

## Médecine expérimentale

M. Jean DAUSSET, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

Le cours a porté cette année sur les gènes du système majeur d'histocompatibilité de l'homme (HLA). Après avoir, depuis près de 30 ans, étudié les produits de ces gènes, glycoprotéines se trouvant à la surface des cellules, les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'aborder directement l'étude des gènes correspondants. Les bases théoriques et pratiques de cette nouvelle technologie ont d'abord été rappelées. Rien n'aurait pu être fait sans l'isolement préalable d'un des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le premier gène isolé a été un gène de classe I (dont on sait que le produit est présent sur la quasi totalité des cellules de l'organisme). Les techniques d'isolement et de caractérisation d'un gène, lorsque l'on ne connaît que son produit, sont particulièrement ardues. Mais ce succès a ouvert tout un nouveau champ d'études et permis la connaissance de l'organisation de l'ensemble du CMH.

A l'heure actuelle, on compte de 20 à 30 gènes appartenant à cette famille, codant pour une chaîne lourde de 49 000 daltons qui s'associe à la membrane avec la beta-2-microglobuline. Trois de ces gènes HLA-A,B et C codent pour les classiques antigènes de transplantation. Selon les haplotypes on observe un nombre variable de gènes et de pseudogènes de ce type. Le reste des gènes de classe I correspond à des produits mal connus chez l'homme, vraisemblablement analogues aux produits Qa et T1 de la souris, présents à la surface de certaines variétés de cellules différenciées. A ce propos un travail effectué au laboratoire de la Chaire a été détaillé. A l'aide d'une sonde radiomarquée, c'est-à-dire d'un fragment d'ADN provenant de la région voisine du gène HLA-A11, il a été possible d'isoler et de caractériser un gène de classe I, différant des autres gènes classiques de cette classe. Ce gène a été transfecté dans une cellule de souris, il s'y est exprimé, a été reconnu par des anticorps capables de déceler des molécules humaines analogues aux molécules Qa de la souris. C'est la première démonstration de gène Qa-like chez l'homme.

Les gènes de classe II qui codent pour les molécules présentes seulement à la surface des cellules immuno-compétentes sont regroupés dans la région D centromérique du complexe HLA. Ils sont divisés en trois sous-familles, HLA-DP, DQ et DR. Les deux chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des molécules de classe II sont codées par des gènes voisins portés par le CMH. Il existe au moins deux gènes DP $\alpha$ , deux gènes DQ $\alpha$  et un seul gène DR $\alpha$ , deux gènes DP $\beta$ , deux gènes DQ $\beta$  et le plus souvent trois gènes DR $\beta$ . Le nombre de gènes DR $\beta$  exprimés peut varier d'un individu à l'autre. On décrit encore un autre gène (DZ peut-être identique à DO) dont on ne sait s'il est accompagné du gène  $\beta$ . L'ordre et le nombre exact de gènes de classe II n'est pas encore totalement établi.

Chaque gène HLA, comme la plupart des gènes eucaryotes, est composé de parties codantes, les exons et de parties non codantes les introns. Ainsi les gènes de classe I comportent 8 exons. Trois d'entre eux correspondent exactement aux trois domaines externes de la molécule HLA de classe I. Les gènes de classe II comportent 5 exons. Dans chacune des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de classe II les deuxième et le troisième exons codent pour les deux domaines externes de la molécule. Les gènes les plus variables sont DQ $\alpha$ , DQ $\beta$ , DR $\beta$ . Le polymorphisme de DP $\alpha$ 1, DP $\beta$ 1, de DX $\alpha$  et DX $\beta$  est limité. Celui de DR $\alpha$  est apparemment nul.

Une partie importante du cours a été consacrée à la recherche faite au laboratoire de nouveaux marqueurs polymorphes de l'ADN et de leur corrélation d'une part avec les marqueurs sérologiques classiques et d'autre part avec les maladies associées à HLA. Les nouveaux marqueurs sont des fragments d'ADN coupés au niveau de sites spécifiques par des enzymes dits de restriction. On obtient ainsi des fragments de longueur variable. Ceux qui correspondent au gène étudié sont visualisés par une « sonde » qui n'est autre que le gène ou une portion de ce gène rendu radioactif. Par cette technique, l'étude systématique de 88 haplotypes provenant de familles normales, faite à l'aide de 6 enzymes et de 4 sondes de classe I et II (DQ $\alpha$ , DQ $\beta$ , DR $\alpha$  et DR $\beta$ ) a été poursuivie. De multiples nouveaux marqueurs polymorphes (150 environ dans chacune des classes) ont été définis et leur corrélation avec les épitopes sérologiques établie (permettant ainsi le groupage HLA par l'étude de l'ADN lorsque la sérologie est impraticable).

