



Figure 1. **Coloration histochimique révélant l'activité β -galactosidase nucléaire dans les hépatocytes d'un animal traité un mois auparavant.** Vingt-quatre heures après résection de 70 % de la masse hépatique, le tissu hépatique restant a été perfusé avec une suspension contenant un vecteur rétroviral amphotrope qui véhicule le gène nlslac Z.

leurs, nous cherchons à corriger le déficit métabolique du rat Gunn dont l'enzyme de conjugaison de la bilirubine (bilirubine UDPGT) est défectueuse. Un ADNc codant pour cette enzyme a été récemment isolé [8], et nous l'avons introduit dans des vecteurs rétroviraux. Les rats Gunn présentent un ictère sévère à bilirubine non conjuguée — rarement accompagné d'atteinte neurologique. Ce modèle animal est homologue à la très rare maladie de Crigler-Najjar, pour laquelle une transplantation hépatique est souvent indiquée.

La mise en œuvre de ce protocole de transfert de gène dans les hépatocytes est techniquement réalisable chez l'homme. L'approche chirurgicale a déjà été utilisée, et les hépatocytes humains en culture sont infectables par des rétrovirus (N. Ferry, résultats non publiés). Elle ne sera toutefois envisagée qu'après démonstration de son efficacité thérapeutique et de son innocuité chez le rat, ainsi que de sa faisabilité chez un gros mammifère.

N. F.
O. D.
J.-M. H.

1. Kalderon D, Roberts BL, Richardson WD, Smith AE. A short amino acid sequence able to specify nuclear location. *Cell* 1984 ; 39 : 499-509.
2. Ponder KP, Gupta S, Leland F, *et al.* Mouse hepatocytes migrate to liver parenchyma and function indefinitely after intrasplenic transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 1217-21.
3. Ferry N, Duplessis O, Houssin D, Danos O, Heard JM. Retroviral-mediated gene transfer into hepatocytes *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8377-81.
4. Adam R, Poggi L, Capron M, *et al.* A sanguineous isolated hyperthermic *in vivo* perfusion of the liver in the rat. *Eur Surg Res* 1987 ; 19 : 366-74.
5. Fabrikant JI. The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. *J Cell Biol* 1968 ; 36 : 551-65.
6. Grishaw JW. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver ; autoradiography with thymidine-H-3. *Cancer Res* 1962 ; 22 : 842-9.
7. Rabes HM, Wirshing R, Tuzcek HV, Iseler G. Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy. *Cell Tissue Kinet* 1976 ; 9 : 517-32.
8. Sato H, Koizumi O, Tanabe K, Kashiwamata S. Isolation and sequencing of rat liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase cDNA : possible alternate splicing of a common primary transcript. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 169 : 260-4.

■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ La CRH (*corticotropin-releasing hormone*) est aussi un médiateur de l'inflammation. La CRH a été isolée de l'hypothalamus et identifiée par ses propriétés de libérine de l'ACTH, c'est-à-dire de contrôleur central de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Cependant, les actions de la CRH ne se limitent pas à ce contrôle : cette hormone est également capable d'activer la production d'interleukine 1 et 2 (IL-1 et IL-2) par des macrophages, de coopérer avec des lectines dans la stimulation de la prolifération lymphocytaire et d'augmenter l'expression des récepteurs d'IL-2 à la surface des lymphocytes T. Des récepteurs de la CRH existent dans différentes sous-populations leucocytaires au niveau desquelles ont également été détectés de l'antigène et de l'ARN messager CRH. Tous ces résultats suggèrent que la CRH pouvait intervenir sur la réponse inflammatoire. Plusieurs équipes américaines de Bethesda (MD, USA) [1] viennent maintenant de montrer que l'injection à un rat d'un anticorps anti-CRH diminuait considérablement la réponse inflammatoire à une injection de carragénine (une substance inductrice d'une inflammation aseptique) : le volume de l'exsudat et l'afflux de cellules inflammatoires étaient réduits de 50 % à 60 %, alors que le blocage de la CRH entraîne une diminution de la réponse surrénalienne à l'inflammation, ce qui aurait pu laisser prévoir un effet inverse puisque les glucocorticoïdes sont des substances anti-inflammatoires bien caractérisées. Un anticorps anti-TNF α (*tumor necrosis factor*) a approximativement les mêmes effets que l'anti-CRH, leurs actions n'étant pas additives. Une importante quantité de CRH immunoréactive est détectée dans le tissu enflammé, sans augmentation parallèle de l'hormone circulante. La CRH semble donc être une cytokine jouant un rôle important dans la réponse inflammatoire au niveau des cellules effectrices périphériques. [1. Caralis K, *et al.* *Science* 1991 ; 254 : 421-3.]