

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :  
**Saïd Akli**<sup>(1)</sup>  
**Sylvie Berrard**<sup>(2)</sup>  
**Pascale Briand**  
**Catherine Caillaud**<sup>(1)</sup>  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Hélène Gilgenkrantz**<sup>(1)</sup>  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Axel Kahn**  
**Gildas Le Gal La Salle**<sup>(3)</sup>  
**Marc Peschanski**  
**Thierry Ragot**<sup>(4)</sup>  
**Jean-Jacques Robert**<sup>(2)</sup>  
**Hubert Vaudry**<sup>(5)</sup>  
**Emmanuelle Vigne**<sup>(4)</sup>  
**Nathalie Vincent**<sup>(1)</sup>

(1) ICGM, Inserm U.129, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(2) C 9923, Cnrs, 91198 Gif-sur-Yvette, France.

(3) Institut Alfred Fessard, UPR 22-12, Cnrs, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France.

(4) Institut Gustave Roussy, Cnrs URA 1301, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

(5) UA CNRS, 650, groupe de recherche en endocrinologie moléculaire, université de Rouen. Faculté des sciences, BP 118, 76134 Mont-Saint-Aignan Cedex, France

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

Le monoxyde d'azote endogène prévient les thromboses glomérulaires induites par l'endotoxine (p. 224).

L'encéphalopathie par hyponatrémie post-opératoire est plus grave chez la femme (p. 224).

Pit-1 et expression du gène codant pour le récepteur du GRF (p. 225).

Résistance à la mutagenèse chimique chez des souris transgéniques (p. 225).

Signalisation par le glucose chez la levure : une dissociation entre Ras et Cdc25 (p. 225).

Un facteur inhibiteur de la croissance cérébrale est abaissé dans la maladie d'Alzheimer (p. 228).

Adhérence focale, cytosquelette et transmission du signal (p. 228).

Effet compensateur possible de la DRP dans les myopathies par carence en dystrophine (p. 228).

Des souris transgéniques, modèles de l'emphysème (p. 229).

Récepteurs 5-HT<sub>4</sub> et stéroïdogénèse surrénalienne (p. 229).

Réarrangement de l'ADN et cancer : un modèle chez les souris transgéniques (p. 230).

Oncogène grand T de SV40 : apoptose et prolifération (p. 230).

Une action transcriptionnelle inédite de la protéine p53 : l'inhibition du complexe TATA-box (p. 230).

Deux formes moléculaires distinctes de somatostatine sont exprimées dans le cerveau des amphibiens (p. 231).

Les mutations du gène APC sont également fréquentes dans les adénocarcinomes du pancréas (p. 231).

Le gène de la dystrophine musculaire autosomique « maghrébine » est porté par le chromosome 13 (p. 231).

Administration *in vivo* d'oligonucléotides méthylphosphonates anti-cMyc à des souris transgéniques lymphomateuses (p. 233).

**Traitement par thérapie génique de maladies lysosomiales**

Les maladies lysosomiales sont caractérisées par l'absence de dégradation de composés divers, en particulier des mucopolysaccharides ou des glycolipides. La maladie de Gaucher est ainsi secondaire à un déficit en glucocérebrosidase. Il s'agit d'une affection relativement fréquente dans certaines populations, principalement les Juifs ashkénazes. Actuellement, les traitements utilisés sont la greffe de moelle et l'administration, par voie intraveineuse, de formes modifiées, stabilisées,

de l'enzyme glucocérebrosidase. Aucun de ces traitements n'est pleinement satisfaisant, du fait de leur dangerosité propre pour les greffes de moelle, de leur coût exorbitant pour les injections enzymatiques et, dans tous les cas, de leur efficacité souvent incomplète. Plusieurs tentatives ont été faites, dans le passé, d'infections de cellules souches de la moelle par des rétrovirus recombinants véhiculant un gène codant pour la glucocérebrosidase. Cependant, les résultats avaient été, jusqu'à pré-

sent, peu convaincants, l'expression du transgène étant souvent faible et limitée dans le temps. C'est dire l'intérêt des résultats de T. Ohashi *et al.*, du laboratoire de J.A. Barranger (Pittsburgh, PA, USA) [1] qui montrent, en utilisant un nouveau type de vecteur, que la glucocérebrosidase humaine codée par un transgène est synthétisée pendant plus de six mois chez des souris transplantées. Dans ce cas, l'activité est pratiquement présente dans la totalité des cellules spléniques formant