Par ailleurs, par comparaison avec ce matériel normal, des patients atteints de maladies associées à HLA ont été étudiés (diabète insulino-dépendant, sclérose en plaques, narcolepsie, rhumatisme articulaire, sarcome de Kaposi). Des corrélations ont été trouvées qui permettent de raffiner, grâce à ces nouveaux marqueurs, le risque encouru par les porteurs de groupe HLA classique déjà connu pour être associé à la maladie. Jusqu'à présent aucun fragment d'ADN réellement spécifique d'une maladie n'a été rencontré.

Enfin, la séquence des gènes HLA commence à être connue. La partie variable contrôlant le polymorphisme est habituellement située dans l'exon correspondant au domaine le plus externe. Ainsi pour les chaînes DR $\beta$  et DQ $\beta$  toutes deux polymorphes, il existe dans cet exon trois séquences hypervariables.

Grâce à la synthèse d'oligonucléotides présentant la séquence de ces régions hypervariables, il a été possible de définir des variations spécifiques de certains antigènes DR.

Cette observation inaugure une nouvelle ère du groupage DR et DQ par l'étude de l'ADN d'un individu à l'aide de ces sondes oligonucléotidiques spécifiques. L'automatisation de ces groupages est envisageable et pourrait permettre des études épidémiologiques.

Ainsi, la susceptibilité au diabète insulino dépendant, maladie grave, relativement fréquente (un nouveau-né sur 2 à 4 000, selon les régions) pourrait être dépistée dès la naissance. On sait que cette affection atteint préférentiellement les individus DR3 ou DR4 ou mieux à la fois DR3 et DR4. Aussi une médecine prédictive, puis préventive pourrait-elle être mise en place sur une large échelle. Cette perspective est d'autant plus logique qu'il a été récemment montré qu'un traitement immuno-suppresseur donné, dès les premiers symptômes, entrave dans la plupart des cas l'évolution de la maladie.

Le diabète insulino dépendant serait ainsi la première maladie importante associée à HLA pour laquelle un traitement préventif pourrait être appliqué systématiquement.

J. D.

#### ACTIVITÉ DU LABORATOIRE

##### *I. - Le Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (Professeur Jean Dausset, Directeur)*

Pendant de nombreuses années la carte du génome ne pouvait être établie qu'en étudiant dans les familles la ségrégation de marqueurs, tels qu'un trait pathologique monogénique ou plus souvent un caractère héréditaire polymorphe (groupes sanguins, tissulaires ou enzymatiques).

Récemment la biologie moléculaire permet la détection d'un nouveau type de polymorphisme décelé à l'aide des enzymes de restriction. Ces enzymes coupent la longue chaîne de l'ADN chaque fois qu'ils rencontrent une certaine séquence de nucléotides. On obtient donc des fragments de longueurs différentes. Certains sont de longueur identique chez tous les individus testés, d'autres au contraire ont des longueurs variables selon les individus.

L'intérêt de ces nouveaux marqueurs est considérable pour l'établissement de la carte du génome humain et pour dépister les gènes responsables des maladies génétiques.

Déjà de nombreux sites polymorphes, déterminés par les enzymes de restriction, ont été répertoriés dans le génome humain (plus de 300). On a pu calculer que 150 marqueurs, s'ils étaient répartis de façon régulière, par exemple tous les 20 centimorgans, tout au long du génome, suffiraient pour localiser la plupart, sinon tous les gènes existants. Ceci grâce à la méthode classique de liaison (linkage) génétique. Deux caractères sont liés s'ils sont toujours hérités ensemble. Ils sont d'autant plus proches qu'ils sont plus souvent hérités de concert.

Ainsi peut-on construire une carte de liaison et de proche en proche établir l'ordre des marqueurs sur les chromosomes.

Ce travail se poursuit patiemment dans de nombreux laboratoires isolés, utilisant chaque fois des familles différentes. Mais, il est évident que l'établissement de la carte du génome humain sera grandement accéléré en conjuguant les efforts sur le *même* matériel familial.

