

■■■ **Hépatite de la marmotte, cancer du foie et activation de l'oncogène *c-myc*.** L'hépatite de la marmotte, secondaire à un virus proche de celui de l'hépatite B, entraîne une affection hépatique chronique se compliquant très fréquemment d'un hépatocarcinome qui apparaît dans les 12 à 48 mois suivant l'infection. Dans deux cas de tumeurs hépatiques chez cet animal, T.Y. Hsu (du laboratoire de Pierre Tiollais à l'Institut Pasteur de Paris) a démontré une insertion de tout ou partie du génome viral à proximité de l'oncogène *c-myc* dont l'expression était ainsi activée, probablement sous l'effet de la stimulation de la transcription par le *enhancer* viral [1]. Ce modèle de carcinogenèse rappelle étroitement celui de la leucémie aviaire qui semble liée à l'insertion provirale du rétrovirus ALV à proximité, dans ce cas également, de l'oncogène *c-myc*.

[1. Hsu TY, *et al. Cell* 1988 ; 55 : 627-35.]

■■■ **La transcriptase inverse du virus HIV-1 est vraiment très infidèle !** La grande variabilité génétique du virus HIV-1 constitue la plus grande difficulté pour le développement de vaccins protecteurs. Tous les rétrovirus sont génétiquement variables, principalement parce que le cycle viral comporte trois étapes de recopiage du matériel génétique (réplication, transcription et transcription inverse) contre une seule pour les virus à ADN (réplication). La transcriptase inverse, qui recopie l'ARN génomique viral en ADN proviral s'intégrant dans l'ADN de la cellule hôte, est particulièrement infidèle ; notamment, elle ne comporte pas d'activité de correction sur épreuve (*proofreading*) qui, avec les polymérase classiques, conduit à l'hydrolyse d'une liaison phosphodiester par laquelle a été intégré un nucléotide mal apparié au nucléotide correspondant de la matrice (les ADN polymérase dépendantes de matrices ADN possèdent toutes une

activité 3' → 5' exonucléasique qui fait défaut dans la transcriptase inverse). Afin d'apprécier plus exactement le niveau de responsabilité de la transcriptase inverse de HIV-1 dans la variabilité génétique du virus, deux équipes ont évalué le taux d'erreurs que fait *in vitro* cette enzyme lorsqu'elle recopie l'ARN en ADN. Le verdict est accablant : l'enzyme se trompe tous les 1 700 [1] à 4 000 nucléotides [2], selon les équipes, soit environ dix fois plus que la transcriptase inverse d'autres rétrovirus (de la myéloblastose aviaire ou de la leucémie murine) ! Si cette faible spécificité de l'enzyme des virus HIV est sûrement responsable de leur grande variabilité antigénique, source de redoutables problèmes pour l'élaboration d'un vaccin, elle pourrait aussi permettre de concevoir des analogues-suicides de nucléotides incapables d'être utilisés par les polymérase cellulaires et efficacement incorporés dans l'ADN proviral qui serait alors inactivé.

[1. Roberts JD, *et al. Science* 1988 ; 242 : 1171-3.]

[2. Preston BD, *et al. Science* 1988 ; 242 : 1168-71.]

■■■ **Certains ARN messagers ont, eux aussi, un « code postal » les destinant à certaines régions de la cellule.** De nombreuses espèces d'ARN messager ont une distribution cellulaire assymétrique, dans les cellules mononucléées [1] aussi bien que dans les syncytia [2]. Il semble qu'une telle aptitude des messagers à se localiser en des régions bien spécifiques des cellules soit particulièrement essentielle au cours des premiers stades du développement. Ainsi, l'ARN d'origine maternelle Vgl présent dans les œufs de *Xenopus* de manière diffuse aux premiers stades de l'ovogenèse se localise-t-il exclusivement à proximité immédiate de la membrane plasmique de l'un des pôles de l'œuf aux stades ultérieurs. Des molécules d'ARNm Vgl purifiées et injectées dans l'ovocyte se comportent de la même manière que l'ARN endogène, ce qui

prouve que l'information nécessaire à la « compartimentation subcellulaire » est contenue dans la séquence du messager [3]. L'ARNm Vgl code pour une protéine assez similaire au TGF β (*transforming growth factor* β) qui est l'un des inducteurs (avec le FGF, *fibroblast growth factor*) de la différenciation du mésoderme ; on conçoit donc que sa distribution précise par rapport au plan de développement de l'embryon futur puisse être très importante. L'association préférentielle du messager Vgl au cytosquelette suggère que ce dernier joue un rôle majeur dans le phénomène de compartimentation. Un autre exemple de localisation subcellulaire d'un messager codant pour une protéine intervenant dans le développement précoce est l'ARNm *bicoid* de *Drosophila* (*bcd*) : ce messager est principalement d'origine maternelle, synthétisé par les cellules nourricières et transporté vers le pôle antérieur de l'œuf où il se localise. Il est alors traduit en une protéine (produit du gène *bcd*) qui diffuse à partir du site de synthèse, se répartit en un gradient de concentration absolument essentiel au développement ultérieur de toutes les structures antérieures de l'embryon (*m/s* n° 3, vol. 3, p. 178). Le signal nécessaire et suffisant à la localisation antérieure du messager *bcd* est une séquence de 625 nucléotides située dans la région 3' non codante [4]. Il faut remarquer que l'on pourrait imaginer que la localisation polaire du produit de l'ARNm Vgl dans l'œuf de xénope soit secondaire au « ciblage » de la protéine et non du messager. En revanche, la concentration polaire du messager *bcd* semble bien la seule solution pour créer ce gradient de morphogène grâce auquel se développera l'embryon.

[1. Lawrence JB, Singer RH. *Cell* 1986 ; 45 : 407-15.]

[2. Fontaine B, *et al. EMBO J* 1988 ; 7 : 603-9.]

[3. Yisraeli JK, *Nature* 1988 ; 336 : 592-5.]

[4. MacDonald PM, *Nature* 1988 ; 336 : 595-8.]