

■■■ **Glomérulosclérose progressive chez des souris transgéniques portant certains gènes du VIH.** L'infection par le VIH comporte le risque d'atteinte rénale progressant vers l'insuffisance rénale terminale, notamment chez les sujets noirs et/ou toxicomanes [1]. On ignore si cette néphropathie est liée directement à la répllication du virus dans les cellules rénales ou indirectement aux effets des produits du virus sur les cellules rénales. Kopp *et al.* (Bethesda, MD, USA) ont étudié une lignée de souris transgéniques (Tg26) dont le transgène, long de 7,4 kb, comportait le génome proviral VIH à l'exception d'une séquence de 3 kb incluant les gènes *gag* et *pol*. En *Southern blot*, les auteurs ont démontré l'insertion de plusieurs copies du transgène. Les souris homozygotes sont mortes avant le 40^e jour. L'étude a porté sur les souris transgéniques hétérozygotes : celles-ci développent une protéinurie dès le 24^e jour de vie ; un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale terminale apparaissent chez 16 % d'entre elles, vers le 100^e jour. L'étude histologique des reins met en évidence une sclérose segmentaire ou globale des glomérules, une augmentation de la matrice mésangiale glomérulaire, enfin une atrophie et une dilatation microkystique des tubes rénaux - lésions observées dans la néphropathie associée au VIH chez l'homme. Les dépôts d'immunoglobulines n'apparaissent que tardivement et ne semblent pas responsables de la glomérulosclérose. L'hypertrophie mésangiale est due à l'accumulation de laminaire, d'héparane sulfate protéoglycan et de collagène de type IV (l'expression de la chaîne $\alpha 1$ de ce collagène est accrue dans le rein). L'expression des gènes viraux est mise en évidence dans le rein, pendant les premières semaines, puis s'atténue avec le temps. Seule la protéine Rev est détectée par immunofluorescence dans les glomérules sclérotiques alors que les autres protéines virales gp41, gp120, Tat et Nef ne le sont pas. Les auteurs pensent que la maladie induite chez les souris transgéniques n'est pas la conséquence d'une inactivation insertionnelle qui serait indépendante de l'expression du

transgène, comme cela avait été observé chez les animaux transgéniques créés par Weiher *et al.* [3]. Enfin, les souris Tg26 sont différentes des souris transgéniques étudiées par Leonard *et al.* [4], portant tout le génome VIH-1. Ces dernières souris n'avaient pas développé de néphropathie. Cela pourrait s'expliquer soit par l'insertion du transgène en un site qui n'est pas transcrit dans le rein, soit par la mort précoce des animaux dès le 25^e jour, avant que l'atteinte rénale ait pu s'exprimer.

[1. Nochy D, *et al. Actualités néphrologiques - Jean Hamburger*, Paris : Flammarion, 1992 257-70.

[2. Kopp JB, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1577-81.]

[3. Weiher H, *et al. Cell* 1990 ; 62 : 425-31.]

[4. Leonard JM, *et al. Science* 1988 ; 242 : 1665-70.]

■■■ **Des souris dépourvues de protéines-prions ont un développement normal.** Le rôle des protéines-prions dans la genèse et la transmission des encéphalopathies spongiformes (telles que la tremblante animale et la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme) est toujours controversé (*m/s* n° 7, vol. 7, p. 754 et n° 4, vol. 8, p. 397). Ces protéines sont normalement présentes, notamment à la surface des neurones, et on pouvait penser qu'elles y jouent un rôle important. C'est pourquoi des expériences visant à supprimer les prions de l'organisme étaient attendues avec un vif intérêt. Une équipe suisse (Bâle et Zurich) et américaine (San Francisco, CA) vient de le réaliser chez la souris. Ils ont [1] utilisé pour la recombinaison homologue et pour rompre le gène dit *Prp*, un gène de fusion qui ne contient que la partie distale du gène normal. Ce gène de fusion a été placé dans des

cellules souches embryonnaires *in vitro*, et les cellules réinsérées dans des blastocystes normaux. Parmi les souris chimeriques ainsi obtenues, plusieurs ont transmis le gène inactivé à leurs descendants. On a pu accoupler un nombre élevé de ces souris hétérozygotes. Première surprise : sur les 176 descendants, 24 % étaient homozygotes pour la mutation, donc aucune létalité. Seconde surprise, les mutants dépourvus de protéine-prion (présence d'un messenger correspondant au gène de fusion mais aucune protéine immunologiquement décelable) ont eu un développement normal, et à l'âge de sept mois ne peuvent être distingués des témoins. La présence de protéine-prion normale PrP n'est donc nécessaire ni à la vie ni au fonctionnement du système nerveux. Cette expérience, à première vue décevante, ouvre néanmoins des perspectives prometteuses [2], suivant les résultats que donnera l'inoculation à ces souris de l'agent de la tremblante. Si cette inoculation s'avère sans effets, cela prouvera que PrP est indispensable au processus infectieux (constituant de l'agent infectieux, ou facteur requis pour sa croissance). La porte serait dans ce cas ouverte à la création de souches d'animaux réfractaires aux encéphalites spongiformes ou, au moins, à la tremblante. Si l'on obtient à la fois maladie et croissance de l'agent, cela signifierait que la PrP endogène n'intervient pas ou pourrait être remplacée par une autre protéine encore non identifiée. Enfin, si l'agent se réplique, mais sans provoquer la maladie, on pourrait conclure que PrP ne serait pas un constituant essentiel de l'agent infectieux mais interviendrait dans l'expression de sa pathogénicité. Des mutants altérés, tels ceux que l'on a découverts dans certains cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob ou de Gerstmann-Straüssler, pourront également être testés par transgénèse. Il ne s'écoulera sans doute pas beaucoup de temps avant que les résultats de telles expériences ne nous parviennent.

[1. Büeler H, *et al. Nature* 1992 ; 356 : 577-82.]

[2. Chesebro B. *Nature* 1992 ; 356 : 560.]