

## Hépatite B et hépatocarcinome

Les nouvelles  
de ce numéro  
ont été préparées par  
Jean-Claude Dreyfus  
Hélène Gilgenkrantz\*  
Axel Kahn  
Marc Peschanski

\* INSERM U.129, CHU Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris, France.

1. Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, Tiollais P. Hepatitis B virus integration in a sequence homologous to *v-erb-A* and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1986 ; 322 : 70-2.
2. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integrates within a cyclin A gene in a human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990 ; 343 : 555-74.
3. Dorée M. Le complexe CDC 2 cycline : un facteur universel pour l'entrée en mitose. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 8-9.
4. Hsu TY, Moroy T, Etiemble J, et al. Activation of *c-myc* by woodchuck hepatitis virus insertion in hepatocellular carcinoma. *Cell* 1988 ; 55 : 627-35.
5. Twu JS, Rubison WS. Hepatitis B Virus X gene can transactivate heterologous viral sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2046-50.
6. Chisari SV, Klopchin K, Moriy MAT, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989 ; 59 : 11145-56.
7. Kekule AS, Lauer U, Meyer M, Caselmann WH, Ofschneider PH, Koshy R. The *préS2/S* region of integrated hepatitis B virus DNA encodes a transcriptional transactivator. *Nature* 1990 ; 343 : 457-61.
8. Pourcel C. Des souris transgéniques pour le génome du virus de l'hépatite B. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 626-36.

Comme cela a été récemment discuté par Pierre Tiollais *et al.* (*m/s*, n° 2, vol. 6, p. 96), les mécanismes par lesquels les hépadnavirus peuvent entraîner le développement d'hépatocarcinomes sont multiples. La mutagenèse insertionnelle, tendant à activer un oncogène cellulaire à proximité du site d'intégration du génome viral, a été mise en cause dans plusieurs exemples, chez l'homme et l'animal : intégration du génome du virus de l'hépatite B au niveau de gènes codant pour un récepteur de l'acide rétinoïque [1] et pour la cycline A [2], une protéine très probablement impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire [3] ; chez la marmotte, intégration très fréquente du génome viral à proximité des gènes N et *c-myc* [4]. Le rôle de transactivateur de la protéine X, potentiellement capable d'activer l'expression d'oncogènes cellulaires, a également été évoqué [5]. Enfin, Chisari *et al.* (Scripps Clinic, La Jolla, CA, USA) ont montré que l'hyperexpression de la grande protéine d'enveloppe du virus de l'hépatite B chez des souris transgéniques exprimant le gène *préS1/préS2/S* sous le contrôle du promoteur et du enhancer du gène d'albumine provoquait une accumulation de la protéine dans les cellules, une nécrose suivie de régénération et, inéluctablement après le douzième mois, le développement d'hépatome [6]. Dans ce dernier cas, le seul mécanisme qui semble pouvoir être invoqué pour expliquer l'évolution vers l'hépatocarcinome est l'enchaînement cytolysé hépatique → régénération → cancer, bien souvent évoqué au cours de l'hépatocarcinogenèse chez l'homme. Ces mécanismes pourraient être en cause dans les cancers secondaires à l'intoxication éthylique, à l'hémochromatose idiopathique, ou à des maladies congénitales comme le déficit en  $\alpha$ -1 antitrypsine et la tyrosinémie. Les similitudes avec le déficit en  $\alpha$ -1 antitrypsine sont très grandes, puisque dans les deux cas l'épine irritative responsable de l'agression hépatocyttaire est une surcharge en une protéine insuffisamment sécrétée. Très récemment, une équipe du Max Planck Institut (Martinsried, RFA) vient de décrire un autre mécanisme qui pourrait être impliqué dans des carcinomes posthépatitiques chez l'homme [7]. Dans certains cas, le génome du virus B intégré est grossièrement réarrangé, si bien qu'il ne persiste qu'un fragment de la région *préS2/S* qui puisse être exprimé. Dans la lignée d'hépatome humain huH-4, seuls les gènes X et *préS2/S* peuvent être transcrits. Le gène *préS* est réarrangé, donnant naissance à un ARN initié au niveau du promoteur *préS2* [8], tronqué en 3' et prolongé par une séquence cellulaire. Ce messager hybride est traduit en une protéine comportant 78 acides aminés de la protéine *préS2/S* et 23 acides aminés dérivés de séquences non virales. Un plasmide contenant cette région *préS2/S* réarrangée et dirigeant l'expression de la protéine hybride tronquée est capable de transactiver deux promoteurs testés, celui du virus SV40 comportant le *enhancer*, ainsi que celui du gène *c-myc*. Il semble par conséquent qu'il existe au niveau du génome de l'hépatite B au minimum deux séquences pouvant coder pour des protéines potentiellement transactivatrices, éventuellement impliquées dans le pouvoir cancérogène du virus : le gène X, et un fragment protéique tronqué dérivé de la partie N-terminale de la protéine *préS2/S*. Ce serait la délétion de la partie 3' du gène S qui serait responsable de la transformation de la moyenne protéine d'enveloppe *préS2/S* en un transactivateur.

A.K.

*m/s* n° 3 vol. 6, mars 90