

59

SUPPRESSION, PAR LE PARVOVIRUS II-1, DE LA TUMORIGENICITE DE CELLULES EPITHELIALES MAMMAIRES HUMAINES TRANSFORMEES : CORRELATION AVEC L'INHIBITION DE FORMATION DE COLONIES PAR CES CELLULES IN VITRO.

Vanacker J.M., Dupressoir T., Becquart P., Koering C., Loomis C., Cornelis J., Duponchel N., Rommelaere J.
Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, INSERM U186 et CNRS URA 1160, Institut Pasteur de Lille

La tumorigénicité de cellules épithéliales mammaires humaines chez la souris nu/nu adulte est inhibée à plus de 80% par le Parvovirus II-1. Ce phénomène a été observé, d'une part, lors de la coinjection de cellules et de virus et d'autre part, lors de l'injection virale sous-cutanée au site d'implantation cellulaire avant la formation de la tumeur. De plus, l'injection intraveineuse de Parvovirus II-1 dans des animaux porteurs de tumeurs ralentit la croissance néoplasique, voire provoque la régression de certaines tumeurs. Aucun effet pathogène secondaire n'a été observé suite à l'infection virale. L'ADN du Parvovirus II-1 a pu être détecté dans une tumeur résiduelle, bien qu'il n'y ait pas de production de particules virales infectieuses.

In vitro, nous avons démontré la plus grande sensibilité à la réplication lytique parvovirale de cellules épithéliales mammaires humaines transformées établies en lignées par rapport à des cellules homologues normales en culture secondaire. Une corrélation a été établie entre l'hypersensibilité des cellules transformées et un accroissement de leur capacité à amplifier l'ADN viral et à exprimer la protéine non-structurale NS1.

Ces résultats sont compatibles avec l'idée que l'activité oncosuppressive exercée par le Parvovirus II-1 résulte, au moins en partie, d'une réplication virale dans les tumeurs en formation.

60

ELEMENTS AGISSANT EN CIS DANS LA TRANSFORMATION CELLULAIRE PAR LES ADENOVIRUS

Verwaerde P., Cousin C., Leite J.P.G., Leclère V., D'Halluin J.C.
Laboratoire de Virologie Moléculaire, U. 233, INSERM, 2 place de Verdun 59045 Lille.

Tous les adénovirus humains transforment les cellules embryonnaires de rongeurs; la transfection des régions d'expression précoce E1a et E1b suffit pour la transformation complète de cellules de reins de rats nouveau-nés. Ce processus est comparable au mécanisme en deux étapes correspondant respectivement aux propriétés de E1a et E1b et comprenant l'immortalisation par c-myc et la transformation complète par v-ras. Seules les cellules transformées par les adénovirus appartenant aux sous-groupes A et B sont tumorigènes pour l'animal immuno-compétent.

Le rôle et les propriétés des éléments de séquence contrôlant la transcription et la traduction des régions E1 dans la transformation cellulaire ont été étudiés: Les séquences du promoteur situées en amont de la "TATA box" sont importantes pour obtenir une pleine activité transformante; néanmoins cette région qui diffère d'un sérotype à l'autre peut être interchangée sans affecter de manière significative le taux de transformation.

En plus de sa coopération avec E1a, la région E1b, contrôle positivement en cis la transcription de celle-ci chez l'adénovirus de type 5. La région 5' non codante des ARNm de E1a, très conservée chez tous les adénovirus humains, contrôle négativement la traduction de ceux-ci, probablement par la formation de structures secondaires compactes. Enfin divers éléments agissant en cis sur l'expression de la région E1a des adénovirus, contrôlent aussi le taux de transformation cellulaire.