p53 se comporte comme un antioncogène qui peut acquérir des propriétés oncogéniques par mutation (m/s n° 8, vol. 5, p. 598 et n° 8 vol. 6, p. 821). La protéine p53 normale se révéla ainsi être un inhibiteur de l'activité du promoteur du gène MDR alors que l'oncogène ras et la protéine p53 mutée, oncogéniques, se comportaient comme des activateurs. La fonction physiologique du gène MDR, qui n'est probablement pas d'expulser de la cellule des médicaments anti-cancéreux, n'est pas connue, si bien que la signification de ces résultats, en termes de coopération de différents phénomènes dans la progression tumorale, est difficile à établir. Cependant, le contrôle de l'activité MDR par des oncogènes et des anti-oncogènes peut expliquer la résistance d'emblée de certains cancers aux médicaments anti-mitotiques.

[1. Marie JP. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 443-9.]

[2. Chin KV. Science 1992; 255: 459-62.]