

■■■ **Les bioréacteurs animaux s'améliorent.** Il y a longtemps que l'on parle de l'utilisation d'animaux transgéniques pour fabriquer des protéines d'intérêt thérapeutique. La méthode consiste à créer des gènes hybrides dans lesquelles les séquences codant pour la protéine d'intérêt thérapeutique sont mises sous le contrôle de régions régulatrices assurant, normalement, le contrôle de l'expression des protéines majeures du lait. De ce fait, on espère pouvoir, simplement, isoler la protéine désirée, produite en grande quantité et sécrétée dans le lait. La société *Pharmaceutical Proteins* (Edimbourg, GB) a ainsi placé une séquence génomique codant pour l' α 1-antitrypsine sous le contrôle des régions régulatrices du gène de la β -lactoglobuline et a créé cinq animaux transgéniques parmi 112 moutons et brebis nés d'œufs micro-injectés et réimplantés. Sur quatre femelles, trois produisent plus d'un gramme d' α -1 antitrypsine dans leur lait, la concentration de ces protéines atteignant 35 grammes/litre chez une femelle. Cela devrait permettre de produire par animal et par lactation, jusqu'à 12 kg de cette protéine humaine. L'une des clefs du succès a manifestement été ici d'utiliser des fragments génomiques portant des introns, et non l'ADNc de l' α -1 anti-trypsine. Pour une raison encore inconnue, la présence d'introns dans des transgènes en améliore en effet très significativement l'expression. Une équipe hollandaise, de l'université de Leiden, a récemment rapporté la naissance d'un veau transgénique portant le gène de la lactoferrine. Cette protéine a d'importantes propriétés microbicides qui pourraient jouer un rôle dans l'aptitude du lait humain à diminuer les risques d'infection intestinale chez les nouveau-nés. L'animal transgénique étant un mâle, on ne peut savoir s'il produit de la lactoferrine humaine dans son lait ! En revanche, ce mâle transgénique pourra naturellement être utilisé pour féconder artificiellement des milliers de femelles. L'expérience est remarquable par le fort taux de succès, deux animaux transgéniques sur 21 essais. Pour parvenir à cet excellent résultat, l'équipe

hollandaise a cultivé l'œuf fertilisé et injecté pendant plusieurs jours dans un milieu artificiel mimant les conditions de l'oviducte dans lequel se développe normalement l'embryon ayant son implantation. Dans ces conditions, seuls les embryons qui ont évolué dans de bonnes conditions jusqu'au stade de blastocystes sont réimplantés. Enfin, des chercheurs de la Tufts University, dans le Massachusetts (USA), en collaboration avec la société *Genzyme Corporation*, ont rapporté l'obtention de deux chèvres transgéniques à partir de 29 animaux nés d'œufs micro-injectés. Une femelle produisait de très petites quantités du produit du transgène, l'activateur tissulaire du plasminogène (3 μ g/l). Depuis, la société annonce qu'elle est parvenue à augmenter cette production à 2 à 3 g/litre, ce qui est extrêmement intéressant et parfaitement compétitif avec les méthodes de biotechnologie classique utilisées pour produire cette protéine à partir de micro-organismes génétiquement recombinés. Les leçons qu'il faut tirer de cet inventaire fait dans le numéro du 19 octobre 1991 du *New Scientist* [1] sont que la transgène d'autres animaux que les souris atteint maintenant un taux très appréciable de succès et que les premiers résultats confirment que les « bioréacteurs animaux » ainsi produits devraient avoir des performances considérablement supérieures et plus économiques que celles des bioréacteurs de plusieurs tonnes utilisés à l'heure actuelle pour produire des protéines recombinantes à partir de cellules animales ou de micro-organismes (levures ou bactéries) recombinés. [1. Coghlan A. *New Scientist* 1991 ; 132 : 22.]

■■■ **Persistance du virus HIV-1 sous une forme extra-chromosomique dans les lymphocytes T non activés.** L'activation du virus HIV-1 dans des lymphocytes T activés a surtout été analysée au niveau transcriptionnel. C'est ainsi que tous les

inducteurs du facteur transcriptionnel NF κ B sont susceptibles d'augmenter la transcription du génome proviral, aboutissant notamment à la production du transactivateur Tat qui entraîne une boucle d'autorégulation positive (*m/s* n° 1, vol. 7, p. 67 et n° 10, vol. 5, p. 779). L'intégration du génome proviral dans l'ADN chromosomique nécessite que la cellule se divise, et, par conséquent, que les lymphocytes T CD4⁺ soient activés. De fait, une équipe anglo-américaine de Londres et Omaha (NE, USA) vient de montrer qu'il existait au niveau de cellules T quiescentes un large réservoir d'ADN proviral extra-chromosomique ne s'intégrant qu'à l'occasion de la division des lymphocytes infectés stimulés par d'autres facteurs — stimulation antigénique ou surinfection virale, par exemple. Il existe donc deux phénomènes reliant l'expression du génome viral à l'activation lymphocytaire : tout d'abord l'intégration de l'ADN proviral, puis la stimulation de sa transcription [1].

[1. Bukrinsky MLI, et al. *Science* 1991 ; 254 : 423-7.]

AVIS AUX AUTEURS DE TRAVAUX IMPORTANTS

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :
médecine/sciences, 6, rue Blanche,
92120 Montrouge, France.
Tél. : (1) 47.35.85.52
Fax : 46.57.10.09