---

des colonies (CFU-S, *spleen cell colony-forming units*). L'infection est obtenue en co-cultivant les cellules médullaires sur une sous-couche de cellules transcomplémentantes, en présence de cytokines destinées à stimuler la prolifération des cellules souches médullaires, et donc à les rendre infectables par les rétrovirus : IL3, IL6 et *stem cell factor* (également appelé facteur *steel*) (*m/s* n° 10, vol. 6, p. 1016). Le vecteur utilisé est considérablement simplifié ; l'ADN complémentaire de la glucocérébrosidase est placé sous le contrôle des séquences régulatrices du LTR (*long terminal repeat*) viral, et ce vecteur ne comporte pas de gène de sélection. Cependant, les auteurs eux-mêmes ne comprennent pas bien la raison d'un tel succès.

J.A. Wolfe *et al.* (Bar Harbor, Maine, USA) [2] viennent, quant à eux, de montrer la véritable efficacité thérapeutique d'un transgène véhiculé par un rétrovirus recombinant dans un déficit murin en  $\beta$ -glucuronidase. Le déficit en  $\beta$ -glucuronidase est, chez l'homme, une forme rare de mucopolysaccharidose (le syndrome de Sly). Dans le modèle murin et dans la maladie humaine, une importante surcharge lysosomiale de glycosaminoglycans non dégradés est observée dans la rate, le foie, les reins, la cornée, le cerveau et le système squelettique. Après infec-

tion *ex vivo* de la moelle par le vecteur rétroviral, celle-ci a été greffée à des animaux irradiés, comme dans l'observation précédente. Selon les cas, le niveau de l'expression du transgène s'est révélé variable. Chez les animaux pour lesquels le niveau de  $\beta$ -glucuronidase était de l'ordre de 20 % dans les cellules médullaires, 6 % dans la rate et les ganglions, 2 % dans le thymus et le foie, une très importante régression de la surcharge a été observée dans le foie et dans la rate. En revanche, aucune correction détectable des anomalies osseuses ni des surcharges cornéennes et rénales n'a été observée, l'expression du transgène se poursuivant au 6<sup>e</sup> mois. Ces résultats sont tout à la fois plus spectaculaires que les précédents, en ce qui concerne l'effet thérapeutique, mais inférieurs quant au niveau d'expression du transgène et au pourcentage des cellules positives pour la  $\beta$ -glucuronidase. De plus, ils montrent que la greffe de moelle génétiquement modifiée par infection *ex vivo* à l'aide d'un rétrovirus pourrait n'être pas suffisante pour faire régresser les lésions de tous les organes atteints. En revanche, l'effet sur la surcharge hépatique est excellent, alors même que l'activité enzymatique n'y est que très partiellement corrigée. Peut-être cela est-il dû à l'expression élective du transgène thé-

rapeutique dans les cellules macrophagiques de Kupffer et au rôle électif de ces cellules dans la dégradation des glycosaminoglycans. A l'Institut Pasteur de Paris, l'équipe dirigée par O. Danos et J.M. Heard a obtenu des résultats également spectaculaires sur la surcharge hépatique des souris déficientes en utilisant trois techniques différentes de réimplantation de cellules génétiquement modifiées *ex vivo* : la greffe de moelle, comme Wolfe *et al.*, de myoblastes ou de fibroblastes au niveau d'organoïdes (articles soumis et *m/s*, n° 2, vol. 9, p. 204).

A.K.

---

1. Ohashi T, Boggs S, Robbins P, Bahson A, Patrene K, Wei F, Wei J, Li J, Lucht L, Fei Y, Clark S, Kimak M, He H, Mowery-Rushton P, Barranger JA. Efficient transfer and sustained high expression of the human glucocerebrosidase gene in mice and their functional macrophages following transplantation of bone marrow transduced by a retroviral vector. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 11332-6.

2. Wolfe JH, Sands MS, Barker JE, Gwynn B, Rowe LB, Vogler CA, Birkenmeier H. Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer. *Nature* 1992 ; 360 : 749-53.