

Souris transgéniques et virus de l'hépatite B

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :
A. Kahn
J.-C. Dreyfus

L'infection par le virus de l'hépatite B comporte une phase aiguë durant laquelle le génome viral se réplique sous forme extrachromosomique dans les hépatocytes. Ceux-ci libèrent des particules virales libres. Dans 10 % des cas, l'infection aiguë est suivie d'une phase chronique comportant soit la persistance d'une réplication virale et la production de virus entier, soit uniquement l'intégration dans le génome chromosomique et l'expression du seul gène codant pour l'antigène de surface HBs. Les mécanismes exacts de l'atteinte hépatique aiguë ou chronique et de l'éventuelle transformation maligne secondaire des hépatocytes ayant intégré le génome viral dans leur ADN sont encore inconnus. La possession d'un modèle animal permettant d'étudier l'effet pathogène, direct ou indirect, des différents gènes viraux est donc précieuse. Deux équipes, dont celle de Charles Babinet à l'institut Pasteur, viennent de créer des souris transgéniques (cf. *Nouvelle m/s* n° 7, p. 393) ayant intégré la presque totalité du génome du virus B humain. Dans le cas de l'équipe de l'Institut Pasteur [1], l'expression du génome viral est sous le contrôle de son propre promoteur. Dans le cas de l'équipe américaine [2], un autre type de construction a été intégré, dans laquelle le génome viral est exprimé sous le contrôle d'un promoteur inductible par les métaux, celui du gène de la métallothionine. Les deux groupes obtiennent un petit nombre d'animaux transgéniques exprimant le gène S et synthétisant l'antigène HBs. Il y a cependant une divergence importante concernant la spécificité tissulaire d'expression du promoteur viral; dans les expériences de Babinet *et al.* [1] l'expression du génome viral est spécifique du foie, alors que dans celles de Chisari *et al.* [2] elle n'est pas spécifique, le génome viral s'exprimant indistinctement dans différents tissus.

La première équipe note aussi que les mâles synthétisent plus d'antigène que les femelles [1]. Aucun animal, même ceux produisant de grandes quantités d'antigène HBs, n'a d'atteinte hépatique ni ne développe d'anticorps anti-HBs, ce qui était prévisible puisque l'antigène HBs est un constituant du patrimoine héréditaire de ces animaux.

L'absence de conséquences pathologiques de la production chronique d'antigène HBs chez les souris transgéniques peut être due à une barrière d'espèce (le virus humain étant inoffensif chez la souris), à l'absence de réplication virale (la production isolée d'antigène HBs étant sans effet), ou à la tolérance immunologique (l'agression hépatique chez l'homme étant le résultat d'une réponse immune inappropriée). Cette dernière hypothèse pourrait être bientôt testée en traitant les animaux exprimant l'antigène HBs par des anticorps ou des cellules T d'animaux témoins immunisés contre l'antigène humain.

A. K.

1. Babinet C, Farza H, Morello D, *et al.* Specific expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in transgenic mice. *Science* 1985; 230 : 1160-3.

2. Chisari FV, Pinkert CA, Milichi DR, *et al.* A transgenic mouse model of the chronic hepatitis B surface antigen carrier state. *Science* 1985; 230 : 1157-60.

RÉFÉRENCES

LA CACHECTINE

1. Torti FM, Dieckmann B, Beutler B, Cerami A, Ringold GM. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia. *Science* 1985; 229 : 867-9.

2. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/Tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229 : 869-71.

3. Old LJ. Tumor necrotizing factor (TNF). *Science* 1985; 230 : 630-2.

1 AGENT FIBRINOLYTIQUE SPÉCIFIQUE

1. Bode C, Matsueda GH, Hui KY, Haber E. Antibody-directed urokinase, a specific fibrinolytic agent. *Science* 1985; 229 : 765-7.

UN MARQUEUR DU REIN POLYKYSTIQUE

1. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, *et al.* A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317 : 542-4.