

*L'hyperexpression par une cellule hématopoïétique d'un facteur de croissance spécifique, un CSF (Colony Stimulating Factor), suffisait à la rendre tumorigène [4]. Une lignée hématopoïétique de souris sensible au « GM-CSF » (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor), et absolument dépendante de lui pour sa prolifération, a été transformée par un rétrovirus recombiné contenant l'ADN complémentaire codant pour ce facteur. Ces cellules proliféraient alors indépendamment de l'apport de CSF exogène et, injectées à une souris syngénique, se sont révélées tumorigènes.*

*Cet exemple apporte une illustration supplémentaire à la conception maintes fois illustrée dans médecine/sciences : la base moléculaire du cancer est une perte du contrôle des mécanismes physiologiques de régulation de la prolifération cellulaire.*

A. K.

1. Sporn MB, Roberts AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313: 745-7.
2. Waterfield MD, Scrace GT, Whittle N, et al. Platelet-derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28<sup>src</sup> of simian sarcoma virus. *Nature* 1983; 304: 35-9.
3. De Larco JE, Todaro GG. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4001-5.
4. Lang RA, Metcalf I, Gough NM, et al. Expression of a hemopoietic growth factor cDNA in a factor-dependent cell line results in autonomous growth and tumorigenicity. *Cell* 1985; 43: 531-42.

## **Et si les introns servaient à quelque chose?**

L'existence des introns, ces segments d'ADN qui interrompent en de multiples endroits la séquence codante des gènes, reste une grande énigme de la biologie moderne. D'où viennent-ils, que sont-ils, à quoi servent-ils? Autant de questions qui demeurent à ce jour sans réponse. C'est dire l'intérêt de la récente découverte montrant qu'ils peuvent contenir des éléments du contrôle de la transcription des gènes.

On savait déjà, depuis 1983, qu'après réarrangement des gènes des immunoglobulines au cours de la différenciation des lymphocytes B, un « enhancer », situé dans l'intron séparant les exons codant pour la partie variable et la partie constante, activait le promoteur du gène [1]. Le gène codant pour l'hormone de croissance est régulé par les glucocorticoïdes, qui en augmentent la transcription; le site majeur de fixation du complexe hormone-récepteur (voir *Lexique médecine/sciences* n° 1, vol. 2) semble lui aussi situé dans un intron [2]. Les gènes codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine et ses équivalents sont très proches les uns des autres. En particulier le gène  $\delta$ , codant pour la

chaîne  $\delta$  de l'hémoglobine  $A_2$  (de formule  $\alpha_2\delta_2$ ) est très peu différent du gène  $\beta$  tant au niveau de sa séquence flanquante 5' (contenant le promoteur et les éléments de régulation amont) que de ses exons. La transcription maximale du gène  $\delta$  n'est cependant que de 1 à 2% de celle du gène  $\beta$ . La raison de cette importante différence dans les niveaux d'expression a été analysée par la construction de gènes hybrides (voir figure 1). Le remplacement du deuxième intron de  $\beta$  par celui de  $\delta$  suffit à réduire à 5-10% de la normale le niveau d'expression du gène  $\beta$ , alors que le même remplacement au niveau du premier intron est sans effet [3].

En pathologie, il existe un syndrome thalassémique dû à un « crossing over non équationnel » avec production d'un gène hybride comportant les séquences flanquantes 5', les exons 1 et 2 et l'intron 1 du gène  $\delta$ , liés à l'intron 2 et à l'exon 3 du gène  $\beta$  (figure 1). Ce gène « Lépore » est exprimé au moins 5 fois plus que le gène  $\delta$  non remanié. Le deuxième intron des gènes  $\delta$  et  $\beta$  semble donc contenir des signaux intervenant négativement pour  $\delta$  et positivement pour  $\beta$  dans le niveau de transcription des gènes. Les exemples semblent donc se multiplier de séquences de contrôle situées dans les introns, ce qui pourrait représenter un moyen d'affiner la régulation de l'expression du génome des organismes supérieurs.

A. K.

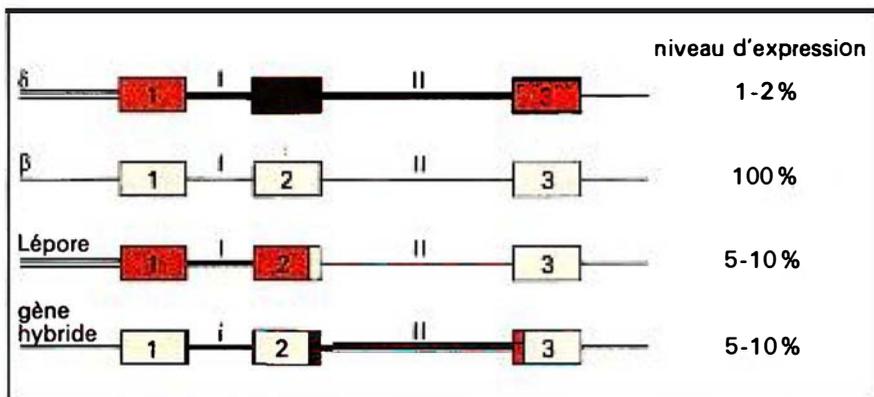


Figure 1. - Niveaux d'expression comparés de gènes  $\beta$  et  $\delta$  et des gènes hybrides naturels (hémoglobine Lépore) et artificiel. Les exons du gène  $\beta$  sont en rose et ceux du gène  $\delta$  en rouge vif. Les introns du gène  $\beta$  sont représentés par un trait fin et ceux du gène  $\delta$  par un trait épais.

1. Banerji J, Olson L, Schaeffner W. A lymphocyte specific cellular enhancer is located downstream joining region in immunoglobulin heavy chain genes. *Cell* 1985; 33: 729-40.
2. Stater EP, Rabeneau O, Karim M, et al. Glucocorticoid receptor binding and activation of a heterogenous promoter by dexamethasone by the first intron of the human growth hormone. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2984-92.
3. Kosche K, Dobkin C, Bank A. DNA sequences regulating human  $\beta$  globin gene expression. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 7781-93.

S E T E M O U V E L L E S