

■■■■ **Ciblage de l'expression d'une estérase virale pour étudier le rôle de l'acétylation des acides sialiques au cours du développement précoce et de la différenciation.** La biosynthèse et la modification des molécules glycosylées semblent indispensables au développement embryonnaire et à la différenciation tissulaire des organismes supérieurs. De nombreux gènes sont impliqués dans le contrôle de ces voies métaboliques et la rareté de leurs mutations chez l'animal suggère le rôle crucial de chacun d'eux au cours du développement. En revanche, le phénotype apparemment normal de nombreuses lignées de cellules en culture comportant des mutations de l'un d'entre eux indique qu'ils ne sont pas tous nécessaires à la croissance *in vitro*. Connaissant l'activité estérase spécifique de l'hémagglutinine du virus influenza vis-à-vis des 9-O-acétyl esters, Varki *et al.* (La Jolla, CA, USA), ont choisi d'identifier la fonction du 9-O-acétyl disialoganglioside Gp3, par une approche originale impliquant la production de souris transgéniques [1]. Le 9-O-acétyl disialoganglioside Gp3 est exprimé dans la glande surrénale, le mésonéphros et certaines régions du système nerveux de l'embryon. Dans la rétine, il suit un gradient de concentration dorso-ventral et chez l'adulte ne persiste que dans la médullaire surrénalienne, les podocytes des glomérules rénaux et quelques cellules du système nerveux, cette distribution étant tout à fait différente de celle de son précurseur non estérifié. Varki *et al.* se sont attachés à résoudre deux questions : celle d'un rôle éventuel de cette molécule dans les premiers stades du développement et, pour ce faire, ils ont créé des souris transgéniques dans lesquelles la synthèse de l'estérase membranaire virale est contrôlée par les séquences régulatrices de la métallothionéine. Une activité estérase membranaire élevée, hydrolysant le 9-O-acétyl ester Gp3 provoque un arrêt du développement des embryons au stade 2 cellules, prouvant l'importance, dans les contacts intercellulaires entre blasto-

mères, de la forme estérifiée du ganglioside acétylé Gp3 ou de molécules qui seraient des substrats éventuels de cette enzyme. Dans un deuxième modèle, le ciblage de l'expression du transgène conféré par le promoteur du gène phényléthanolamine-N-méthyltransférase permet d'obtenir des animaux transgéniques dont les seules anomalies (désorganisation de l'architecture tissulaire) se situaient dans les organes où l'estérase virale est active, à savoir la rétine et la surrénale. Cette approche peut être généralisée à l'étude du rôle d'une forme moléculaire membranaire modifiable par une activité enzymatique elle-même membranaire. Dans le cas décrit, la possibilité de cibler l'expression de l'enzyme dans un tissu particulier et à un stade donné du développement permet d'étendre le nombre d'informations que l'on pourrait obtenir par recombinaison homologue inhibant l'activité de l'un des gènes participant à la synthèse des oligosaccharides.

[1. Varki A, *et al.* *Cell* 1991 ; 65 : 65-74.]

■■■■ **Hépatocarcinogénèse chez les souris exprimant un transgène HBx.** Le gène *HBx* du virus de l'hépatite B (VHB) se comporte comme un transactivateur de gènes viraux, et donc possiblement de gènes cellulaires. Il a, ainsi, été présomptivement impliqué dans la survenue d'hépatocarcinomes chez des sujets chroniquement infectés par le VHB. Ce mécanisme n'est cependant pas le seul pouvant expliquer le pouvoir carcinogène de ce virus [1] (*m/s* n° 3, vol 6, p. 306). L'équipe de G. Jay (Rockville, MD, USA) vient maintenant de démontrer que l'expression, chez des souris transgéniques, de ce gène *HBx* sous le contrôle de ses propres séquences de régulation entraînait presque constamment chez les mâles (90 %) et fréquemment chez les femelles (60 %) un hépatocarcinome se développant à partir du dixième mois. Ce cancer était précédé de lésions histo-

logiques passant par différentes phases d'altérations hépatocytaires multifocales au quatrième mois, suivies de l'apparition d'adénomes bénins, puis de carcinomes malins [2]. Le mode d'action du produit du gène *HBx* n'est pas connu ; il pourrait être indirect, *via* des phénomènes de phosphorylation de facteurs transcriptionnels [3]\*. Quel que soit ce mécanisme, les résultats publiés par l'équipe de G. Jay semblent confirmer le rôle oncogénique d'*HBx*. Ce rôle n'avait pu être démontré dans des études antérieures de souris transgéniques pour le génome viral entier, ou bien pour le gène *HBx* sous le contrôle des séquences régulatrices du gène de l' $\alpha 1$  anti-trypsine. Dans le premier cas, les transcrits *HBx* sont à peine détectables alors que leur abondance décline fortement après la quatrième semaine dans le second. Au contraire, l'utilisation des propres séquences régulatrices *HBx* entraîne une expression stable de ce gène dans le foie, mais aussi dans le rein et les testicules. Contrastant avec cette absence de spécificité stricte de l'expression, le pouvoir oncogénique est bien restreint au foie.

[1. Tiollais P, *et al.* *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 96-7.]

[2. Kim C L, *et al.* *Nature* 1991 ; 351 : 317-20.]

[3. Wu J Y, *et al.* *Cell* 1990 ; 63 : 687-95.]

[4. Maguire, *et al.* *Science* 1991 ; 252 : 842-4.]

■■■■ **La protéine de liaison du FK 506 n'est pas l'inhibiteur protéique 2 de la protéine kinase C.** Contrairement à ce qu'affirmait récemment M.G. Goebel et dont *m/s* s'est fait l'écho (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 631), il n'y a pas de similarité notable entre la pepdityl-probyl-isomérase liant l'immunosuppresseur FK 506 et la protéine kinase C (*cell* 1991 ; 66 : 423).

\* Un très récent travail suggère que *HBx* pourrait modifier la spécificité d'un facteur de transcription. CREB (*cAMP response element binding protein*), auquel il se complexerait [4].