C'est cette évidence qui a présidé à la création du Centre d'Etude du Polymorphisme humain. Celui-ci dispose d'une centaine de familles bien étudiées pour les marqueurs polymorphes classiques. Ce sont des familles françaises et des familles américaines. Quarante d'entre elles ont été sélectionnées pour former un premier noyau de référence. Elles ont, au moins, 6 enfants et 23 d'entre elles en ont 8 ou plus. Certaines comportent également les quatre grand-parents.

Afin de pouvoir disposer d'une façon pratiquement illimitée et indéfinie du précieux matériel génétique des membres de ces familles, des lignées lymphoblastoïdes ont été préparées à partir du sang périphérique. Il est alors possible d'en extraire l'ADN en quantité désirée (20 ou 30 mg d'ADN peuvent être extraits de 3 litres de culture d'une lignée). Cet ADN est alors distribué gratuitement aux laboratoires affiliés au CEPH. Il y en a 30 actuellement répartis dans le monde entier.

Chacun de ces laboratoires possède des « sondes » c'est-à-dire des fragments d'ADN humain provenant de gènes ou de portion de gène, voire de partie non-codante du génome, dont on désire préciser le polymorphisme et connaître la localisation. Ces « sondes » radioactives sont dans un premier temps testées sur l'ADN des parents des familles du CEPH afin de dépister les couples informatifs. Dans un deuxième temps, l'ADN des enfants de ces familles informatives est testé à son tour.

Les résultats des diverses équipes sont centralisés au CEPH où une analyse exhaustive par ordinateur des liaisons est alors possible entre tous les mar-

queurs déjà connus dans ces familles et ces nouveaux marqueurs. C'est ainsi que progressivement s'établit la carte du génome humain, grâce à l'accumulation, sur un *même* matériel familial, de l'ensemble des données provenant de nombreux laboratoires.

La connaissance approfondie de la carte génomique a déjà et aura, en clinique humaine, des applications importantes. En effet, certains de ces « sites de restriction » permettent de repérer, sur le fœtus ou sur un individu, la présence d'un gène responsable d'une maladie génétique monogénique. Déjà les sites de restriction liés au locus de la maladie de Huntington, à la fibrose kystique et d'autres maladies géniques ont été analysés dans les familles du CEPH. Ce faisant, on espère pouvoir détecter des marqueurs proches des gènes défectueux ou encore plus proches des gènes défectueux que ceux actuellement connus. Des familles normales du CEPH sont particulièrement avantageuses à ce propos, parce qu'elles sont extensivement étudiées pour de nombreux polymorphismes.

Ainsi le CEPH est l'initiateur d'un effort collaboratif international, visant à établir le plus rapidement possible, grâce à un matériel génétique commun et exceptionnel, une carte la plus complète possible du génome humain.

Son objectif pratique immédiat est d'aider à mettre au point des tests de diagnostic pré ou post-natal de prédiction ou de prévention des maladies monogéniques pour lesquelles un tel test n'existe pas encore. Et s'il en existe un, d'aider à en raffiner la valeur prédictive. Ultérieurement une même démarche pourrait être étendue aux maladies polygéniques, ou seulement oligogéniques dont beaucoup sont associées au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).

#### SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires ayant pour thème le polymorphisme des gènes HLA.

M. Michael STEINMETZ, de l'Institut d'Immunologie de Bâle, a présenté ses recherches sur l'organisation et l'évolution des gènes du système H-2.

M. Charles AUFFRAY, de l'Institut d'Embryologie du Collège de France, a traité des gènes de classe I de l'Homme et des Oiseaux.

M. Marc FELLOUS, Professeur à l'Institut Pasteur, a précisé le mécanisme de régulation des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité par les interférons.

M. Philippe KOURILSKY, Professeur à l'Institut Pasteur, a exposé ses connaissances sur le répertoire exprimé et la régulation des gènes H-2 de classe I.

M. Åke LERNMARK, Professeur au Hagedorn Research Laboratory du Danemark a parlé au niveau moléculaire de l'immunogénétique du diabète insulino-dépendant.

M. Bertrand JORDAN du Centre d'Immunologie de Marseille, a apporté son expérience sur la structure et la fonction des gènes HLA clonés de classe I.

M. Bernard MACH, Professeur à l'Université de Genève, a fait une synthèse sur les gènes HLA de classe II.

M. Daniel COHEN, Professeur Agrégé à l'Université Paris VII et du Centre d'Etude du Polymorphisme humain, a montré ce que l'on peut attendre de l'étude des gènes HLA associés à certaines maladies.

