

Les nouvelles de ce numéro

ont été préparées par :

Philippe Amouyel ⁽¹⁾

Richard Benarous ⁽²⁾

Serge Benichou ⁽²⁾

Sylvain G. Bourgoin ⁽³⁾

Élisabeth Bursaux

Cécile Chambon ⁽⁴⁾

Erick Denamur ⁽⁵⁾

Jean-Claude Dreyfus

Philippe Froguel ⁽⁶⁾

Jean-Pierre Grünfeld

Axel Kahn

Michel Koenig ⁽⁷⁾

Dominique Labie ⁽⁸⁾

Vincent Lotteau

Jean-Louis Mandel ⁽⁷⁾

Alain Nicolas ⁽⁹⁾

Karim Ouahchi ⁽⁷⁾

Marc Peschanski

Christian de Rouffignac ⁽¹⁰⁾

Hubert Vaudry ⁽¹¹⁾

(1) Service d'épidémiologie et de santé publique, Inserm U. 325, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

(2) ICGM, Inserm U. 332, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

(3) Centre de recherche en rhumatologie et immunologie, Centre de recherche du CHUL, Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, G1V 4G2 Québec, Canada.

(4) Département de néphrologie, Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

(5) Inserm U. 120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(6) Cnrs EP10, Institut Pasteur de Lille, France. Adresse provisoire: CEPH, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.

(7) IGBMC, Inserm-Cnrs-ULP, BP 163, 67404 Illkirch, France.

(8) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(9) Institut Curie, Section de biologie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

(10) Département de biologie cellulaire et moléculaire, Centre d'Études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

(11) Inserm U. 413, Université de Rouen, place Émile-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Clonage et caractérisation d'un transporteur de l'urée humain (p. 471).

Une corrélation inverse entre le TGF- β et les lésions d'athérosclérose (p. 473).

Combiner greffes de neurones fœtaux et thérapeutique neurotrophique, pourquoi pas ? (p. 475).

Vers un isolement de la cellule souche hématopoïétique (p. 479).

La génétique moléculaire à l'aide des baleines (p. 481).

Une base cellulaire à la protection exercée par certaines hémoglobino-pathies vis-à-vis du paludisme (p. 483).

SIDA: et pourtant, le système immunitaire fait ce qu'il peut (p. 486).

Le syndrome d'Aarskog-Scott, une maladie par déficit en un facteur d'échange (p. 487).

Une enzyme clé de la stéroïdogénèse dans les neurones (p. 487).

Le nouveau récepteur nicotinique fera-t-il un tabac ? (p. 487).

La protéine p53 stimule-t-elle (aussi) la réparation de l'ADN ? (p. 491).

Avoir un cancer ou un coup de soleil (p. 491).

Adhérence des cellules de la matrice extracellulaire et transmission d'un signal (p. 491).

Correction du défaut intestinal létal dans un modèle murin de mucoviscidose (p. 492).

Aquaporine 3 (AQP3), un nouveau canal de l'eau dans le canal collecteur médullaire du rein de rat (p. 492).

Rôle de la structure chromatiniennne et de l'appariement entre chromosomes homologues dans l'initiation de la recombinaison méiotique (p. 492).

L'administration de produits terminaux de la glycosylation avancée produit une glomérulosclérose et une albuminurie chez le rat (p. 493).

La résistance contre le VIH: un phénomène d'immunité cellulaire (p. 493).

Neuréguline, un modulateur de l'expression du récepteur de l'acétylcholine (p. 493).

Le gène d'un canal chlore rénal, gène candidat pour la maladie de Dent (p. 496).

