

■■■ **Déficit complet en interleukine 2 par recombinaison homologue chez la souris.** L'interleukine 2 est le facteur de croissance des lymphocytes T. Le processus d'activation de ces cellules comporte une stimulation de la transcription des gènes d'IL 2 et de son récepteur aboutissant à une induction autocrine de la prolifération cellulaire. Ce processus est indispensable à la réponse à un antigène, qu'il s'agisse d'une réponse cellulaire ou humorale. La différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'anticorps nécessite en effet la fonction auxiliaire de lymphocytes T (cellules *helper*) qui doivent subir un processus d'activation normal. De rarissimes malades atteints de syndrome de déficit immunitaire combiné avec absence d'expression du gène de l'IL2 ont été décrits [1, 2]. Ces patients n'ont pas de syndrome malformatif, mais un déficit immunitaire sévère avec infections répétées. Des souris homozygotes pour une mutagenèse insertionnelle du gène de l'IL2 provoquée par recombinaison homologue ont récemment été obtenues par une équipe allemande de Würzburg [3]. Là encore, le développement des animaux est normal, notamment le développement des organes lymphoïdes. En revanche, les cellules T n'ont aucune fonction auxiliaire permettant une réponse anticorps des lymphocytes B. Il existe, de plus, un important déficit en immunoglobulines G. La susceptibilité des souris déficientes en IL2 à divers agents infectieux n'a pas encore été étudiée. Joint à l'étude des malades, ces travaux prouvent que l'IL2 n'est pas indispensable au développement des organes lymphoïdes, mais est, en revanche, complètement nécessaire au développement d'une réponse immune normale et à la différenciation terminale normale des lymphocytes B.

- [1. Weinberg K, Parkman R. *New Engl J Med* 1990 ; 322 : 1718-23.]  
 [2. Pahwa R, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5069-73.]  
 [3. Schorle H, et al. *Nature* 1991 ; 352 : 621-4.]

■■■ **Mutation inactivatrice du gène *c-abl* par recombinaison homologue chez la souris.** Le gène *abelson* (*c-abl*) est l'équivalent de l'oncogène viral *v-abl*. L'infection de souris par le virus de la leucémie murine d'Abelson provoque un blocage de la différenciation des cellules précurseurs des lymphocytes B et leur prolifération. Dans la leucémie myéloïde chronique, le remaniement chromosomique 9 ; 22 provoque un remaniement du gène *abelson* aboutissant à la synthèse d'une protéine hybride Bcr-Abl. Au cours de l'embryogénèse, le gène *c-abl* est très largement exprimé dans une grande diversité de tissus. Deux équipes viennent d'obtenir des souris homozygotes pour une mutation inactivatrice du gène *c-abl*. Dans un cas, l'extrémité carboxyterminale de la protéine Abl est délétée, mais persiste une protéine tronquée ayant une activité tyrosine kinase (Schwartzberg et al., New-York, NY, et Nutley, NJ, USA) [1]. Dans l'autre cas, la mutation insertionnelle se fait dans un exon situé au début du gène et aboutit à une vraie mutation nulle (Typulewicz et al, Cambridge et Boston, MA, USA) [2]. Les phénotypes sont, cependant, très proches : dans les deux cas, une mortalité pré et périnatale importante est constatée. Les nouveau-nés sont atrophiques, cette atrophie persistant tout au long des quelques semaines que dure la vie de ces animaux. Il existe une lymphopénie, une atrophie thymique et splénique avec déficit immunitaire. L'hématopoïèse hépatique semble normale mais la rate et la moëlle osseuse ont une déplétion très importante en précurseurs des lymphocytes B. Cette déplétion B lymphocytaire contraste avec un nombre sensiblement normal de lymphocytes B mûrs circulants et une concentration subnormale d'immunoglobulines sériques. Il se pourrait que le déficit en cellules pré-lymphocytaires B fût compensé par la très longue durée de vie de certains lymphocytes B qui pourraient, cependant, ne synthétiser qu'une petite partie des anticorps du répertoire d'une souris normale. La