M<sup>mc</sup> Marie-Marthe TONGIO, du Centre de Transfusion Sanguine à Strasbourg, a présenté ses recherches sur de nouveaux marqueurs de classe I.

Enfin dans le cadre de la Chaire :

M. JENS-JORGEN HYLDIG-NIELSEN, Professeur à l'Université de Copenhague a donné une série de leçons sur l'étude des fragments de restriction de la région HLA-D chez l'Homme ;

M. WOLFGANG R. MAYR, Professeur à l'Université de Vienne, a traité de l'individualité du sang humain et des rapports entre HLA et Maladies Endocrinologiques.

#### MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le professeur J. DAUSSET a été invité à faire une conférence au cours des rencontres suivantes :

— 2<sup>e</sup> Conférence Européenne d'Histocompatibilité (Strasbourg), 6-8 mars 1985.

— « Human Gene MAPPING » (Helsinki), 5-9 août 1985.

— Congrès Européen d'Immunologie (Jérusalem), 9-11 septembre 1985.

— Mission Médicale Française au Brésil, organisée par Air France (Rio de Janeiro, Brasilia, Saõ-Paulo), 15-27 septembre 1985.

— Congrès de Rhumatologie (Rome), 28 octobre 1985.

— Réunion Nationale d'Aide aux Jeunes Diabétiques (Paris), La Sorbonne le 23 novembre 1985.

— Troisième Conférence et Workshop Latino-Américains d'Histocompatibilité (Buenos-Aires, Argentine), 4-6 décembre 1985.

— Association Médicale Argentine (Buenos-Aires, Argentine), 7 décembre 1985.

— IV<sup>e</sup> Congrès de la Société Latino-Américaine de Transplantation (Montevideo, Uruguay), 9-11 décembre 1985.

— Premier Forum d'Innovation et de Créativité (Montevideo, Uruguay), 12-13 décembre 1985.

— Réunion de l'UNESCO à Venise, 4-8 mars 1986.

— VI<sup>e</sup> Rencontre Annuelle de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque, 24-25 avril 1986, à New-York (USA).

— Institut Pasteur de Grèce à Athènes, 16 mai 1986.

— Académie Yougoslave des Sciences et des Arts (Zagreb, Yougoslavie), 19-21 mai 1986.

— Université de Gratz (Autriche), 22-23 mai 1986.

— Académie des Jeux Floraux (Toulouse), le 5 juin 1986.

— Il s'est rendu à Melbourne (Australie), le 5 novembre 1985 pour assister à l'inauguration du nouvel Institut de Recherche Médicale Walter et Eliza Hall, et a prononcé une conférence à cette occasion.

— Il a également assisté à la Réunion Solennelle de l'Académie des Sciences des USA à Washington les 28 et 29 avril 1986.

— Dans le cadre de l'enseignement de la Chaire, il a donné une leçon à Strasbourg sur « le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'Homme (HLA) au niveau des gènes » le 20 mars 1986.

#### DISTINCTIONS

Le Professeur J. DAUSSET a été reçu :

— Docteur HONORIS CAUSA de l'Université La Sapienza (Rome) le 29 octobre 1985.

— Docteur HONORIS CAUSA de l'Université de la République Orientale de l'Uruguay le 11 décembre 1985.

— Doctor HONORIS CAUSA de l'Université de Zagreb (Yougoslavie) le 21 mai 1986.

#### THÈSES

Annick HAREL-BELLAN, Doctorat ès-Sciences Universitaire, Paris VII, soutenu le 18 juin 1986 : « Ensemble de travaux portant sur le système Interleukine 2 chez la souris ou chez l'Homme et sur les cibles des cellules « natural killer »,

Agnès MARCADET, D.E.R.B.H. soutenu en octobre 1985 : « Etudes du Polymorphisme des gènes HLA au niveau de l'ADN : applications médicales »,

Dominique BEAUD'HUY-LANCELIN, Diplôme d'Ingénieur en biologie industrielle et agro-alimentaire, Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris, soutenu le 25 juin 1986 : « Le clonage de gènes HLA de classe II chez un sujet diabétique : rôle des parties codantes et des parties non codantes ».

