

## 55

## L'EXPRESSION DU PRODUIT DE V-ERBA, RECEPTEUR NUCLEAIRE ALTERE D'HORMONE, TRANSFORME LES PRECURSEURS ERYTHROCYTIQUES.

Pain B., Jurdic P., Gandrillon O., Samarut J., Ecole Normale Supérieure, CNRS, Lyon.

Chez le poulet le virus de l'érythroblastose aviaire (AEV) transforme "in vitro" des cellules du tissu conjonctif (CEF), et des précurseurs des cellules érythrocytiques. Il induit chez l'animal des fibrosarcomes et des érythroleucémies. Deux oncogènes viraux, v-erbB et v-erbA, sont responsables de l'activité néoplasique du virus. Le premier oncogène a été transduit à partir du gène de poulet codant pour le récepteur de l' EGF et au TGF $\alpha$ . Le second correspond à un récepteur tronqué de l'hormone L-Triiodothyronine (LT3R). Lors de la transduction du gène cellulaire c-erbA, codant pour le LT3R, par le virus, il y a eu délétion de la partie 3' de celui-ci, rendant le produit de v-erbA incapable de fixer l'hormone LT3.

Afin d'étudier le rôle spécifique de v-erbA lors de la transformation des précurseurs érythrocytiques par AEV, nous avons construit un vecteur rétroviral, XJ12, associant v-erbA au gène de sélection Neo<sup>R</sup>. L' infection "in vitro" de moelle osseuse de poussin par XJ12, en présence de la drogue G418, nous a permis d'isoler des clones de précurseurs érythrocytiques transformés résistants à la drogue. L'analyse de ces clones a montré qu'ils sont composés de précurseurs érythrocytiques bloqués dans leur différenciation au stade CFU-E. Leur croissance limitée est dépendante de facteurs contenus dans le sérum de poulet anémié.

L'injection intraveineuse de XJ12 à des embryons de poulet de 10 jours n'entraîne pas d'érythroleucémie. Par contre, on trouve dans la moelle de ces animaux, après éclosion, des précurseurs érythrocytiques transformés par le virus. Ceci signifie que XJ12 peut transformer les précurseurs érythrocytiques "in vivo", mais n'est pas capable, à lui seul, de permettre leur dissémination. Il faut coexprimer v-erbB dans ces cellules pour voir proliférer des cellules érythroleucémiques dans le sang. Ainsi AEV fournit un bon modèle d'étude de la coopération d'oncogènes dans les processus de transformation tumorale.

Nos résultats, concernant v-erbA, apportent la première évidence qu'un récepteur d'hormone peut-être activé oncogéniquement.

## 56

## CARACTERISATION DE CLONES MOLECULAIRES C-JUN AVIAIRES, HOMOLOGUES DE L'ONCOGENE, FACTEUR DE TRANSCRIPTION, V-JUN

Castellazzi M., Madec J.Y., La Vista N., Lasailly A. Danguy J.P., Brun G.

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR13, Ecole Normale Supérieure, 46 Allée d'Italie, 69364, Lyon cedex 07

Nous avons entrepris l'étude du protooncogène c-jun aviaire, homologue de l'oncogène v-jun du rétrovirus ASV 17, dans des cellules embryonnaires de neurorétine de caille transformées in vitro par un variant thermosensible du Virus du sarcome de Rous, RSV (i.e portant v-src ts68). Grâce à l'utilisation d'une sonde oligonucléotidique spécifique de la région de v-jun impliquée dans l'attachement à l'ADN, nous avons isolé des cDNA, appelés c-jun, de séquence voisine de v-jun. Un mRNA c-jun unique de 2,2 Kb est détectable en Northern blot dans les neurorétines en culture; son accumulation est importante et dépend de la présence d'une protéine pp60v-src active. Parmi divers organes embryonnaires étudiés, ce mRNA est particulièrement accumulé dans le muscle squelettique.

Des clones génomiques ont également été isolés; ils portent l'ensemble de la séquence transcrite ainsi qu'une large portion (environ 10 Kb) en amont du gène, et qui contiendrait la région 5' de régulation de son expression. La séquence complète du gène ainsi que celle d'une portion significative de la région en amont a été déterminée. Comme chez l'homme le gène c-jun est dépourvu d'intron. Des études de transcription et de traduction in vitro montrent qu'elle code pour une protéine de 39 Kd. Nous développons actuellement l'étude des effets de pp60v-src sur le contrôle de la transcription de c-jun, notamment de la région 5' régulatrice de ce dernier.