greffe de moëlle provenant d'une souris mutée homozygote à un receveur sain irradié provoque, après reconstitution hématopoïétique, une lymphopénie avec déplétion de précurseurs B lymphocytaires comparable à celle observée chez la souris mutante donneuse. Cette expérience démontre que le déficit est ici autonome, résidant dans la possibilité de différenciation de cellules lymphocytaires, notamment de la lignée B. Il est probable que le blocage de la lymphopoïèse se fait immédiatement en amont des cellules qui sont stimulées à proliférer et dont la différenciation est bloquée chez les souris infectées par le virus de la leucémie murine d'Abelson. Ces résultats indiquent que l'extrémité carboxyterminale de la protéine Abl est tout à fait essentielle à son activité puisque le phénotype engendré par une mutation nulle est sensiblement le même que celui observé chez des animaux produisant une protéine tronquée ayant conservé son activité de tyrosine kinase mais dépourvue de cette extrémité carboxyterminale. Par ailleurs, la relative modicité du phénotype contraste avec l'ubiquité de l'expression du gène *c-abl* au cours du développement précoce. Cela est un exemple de plus de la probable redondance fonctionnelle entre plusieurs gènes (*m/s*, n° 5, vol. 7, p. 509 ; n° 3, vol. 7, p. 290 ; n° 6, vol. 7, p. 618). La compensation partielle du déficit en protéine c-Abl par d'autres protéines pourrait être variable suivant les individus, expliquant la variabilité du phénotype. Un bon candidat potentiel pour assurer une vicariance partielle vis-à-vis d'Abl est le produit du gène *arg*, un gène de mammifère présentant de nombreuses analogies avec *c-abl* [3]. La création de mutants de ce gène *arg* et leur croisement avec des mutants *abl(-)* devraient permettre de vérifier cette hypothèse.

- [1. Schwartzberg PL, et al. *Cell* 1991 ; 65 : 1165-75.]  
 [2. Typulewicz VLJ, et al. *Cell* 1991 ; 65 : 1153-63.]  
 [3. Kruh GD, et al. *Science* 1986 ; 234 : 1545-8.]

■■■ Des gènes de l'épilepsie chez la souris. Le problème de la génétique des épilepsies chez l'homme est toujours obscur en raison de la variété des causes possibles. Une équipe de Boston, MA, USA, a choisi de s'adresser à la souche de souris El (épilepsie), connue depuis 1954 ; chez ces animaux les crises surviennent à l'âge de 80 à 100 jours et peuvent être provoquées plus tôt par stimulation vestibulaire. Elles peuvent être considérées comme un modèle pour l'épilepsie temporale humaine.

La méthode utilisée pour suivre la ségrégation des « gènes de l'épilepsie » a été le croisement des souris El avec les souches ABP et D2, peu susceptibles à l'épilepsie, les descendants étant soumis à des stimulations vestibulaires à l'âge de 30 jours. Des rétrocroisements ont été ensuite faits avec les souches d'origine. On obtient ainsi une distribution presque continue de la susceptibilité, suggérant la présence de plusieurs facteurs génétiques. Toutefois, le caractère épilepsie s'avère partiellement dominant car tous les F1 sont susceptibles, bien que moins que le parent El. Pour aller plus loin, les auteurs [1] se sont adressés à une méthode dite « multilocus », employant, outre des marqueurs classiques, toute une série de marqueurs sous forme de provirus de MuLV (*murine leukemia virus*), virus endogènes très fréquente chez les souris. Beaucoup d'entre eux ont été cartographiés. En cherchant une association entre les marqueurs et la susceptibilité aux crises, on a pu identifier deux zones du génome qui paraissent porter cette association : la plus probante se situe dans la région distale du chromosome 9, l'autre sur le chromosome 2. Il semble cependant que ces deux *loci* ne suffisent pas à rendre compte de la totalité des causes de susceptibilité, et que d'autres gènes doivent y contribuer. On peut se demander si ces résultats peuvent trouver une application chez l'homme. *m/s* a rapporté deux exemples d'épilepsies génétiques dont le