#### STAGIAIRES ÉTRANGERS

Jayanti CHOTAI, Suède, boursier de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,

Renata ZUNEC, Yougoslavie, stagiaire du gouvernement français,

Nadine COHEN, France/Israël, boursière de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

#### PUBLICATIONS

J. DAUSSET, D. COHEN, *HLA at the gene level (Histocompatibility Testing, 1984, Ed. E.D. Albert et al, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 22-28).*

W.F. BODMER, E. ALBERT, J.G. BODMER, J. DAUSSET, F. KISSMEYER-NIELSEN, W. MAYR, R. PAYNE, J.J. VAN ROOD, Z. TRNKA, R.L. WALFORD, *Nomenclature for factors of the HLA system 1984 (Immunogenetics, 20, 593-601, 1984).*

L. BOUMSELL, J. DAUSSET, R. EVANS, J. HANSEN, B. HAYNES, J. KERSEY, W. KNAPP, A. MC MICHAËL, C. MILSTEIN, E. REINHERZ, R.E. RITTS, S.F. SCHLOSSMAN, *Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigen defined on human linkage population IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee (Bull. World Health Organisation, 62, 809-811, 1986).*

*HLA*, édité par J. DAUSSET et M. PLA (Flammarion, Paris 1985, 414 pages).

D. COHEN, O. HAGUENAUER-COHEN, J. HORS, I. DESCHAMPS, J. DAUSSET, *Génétique moléculaire du diabète juvénile (Journées de Diabétologie, Hôtel-Dieu, 1985, Flammarion, Paris 1985, pp. 157-169)*

A. BENSUSSAN, B. TOURVIELLE, C. LI-KUANG, J. DAUSSET, M. SASPORTES, *Phorbol ester induced a differential effect on the effector function of human allospecific CTL and NK clones (P.N.A.S., 82, 6645-6647, 1985).*

N. COHEN, C. BRAUTBAR, M.P. FONT, J. DAUSSET, D. COHEN, *HLA-DR2 associated DW subtypes correlate with RFLP clusters: Most DR2 IDDM patients belong to one of these clusters (Immunogenetics, 23, 84-89, 1986).*

A. MARCADET, L. GEBUHRER, H. BETUEL, J. SEIGNALET, A.C. FREIDEL, C. CONFAVREUX, M. BILLIARD, J. DAUSSET, D. COHEN, *DNA polymorphism related to HLA-DR2 in patients with narcolepsy (Immunogenetics, 22, 679-683, 1985).*

P. PAUL, V. LEPAGE, B. SAYAGH, J.J. METZGER, M. PLA, L. BOUMSELL, C. DOUAY, D. COHEN, J. COLOMBANI, J. DAUSSET, L. DEGOS, *Serological expression after sequential double transfection with purified HLA-A11 gene of mouse fibroblasts carrying human beta-2 microglobulin (Immunogenetics, 22, 1-8, 1985).*

D. COHEN, P. PAUL, I. LEGALL, A. MARCADET, M.P. FONT, O. COHEN-HAGUENAUER, B. SAYAGH, H. CANN, J.M. LALOUEL, J. DAUSSET, *DNA polymorphism of HLA Class I and Class II regions (Imm. Rev., 85, 87-105, 1985).*

C. FOURNIER, J. CHARRIERE, J. DAUSSET, *Human autologous rosette forming cells. V. Study of MHC control in erythrocyte lymphocyte interaction (Human Immun., 16, 81-90, 1986).*

M.P. FONT, L. GEBUHRER, H. BETUEL, A.C. FREIDEL, D. COHEN, J. DAUSSET, *Correlation between HLA-DR, DW, DQ and DNA-Digested fragments probes by  $\beta$  DR and  $\beta$  DQ c-DNA. Application to DR2, DR5, DRw6 and their subtypes (P.N.A.S., in press, 1986).*

I. LE GALL, A. MARCADET, M.P. FONT, Ch. AUFRAY, J. STROMINGER, J.M. LALOUEL, J. DAUSSET, D. COHEN, *Exuberant restriction fragment length polymorphism associated with the DQ $\alpha$ -chain gene and the DX $\alpha$ -chain gene (P.N.A.S., 82, 5433-5436, 1985).*

A. MARCADET, C. MASSART, G. SEMANA, R. FAUCHET, O. SABOURAUD, M. MERIENNE, J. DAUSSET, D. COHEN, *Association of class II HLA-DQ $\beta$  chain DNA restriction fragments with multiple sclerosis (Immunogenetics, 22, 93-96, 1985).*