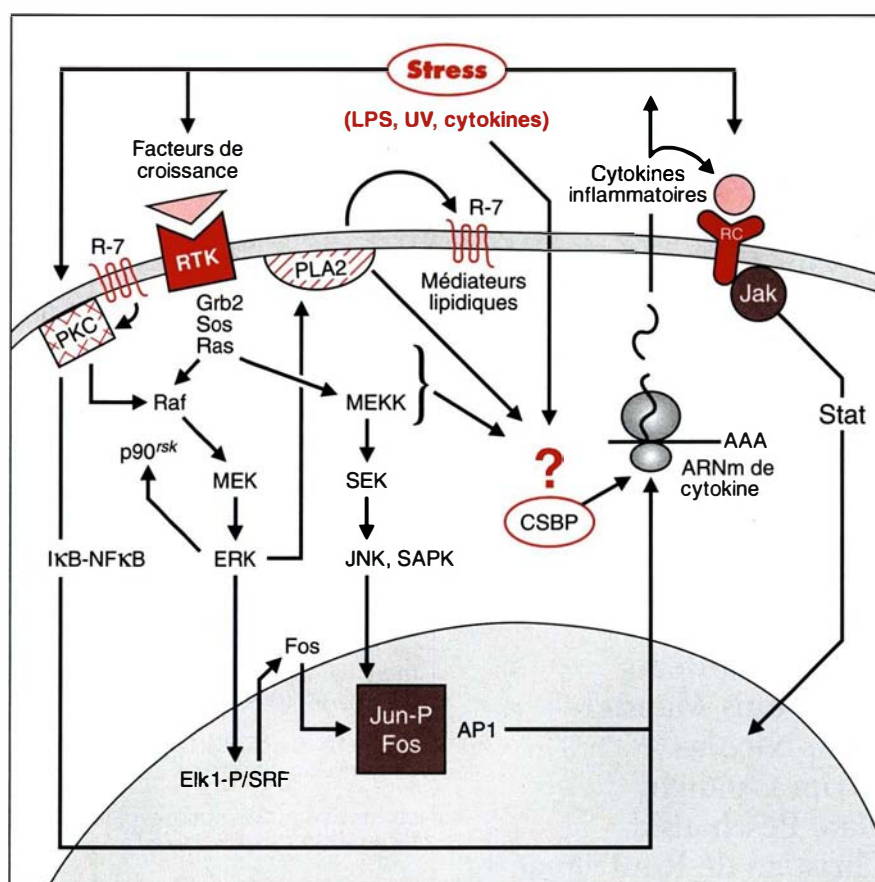
Pleins feux sur la synthèse des cytokines inflammatoires

La recherche de nouveaux produits anti-inflammatoires par les laboratoires SmithKline Beecham a débouché récemment sur une nouvelle classe de médicaments, les pyridinyl imidazoles, qui inhibent la biosynthèse de l'interleukine 1 (IL1) et du TNF α (*tumor necrosis factor*). Ces composés, dénommés CSAID (*cytokine-suppressive anti-inflammatory drug*), agissent vraisemblablement à l'étape

de la traduction car ils ne modifient ni les ARNm (quantitativement ou qualitativement), ni la durée de vie, ni la sécrétion des cytokines. Leur cible, une protéine appelée CSBP, pour *CSAID-binding protein*, vient d'être isolée [1]. Toute une série de composés a été développée et une relation directe entre l'affinité de la liaison à CSBP et l'activité inhibitrice de la synthèse d'IL1 a été montrée.

CSBP s'est avérée être une protéine kinase, représentée par deux polypeptides, CSBP1 et CSBP2, identiques à l'exception d'une courte séquence. Ils appartiennent à la famille des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases (*m/s* n° 4, vol. 6, p. 392), sérine-thréonine kinases telles que les ERK (*extracellular regulated kinase* : *m/s* n° 5, vol. 10, p. 602) et JNK (*Jun -NH2 terminal kinase*) humaines, p38 de la souris ou HOG-1 de la levure. Particulièrement proches des kinases JNK1 et ERK2, les CSBP contiennent les onze domaines kinases conservés dans les MAP kinases et leurs séquences consensus. Elles possèdent, en outre, le motif Thr-X-Tyr en position 180-182, qui est le site régulateur des MAP kinases. La phosphorylation simultanée des deux résidus thréonine et tyrosine, en réponse à une stimulation extracellulaire, active ces kinases qui, à leur tour, phosphorylent de nombreux substrats [2, 3] : phospholipase A2 (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 465), facteurs de transcription (c-Myc, c-Jun), régulateurs de la traduction tel que p90^{rsk} qui phosphoryle la protéine ribosomique S6 [4]. La liaison des pyridinyl imidazoles bloque de façon spécifique l'activité kinase de CSBP, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse des cytokines.

Les MAP kinases sont au cœur de diverses cascades de phosphorylation, en réponse aux différents *stimuli* extracellulaires (*figure 1*) [5]. Les stress kinases JNK1 et SAPK (*stress-activated protein kinase*), de découverte récente [6-8], appartiennent à cette famille ; elles sont activées assez spécifiquement par les ultraviolets et différents types de stress, probablement *via* l'induction du TNF et de cytokines inflammatoires, et répondent en phosphorylant le facteur de transcription c-Jun. Un recouvrement fonctionnel entre les différentes MAP kinases est suggéré par la possibilité de compléter les levures déficientes en gène *HOG1* par *JNK1* ou *p38*, un gène murin similaire à *CSBP*. On n'a pas encore identifié les étapes en aval de *CSBP* mais il apparaît vraisemblable qu'un lien existe entre stress cellulaire et production de cytokines inflammatoires, créant un circuit d'autoactivation : le stress active la



production de cytokines qui augmentent, elles-mêmes, l'activité de « stress kinases »... dont peut-être CSBP. De nombreux travaux ont montré l'importance des phosphorylations sur des résidus tyrosines pour la production de cytokines par les monocytes et les macrophages en réponse à l'endotoxine ; on savait, en particulier, que l'inhibition de la phosphorylation sur des tyrosines (voie passant par Ras, par exemple) par des inhibiteurs spécifiques bloque la synthèse de TNF α et supprime la létalité de l'intoxication par les liposaccharides. La phosphorylation sur des résidus sérines et thréonines est, elle aussi, impliquée dans le circuit de biosynthèse des cytokines ; en effet, le traitement par l'acide okadaïque, un inhibiteur des phosphatases de type 1 et 2A qui augmente ainsi le niveau de

phosphorylation sur des résidus sérines et thréonines, stimule la synthèse de TNF α .