*locus* a pu être précisé, l'un sur le bras long du 20 dans les convulsions bénignes familiales néonatales (*m/s* n° 5, vol. 5, p. 349), l'autre sur le bras long du 21 dans une épilepsie myoclonique progressive (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 633). Mais le mystère reste entier pour l'immense majorité des cas. Rise *et al.* insistent sur le fait que la région du 9 qu'ils incriminent est synténique du chromosome 3 humain. Cela pourrait fournir une base pour une recherche systématique chez l'homme.

[1. Rise ML, *et al.* *Science* 1991 ; 252 : 669-13].

■■■ Un vaccin vivant contre le choléra. Le choléra est une maladie endémique en Asie et s'est répandue de manière épidémique à travers l'Afrique et l'Amérique latine au cours de cette dernière année. Au moins 300 000 personnes ont été atteintes, 6 000 d'entre elles en sont mortes. Le vaccin utilisé à l'heure actuelle est de faible efficacité puisqu'il ne protège qu'environ la moitié des sujets vaccinés, pendant une brève période. Il s'agit d'un vaccin tué, ce qui pourrait expliquer sa faible efficacité. En effet, une bonne réaction immunitaire anti-cholérique semble nécessiter le changement des antigènes d'enveloppe qui survient lorsque la bactérie passe de l'eau contaminée à l'intestin. La pathogénicité de *Vibrio cholerae* est avant tout due à sa toxine cholérique qui catalyse l'ADP-ribosylation de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine  $G_s$ , ce qui aboutit au niveau de l'intestin à une stimulation incontrôlée de l'adénylate cyclase entraînant une déperdition hydro-électrolytique considérable. La toxine cholérique est constituée de deux sous-unités, A et B. La délétion par génie génétique de la sous-unité A d'une souche très virulente n'atténue pas complètement sa pathogénicité. Le groupe de M. Levine, de Baltimore (MD, USA) [1] a cependant démontré qu'une telle ablation du gène codant pour la sous-unité A

dans une souche initialement moins virulente permettait d'obtenir une souche vaccinale très sûre. Un marqueur de sélection conférant une résistance à des milieux riches en mercure a également été ajoutée afin de pouvoir reconnaître ces bactéries vaccinales génétiquement recombinaées. Des premiers essais cliniques pratiqués au Chili et en Indonésie semblent confirmer la grande efficacité et l'innocuité de ce vaccin.

[1. Brown P. *New Scientist* 1991 ; 131 : 10.]

■■■ Récepteur du FGF à haute affinité et infection par les virus herpès : des contestations. Yves Courtois rapportait et commentait récemment dans *médecine/sciences* les résultats indiquant que les récepteurs du FGF, de faible et de forte affinité, pouvaient intervenir en tant que récepteurs des virus herpétiques, permettant, par conséquent, leur pénétration dans les cellules [1]. M.-T. Shieh et P. G. Spear (Chicago, IL, USA) contestent ces résultats en montrant que des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) sont également infectables par le virus *Herpes simplex*, qu'elles soient ou qu'elles ne soient pas transfectées avec un vecteur d'expression commandant la synthèse d'un récepteur FGF basique de haute affinité [2]. R. J. Kanner *et al.* [3], auteurs des papiers indiquant le rôle du récepteur FGF dans l'infection par le virus *Herpes simplex*, indiquent dans une réponse à ces résultats de Shieh et Spear que, en effet, les cellules CHO sont spontanément infectables par le virus herpès ; certaines données, à confirmer, leur suggèrent cependant qu'une interaction pourrait, néanmoins, exister entre ce récepteur et le virus. A suivre...

[1. Courtois Y. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 674-9.]

[2. Shieh M-T, Spear PG. *Science* 1991 ; 253 : 208-9.]

[3. Kanner RJ, *et al.* *Science* 1991 ; 253 : 209-10.]