E. MORNET, J. BOUE, M. RAUX-DEMAY, P. COUILLIN, J.F. OURY, Y. DUMEZ, J. DAUSSET, D. COHEN, A. BOUE, *First trimester prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by linkage analysis to HLA-DNA probes and by 17-hydroxyprogesterone determination (Human Genetics, accepted 1986).*

D. COHEN, J. DAUSSET, *Genetic resistance and susceptibility in insulin-dependent diabetes analysed by HLA Class I allogentypes (DNA restriction fragment polymorphism) (ICSU short Report, vol. 1, Advances in gene Technology: Human Genetic Disorders, Proc of the 16th Miami Symposium, pp. 144-145).*

II. - *Laboratoire de Médecine Expérimentale, Collège de France*  
*Unité I.N.S.E.R.M. U 112 (D<sup>r</sup> Françoise HAGUENAU, directeur)*

Les travaux de l'année 1985/1986 ont été consacrés d'abord à la poursuite de nos études sur la transformation maligne de fibroblastes, issus de différents donneurs humains, par un virus oncogène : le virus du Sarcome de Rous (RSV) qui représente le premier système expérimental humain de cancérisation *in vitro* par un retrovirus.

Le développement de ces recherches nous a amenés à étudier les modifications des antigènes d'histocompatibilité à la surface de ces cellules dont on peut contrôler la cancérisation et que l'on peut comparer à des cellules témoins idéales : le fibroblaste normal prélevé chez le même sujet.

En parallèle un travail a été mené chez le poulet, hôte naturel du RSV chez lequel les antigènes d'histocompatibilité peuvent être étudiés dans des conditions exceptionnelles puisque nous disposons de souches congéniques pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les antigènes d'histocompatibilité à la surface de cellules malignes n'avaient jamais été étudiés chez cet animal sous l'angle de leurs modifications éventuelles par rapport au cancer.

L'étude du système expérimental humain a permis de montrer en un premier temps que les fibroblastes humains transformés par le RSV produisaient du virus infectieux, que la séquence provirale complète était intégrée dans le génome des cellules transformées et, nous l'avons précisé dernièrement, dans les clones qui en sont dérivés.

Dans le cytoplasme de ces cellules une protéine d'enveloppe gp 85, ainsi que les protéines du « core » du virus pr 76, pr 60, p 27 et p 19 peuvent être détectées. On décèle aussi la protéine virale pp60 v-src en quantité comparable à celle présente chez le poulet. La protéine cellulaire pp60 c-src est également présente quoique à un taux moins élevé que chez la poule.

L'étude de la modification des antigènes d'histocompatibilité (HLA) de classe I au cours de la cancérisation, a montré sur ce modèle, que la transformation maligne entraînait une diminution importante ou la disparition de ces antigènes.

Ces résultats ont été obtenus dans des lignées cellulaires établies à partir de donneurs différents et clonés. Dans un cas le sujet était porteur d'un ostéosarcome ce qui a permis d'étudier et de comparer chez lui une lignée de fibroblastes normaux, une lignée de ces mêmes fibroblastes infectés et cancérisés par le RSV et une lignée établie à partir de sa tumeur spontanée.

L'évolution quantitative des antigènes a été effectuée par une batterie de méthodes immunologiques et biochimiques : cytofluorométrie, ELISA, PAGE-SDS, microscopie à fluorescence, microscopie électronique.

Toutes les données ont été convergentes. Elles rejoignent les observations faites chez l'homme qui montrent, dans une ample variété de cancers (cancers du sein, épithéliomas cutanés, cancers du col, neuroblastomes et choriocarcinomes) que *in vivo* aussi les antigènes de classe I sont dans la majorité des cas, diminués ou absents. L'intérêt de ces données réside tout particulièrement en la comparaison qui peut être faite avec des cellules non cancérisées provenant de mêmes donneurs. Elles ne peuvent être attribuées à l'artifice d'une cancérisation induite par un virus étranger à l'espèce humaine puisque nous établissons en un autre travail qu'une semblable diminution des antigènes d'histocompatibilité est observée aussi chez la poule où le phénomène est montré pour la première fois.

Les travaux qui ont été réalisés chez la poule ont bénéficié ces trois dernières années de la présence dans notre laboratoire du P<sup>r</sup> GILMOUR, de Londres, grâce auquel des élevages de souches congéniques ont pu être initiés et développés en France (Magneraud et Tours). En étudiant avec les mêmes méthodes que celles indiquées pour les expériences sur fibroblastes humains on observe une diminution d'environ 60 % des molécules de classe I dans les fibroblastes transformés par le RSV. Grâce aux souches pures d'animaux congéniques, il a été montré aussi que des fibroblastes normaux d'animaux différant par leur CMH pouvaient présenter des variations quantitatives dans l'expression de ces antigènes de classe I.

