

■■■ Un modèle murin de poliomyélite obtenu par transgénèse. Le virus de la poliomyélite présente, comme de nombreux virus, une stricte spécificité d'hôte et de type cellulaire que l'on peut en partie expliquer par l'existence chez les primates, et en particulier chez l'homme, d'un récepteur spécifique trouvé à la surface de certaines cellules. Le rôle déterminant de ce récepteur viral dans la spécificité d'hôte vient d'être prouvé par micro-injection dans l'embryon de souris du gène humain, récemment cloné, qui dirige la synthèse de ce nouveau membre de la famille des immunoglobulines. Les souris transgéniques obtenues synthétisent le récepteur viral dans de nombreux tissus y compris le cerveau et deviennent susceptibles à l'infection par le virus. Lorsque ce dernier est inoculé dans le cerveau, injecté par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, une paralysie incluant un ou plusieurs membres, et ayant tous les signes typiques de la poliomyélite, se développe alors qu'aucune symptomatologie n'est observée chez des souris non transgéniques qui ne diffèrent des premières que par l'absence du gène codant pour le récepteur viral. En outre, l'infection à l'aide de virus mutés dont la neurovirulence est atténuée chez l'homme ne provoque aucune symptomatologie, prouvant la valeur de ces modèles murins pour analyser les mécanismes d'atténuation, identifier de nouveaux virus atténués et tester les vaccins antipoliomyélite. Pour la première fois démontré chez l'animal, le rôle déterminant que peut jouer un récepteur viral dans la spécificité d'hôte est-il une propriété générale ? Tout laisse craindre que non. Craindre, car en cette propriété résidait l'espoir de pouvoir créer des modèles murins susceptibles d'être infectés par le HIV. Il semble bien, malheureusement, que la simple addition au génome murin du gène *CD4* codant pour l'un des récepteurs du HIV ne conduise pas à des résultats aussi

spectaculaires que ceux obtenus avec le gène du récepteur du virus polio. Dans ce dernier cas, il faut d'ailleurs noter que certaines cellules humaines ou murines, dans le cas des souris transgéniques ci-dessus décrites, expriment le récepteur sans pour autant permettre la réplication du virus. Cela suggère que des modifications du récepteur ou des facteurs cellulaires additionnels peuvent être nécessaires pour qu'une cellule exprimant un récepteur autorise la réplication du virus correspondant. Certains de ces éléments pourraient, comme le récepteur, être spécifiques de certaines cellules humaines et devraient alors, comme lui, être « ajoutés » au génome murin pour obtenir un animal réellement infectable.

[Ren R, Costantini F, Gorgacz EJ, Lee JJ, Racaniello. *Cell* 1990 ; 63 : 353-62.]

■■■ Régulation négative de l'oncogène *c-fos* par le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome. La protéine p105^{Rb}, produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, forme des complexes avec les produits de certains oncogènes nucléaires viraux tels E1A d'adénovirus, l'antigène grand T de SV 40 et E7 du virus du papillome (*m/s n° 8, vol. 4, p. 520 et n° 4, vol. 5, p. 259*), ce qui pourrait constituer l'un de ses modes d'action s'il existe des équivalents cellulaires de ces oncogènes. Ce n'est là, cependant, qu'une piste, ou, au moins, que l'un des mécanismes de l'action antiproliférative de cette protéine. Une équipe du MIT (Cambridge, MA, USA) a, en effet, montré que le gène *Rb* agissait aussi sur l'expression du gène *c-fos*, un oncogène très précocement mis en jeu dans nombre de phénomènes d'activation cellulaire [1].

Plus précisément, une région du promoteur de *c-fos*, située entre 102 et 72 pb en amont du site de début de la transcription, confère la réponse

négative à p105^{Rb}. Des gènes tests placés sous le contrôle de ce RCE (*Rb control region*) sont transcriptionnellement inhibés par l'expression du gène *Rb*. L'effet doit être indirect car nulle fixation de p105^{Rb} à l'élément RCE n'a pu, pour l'instant, être prouvée. Il n'est d'ailleurs pas sûr du tout que p105^{Rb} soit par elle-même une protéine ayant de l'affinité pour des séquences spécifiques d'ADN. Plus récemment, une séquence assez proche du RCE de *c-fos* a été trouvée dans le promoteur du gène d'interleukine 6 (IL-6) [2]. IL-6 est une cytokine qui se comporte comme un facteur de croissance de cellules hématopoïétiques, notamment des lymphocytes B. Son rôle est très fortement suggéré dans la prolifération plasmocytaire des myélomes. Si, fonctionnellement, la séquence de type RCE trouvée dans le promoteur du gène de cette cytokine se révèle être la cible d'une régulation négative par p105^{Rb}, cela élargira le champ des types cellulaires dont la prolifération pourrait être contrôlée par le gène *Rb*. Des arguments indirects semblent indiquer, par ailleurs, que le gène *Rb* pourrait être l'une des cibles du TGF- β (*transforming growth factor β*) qui se comporte comme un inhibiteur de prolifération vis-à-vis de la majorité des cellules (*m/s n° 8, vol. 2, p. 467*) [3]. Dans ce cas, TGF- β , ou d'autres substances extracellulaires de même type, pourraient contribuer à régler l'homéostasie mitotique à distance de leurs cibles cellulaires propres en réprimant la synthèse et la sécrétion de cytokines ou d'autres facteurs de croissance actifs par voie paracrine ou endocrine. L'action de ces « facteurs d'anticroissance » sur la libération de facteurs de croissance pourrait être relayée par des antioncogènes de type *Rb*.

[1. Robbins PD, et al. *Nature* 1990 ; 346 : 668-71.]

[2. Ray K, et al. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 5736-46.]

[3. Moses HL, et al. *Cell* 1990 ; 63 : 245-7.]