

connaissance du TNF pourrait mener à des thérapeutiques intéressantes : bien souvent l'action du TNF est nocive, et c'est à l'atténuer qu'il faudrait viser. Cet objectif passe par la découverte d'antagonistes susceptibles d'agir au niveau du récepteur et au-delà, qui pourraient prendre le relais des glucocorticoïdes, seuls inhibiteurs connus, sans en avoir les inconvénients. Ces antagonistes s'adresseraient, non à l'aspect antitumoral, mais à l'effet « cachectin », en luttant contre le choc, l'inflammation et la perte de poids [12].

Jean-Claude Dreyfus

RÉFÉRENCES

1. Old LJ. Le facteur nécrosant des tumeurs. *Pour la Science* 1988 ; 129 : 58-66.
2. Brenner MK. Annotation ; tumor necrosis factor. *Br J Haematol* 1988 ; 69 : 159-62.
3. Oliff A. The role of tumor necrosis factor (cachectin) in cachexia. *Cell* 1988 ; 54 : 141-2.
4. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumor necrosis factor, precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984 ; 312 : 724-8.
5. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986 ; 320 : 584-8.
6. Cordingley FT, Bianchi A, Hoffbrand AV, et al. Tumor necrosis factor as an autocrine tumor growth factor for chronic B-cells malignancies. *Lancet* 1988 ; i : 969-71.
7. Frater-Schröder M, Risal W, Hallmann R, Gautsch P, Böhlen P. Tumor necrosis factor type  $\alpha$ , a potent inhibitor of endothelial cell growth *in vitro*, is angiogenic *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5277-81.
8. Hepburn A, Boeynaems JM, Fiers W, Dumont JE. Modulation of tumor necrosis factor cytotoxicity in L 129 cells by bacterial toxins, hydrocortisone and inhibitors of arachidonic acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 ; 149 : 815-22.
9. Muller R, Marmenout A, Fiers W. Synthesis and maturation of recombinant human tumor necrosis factor in eucaryotic systems. *FEBS Lett* 1986 ; 197 : 99-104.
10. Kriegler M, Perez C, De Fay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein : ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 1988 ; 53 : 45-53.
11. Feng GS, Gray PV, Shepard HM, Taylor MW. Antiproliferative activity of a hybrid protein between Interferon and tumor necrosis factor. *Science* 1988 ; 241 : 1501-3.
12. Sherry B, Cerami A. Cachectin/TNF exerts endocrine, paracrine and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol* 1988 ; 107 : 1269-77.

■■■ **Thérapie génétique antivirale.** L'expression du génome viral, et donc le cycle viral, est sous le contrôle de facteurs de transcription agissant en *trans*, certains codés par le virus, d'autre par la cellule hôte. Ainsi, les gènes précoces du virus herpes (HSV-1) sont-ils transcriptionnellement activés par la protéine virale VP16 dont l'extrémité carboxyterminale, à caractère acide, est indispensable à la fonction. Des cellules transfectées par une construction commandant la synthèse d'une protéine VP16 dont l'extrémité carboxyterminale a été délétée deviennent résistantes au virus HSV-1 dont les gènes précoces ne sont plus exprimés. Il est probable que la protéine modifiée entre en compétition avec VP16 sauvage pour la liaison aux séquences activatrices d'ADN viral [1]. Envisagera-t-on demain de recombiner *in vitro* des cellules médullaires humaines avec un gène *tat* modifié afin que, réimplantées, elles deviennent résistantes au virus du SIDA ? [2].

[1. Friedman AD, et al. *Nature* 1988 ; 335 : 452-4.]  
 [2. Baltimore D. *Nature* 1988 ; 335 : 395-6.]

■■■ **La suppression d'un type cellulaire par expression d'un transgène, codant pour une toxine, est un outil puissant en embryologie expérimentale.** *médecine/sciences* a déjà présenté cette technique « d'ablation génétique » (*brèves m/s n° 9 vol. 3, p. 557 et n° 3 vol. 4, p. 194*). Il s'agit de construire un ADN recombinant dans lequel la séquence codant pour la toxine est sous le contrôle d'un promoteur et de ses éléments régulateurs spécifiques d'un type particulier de cellule [1]. Des souris transgéniques exprimant ainsi le gène de la ricine (toxine modifiant l'ARN ribosomal et bloquant ainsi la traduction des ARN messagers) sous le contrôle du promoteur du gène codant pour

la protéine du cristallin «  $\alpha$  cristalline » naissent sans cristallin constitué et avec de nombreuses autres malformations des structures de l'œil : microphthalmie, malformation (structure plissée) de la rétine, présence de matériel de type cristallinien en des sites ectopiques, etc. Cela suggère que la morphogenèse de l'œil requiert un développement normal du cristallin. On aperçoit immédiatement le parti que l'on pourra tirer de ce type d'approche en embryologie. Comme cela a été discuté dans ces colonnes récemment [2], toute l'embryologie implique des influences réciproques des populations cellulaires qui se succèdent au cours du développement. Les conséquences sur la morphogenèse de la suppression sélective d'une quelconque de ces populations devraient donc renseigner sur son rôle dans la différenciation d'autres structures.

[1. Lande PCP, et al. *Genes Dev* 1988 ; 2 : 1168-78.]  
 [2. Chandebois R. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 168-76.]

■■■ **Les anticorps anti-ubiquitine sont plus fréquemment retrouvés dans le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) que les anticorps anti-ADN natif.** Selon une étude du laboratoire de M.H.V. Van Regenmortel à Strasbourg, les pourcentages de positivité de ces deux tests sont respectivement de 79 % et 55 % chez les malades, les faux positifs chez les témoins étant identiques, autour de 3 %. La multiplicité des protéines « ubiquitinylées » dans la membrane, le cytoplasme et le noyau (*m/s n° 5, vol. 2, p. 283 et n° 1, vol. 4, p. 59*) pourrait expliquer la dissémination de l'atteinte auto-immune dans cette maladie. La détection des anticorps anti-ubiquitine pourrait constituer dans l'avenir un test diagnostique sûr du LEAD. [Muller S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 (sous presse).]