Le P<sup>r</sup> GILMOUR a par ailleurs poursuivi des études sur la génétique de la résistance ou de la susceptibilité vis-à-vis de l'induction des tumeurs induites par le RSV, de poulets congéniques pour le CMH en étudiant d'autres gènes non associés au CMH. Il a montré, à côté du rôle du CMH, celui très important aussi des loci Ly-4, Bu-1, et Th-1, chez des animaux homozygotes pour Ly-4 et Th-1. Les tumeurs régressent plus rapidement par rapport aux animaux hétérozygotes pour ces mêmes loci. D'autres expériences intéressantes les mêmes gènes ont montré, non plus pour un retrovirus mais pour un virus de type Herpès, des faits absolument comparables dans la maladie de Marek. Le locus Bu-1 influence aussi l'expression des antigènes Ia (B-L) de classe II ainsi qu'il est montré sur des lymphocytes de la bourse de Fabricius.

On sait à quel point les retrovirus sont importants puisqu'ils sont impliqués chez l'Homme dans plusieurs types de lymphomes et de leucémies (et dans le Sida). Le fait de disposer au laboratoire de cellules humaines transformées par un retrovirus dont le génome est intégré, condition sine qua non pour la malignisation, permet d'étudier dans les meilleures conditions expérimentales plusieurs aspects des mécanismes de la cancérisation. La diminution ou la

disparition des antigènes d'histocompatibilité de classe I observées dans ce modèle après cancérisation apporte un argument qui s'ajoute aux données déjà obtenues chez l'Homme en faveur de l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes cytolytiques ne pouvant réagir avec ces molécules pour lyser les cellules cancéreuses, ces dernières échapperaient au système d'immuno-surveillance de l'organisme.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE  
DU COLLÈGE DE FRANCE

J. GOGUSEV, G. SUSKIND, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Modification de l'expression des antigènes d'histocompatibilité (HLA) dans des fibroblastes humains transformés par le virus de la leucosarcomatose aviaire (ASV)*. (C.R. Académie des Sces, 301, 701-706, 1985).

A. GOVAERTS, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Les anomalies chromosomiques de cellules humaines transformées par le virus du sarcome de Rous* (Bulletin Acad. Natl de Médecine, 169, n° 7, 1093-1096, 1985).

L.D. BACON, T.L. FREDERICKSEN, D.G. GILMOUR, A.M. FADLY et L.B. CRITTENDEN : *Tests of Association of Lymphocyte alloantigen genotypes with resistance to viral oncogenesis in chickens .2. Rous Sarcoma and lymphoid leukosis in Progeny derived from  $6_3 \times 15_1$  and  $100 \times 6_3$  crosses* (Poultry Science, 64, 39-47, 1985).

T.L. FREDERICKSEN, D.G. GILMOUR, *Influence of genotypes at a non-MHC B lymphocyte alloantigen locus (Bu-1) on expression of Ia(B-L) antigen on chicken bursal lymphocytes* (The J. of Immunology, 134, n° 2, 754-756, 1985).

A.E. SCHAEFER, A.R. SCAFURI, T.L. FREDERICKSEN, D.G. GILMOUR, *Strong suppression by monocytes of T cell mitogenesis in chicken peripheral blood leukocytes* (The J. of Immunology, 135, n° 3, 1652, 1985).

F. HAGUENAU, *Cancer : le rôle des Virus* (La Vie Médicale, 4, 165-166, 1986).

D.G. GILMOUR, W.M. COLLINS, T.L. FREDERICKSEN, W.E. URBANN, F. WARD et N.L. DIFRONZO, *Genetic interaction between Non-MHC T and B cell alloantigens in response to Rous Sarcomas in chickens* (Immunogenetics, 23, 1-6, 1986).

A. GOVAERTS et J. PHILIPPE, *Présence d'un marqueur chromosomal caractéristique dans deux lignées fibroblastiques humaines transformées par le virus du Sarcome de Rous* (Colloque I.N.S.E.R.M. « Génétique Moléculaire et Pathologie » Angers, 17-19 janvier 1985).

G.C. RABOTTI, M. MARILLER, B. TEUTSCH, M. SEMMEL, N. PAVLOFF, *Provirus integration and expression in ASV transformed human diploid fibroblasts* (Présentation au RNA Tumour Virus Meeting, Cold Spring Harbor, U.S.A., 20-26 mai 1985).

J. GOGUSEV, G. GILMOUR, R.G. SUSKIND, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Reduced expression of MHC class I antigens in chickens and human fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus*, National Cancer Institute, First Annual Meeting on Oncogenes, Frederick (U.S.A.), 35, 10-13 juillet 1985.

D.G. GILMOUR, *MHC class I (B-F) antigens on chick embryo fibroblasts : effect of transformation by Rous Sarcoma Virus*, International Workshop on Avian Immunology (Innsbruck, septembre 1985).

A. GOVAERTS, « *Propos sur l'identité de l'Homme* » (Conférence au Collège de France le 18 décembre 1985).

C.F. RABOTTI, M.T. MORIN et B. TEUTSCH, *Rearrangement and expression of provirus in RSV transformed human fibroblast clones* (XVI<sup>e</sup> « Meeting of the European Tumour Virus Group », Dourdan, 14-19 avril 1986).

J. GOGUSEV, R.G. SUSKIND, F. HAGUENAU, B. TEUTSCH, F. MONGIAT et G.F. RABOTTI, *Modified expression of HLA antigens at the surface of human fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus* (VI<sup>e</sup> « Meeting of the European Tumour Virus Group », Dourdan, 14-19 avril 1986).

J. GOGUSEV, R.G. SUSKIND, F. HAGUENAU, B. TEUTSCH, F. MONGIAT et G.F. RABOTTI, *Modification de l'expression des antigènes HLA de classe I à la surface de fibroblastes humains transformés par le virus du RSV* (Colloque de la Société Française de Microscopie Electronique, Nantes, 9-13 juin 1986).

Dans le cadre des Journées de l'Institut de Biologie qui se sont tenues les 9 et 10 décembre 1985, les travaux suivants ont été présentés :

— Intégration et expression du provirus dans des cellules humaines cancérisées par le virus du Sarcome de Rous (RSV). G.C. RABOTTI, B. TEUTSCH, M. MARILLER, M. MORIN, N. PAVLOFF, M. SEMMEL.

— Modification des antigènes d'histocompatibilité dans des cellules humaines cancérisées par un Oncornavirus. J. GOGUSEV, G. SUSKIND, F. MONGIAT, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI.

— Diagnostic prénatal de la déficience en 21-hydroxylase par analyse de liaison, avec des sondes HLA au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. E. MORNET, P. COUILLIN, J. BOUÉ, D. COHEN, A. BOUÉ, J. DAUSSET.

— Isolement et expression d'un gène codant pour un nouvel antigène HLA de classe I., P. PAUL, M.Y. BOSCHET, B. SAYAGH, M. MASSET, G. MEDRIGNAC, R. FAUCHET, D. COHEN et J. DAUSSET.

CHERCHEURS ET PROFESSEURS ÉTRANGERS

Professeur Douglas GILMOUR, New York University Medical Center (U.S.A.),

Professeur André GOVAERTS, du Centre de Transfusion Sanguine de Bruxelles (Belgique), Professeur à la Fondation de France,

Professeur Gerald SUSKIND, du National Cancer Institute de Bethesda (U.S.A.).

MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le Docteur Françoise HAGUENAU s'est rendue à la XVI<sup>e</sup> Rencontre du « European Tumour Virus Group » à Dourdan du 14 au 19 avril 1986 où elle a présenté une communication.

Elle a assisté au Colloque de la Société Française de Microscopie Electronique qui s'est tenu à Nantes les 9-13 juin 1986 où elle a également présenté une communication.

Le Docteur G.F. RABOTTI a fait une tournée de conférences au Japon du 5 au 16 septembre 1985.

Il s'est rendu à la XVI<sup>e</sup> Rencontre du « European Tumour Virus Group » à Dourdan du 14 au 19 avril 1986 où il a présenté une communication.

Le Docteur J. GOGUSEV a assisté à la 1<sup>re</sup> Rencontre Annuelle sur les « Oncogènes » à Frederick (U.S.A.) du 10 au 13 juillet 1985.

Monsieur Gérard MASQUELIER s'est rendu à la 8<sup>e</sup> Rencontre de la Société d'Iconographie Médicale et Scientifique à Colmar du 27 au 31 mai 1986.