Le contrôle de la synthèse d'IL1 et TNF α par des monocytes activés a lieu aux deux étapes de transcription et de traduction. Lors de l'activation, la transcription de ces cytokines est activée sans doute par l'intermédiaire des facteurs de transcription NF κ B et AP1. La mise en jeu de ces deux facteurs est contrôlée par des phénomènes de phosphorylation ; de manière indirecte pour NF κ B qui est libéré et pénètre dans le noyau lors de la phosphorylation et de la dégradation de I κ B [9], et directement pour AP1 dont le composant c-Jun est phosphorylé par JNK1 et les SAPK. Le démarrage de la traduction peut, lui-même, être sous le contrôle d'une cascade de phosphorylations. Le site

◀ **Figure 1. Les voies de réponse au stress et de sécrétion des cytokines.** Le stress va déclencher une réponse ultra précoce aboutissant, notamment, à la transcription du gène *fos* : une voie passe par l'activation de la protéine kinase C (PKC), éventuellement par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G et à la phospholipase C, ou par une action sur les canaux calciques. La phosphorylation de I κ B aboutit à sa protéolyse et à la libération de NF κ B, « transloqué » dans le noyau où il agit comme un activateur transcriptionnel. La kinase Raf peut être activée par la PKC et par la voie passant par les récepteurs tyrosine kinases (RTK), via les intermédiaires Grb2 (protéine à motifs SH2 et SH3), Sos (facteur d'échange) et Ras. Raf stimule la phosphorylation de MAP kinase kinase (MEK pour MAPK/ERK kinase) et, en cascade, de ERK (une MAP kinase aussi dénommée extracellular-regulated kinase). ERK active d'autres kinases (p90^{rk} qui phosphorylera la S6 kinase et, ainsi, stimulera la traduction via la phosphorylation de la protéine ribosomique S6), active la phospholipase A2 (PLA2), qui stimulera la synthèse des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique, et phosphoryle Elk1/p60^{TCF}, le partenaire de SRF (serum response factor) dans le complexe d'activation transcriptionnel des gènes à réponse ultraprécoce (immediate early genes). Parallèlement, l'activation de Ras (et peut-être d'autres mécanismes inconnus) stimulent une MEK kinase (MEKK) et, en cascade, SEK (SAPK/ERK kinase) et des SAPK (stress activated protein kinase) de type JNK (Jun kinase) qui activent Jun par phosphorylation. Le dimère Fos-Jun activé constitue le facteur de transcription AP1. Entre autres nombreux effets, NF κ B et AP1 contribuent à stimuler la transcription des gènes de cytokines : les messagers de cytokines verraient leur traduction augmentée par la kinase CSBP, une MAP kinase de la famille ERK/JNK. Les voies aboutissant à l'activation de CSBP restent inconnues. Les cytokines inflammatoires perpétuent l'inflammation par l'intermédiaire de plusieurs types de voies de transmission des signaux : les Janus kinases (Jak) et les facteurs de transcription Stat, la voie de la sphingomyélinase et des céramides mise en œuvre par le TNF dans certaines cellules, ... et, probablement, les autres voies dont nous avons déjà parlé.

de cette régulation par phosphorylation est probablement au niveau du motif répété AUUUA de la partie 3' non traduite de l'ARNm de TNF α . À l'aide de constructions comportant diverses délétions et un gène rapporteur, il a été montré que l'inhibition par les pyridinyl imidazoles du gène rapporteur est relayée par cette région ; les motifs AUUUA qui lient des protéines de 37-40 kDa ont été impliqués aussi dans la stabilité des ARNm. Ces protéines inhibent-elles l'initiation de la traduction ? Cette inhibition pourrait alors être levée par la phosphorylation de ces protéines, relayée par la kinase CSBP, et la traduction de TNF α et IL1 serait alors déréprimée. Les pyridinyl imidazoles inhibiteurs de cytokine, inhibant la voie des kinases CSBP, empêcheraient la levée de cette répression. Ce modèle est inspiré de celui du mode d'action de ERK2 qui stimule le dé-

but de la traduction en réponse à l'insuline : en l'absence de stimulation, le facteur d'initiation eIF-4E est séquestré sous forme de complexe avec PHAS-1 ; la stimulation de l'adipocyte par l'insuline entraîne la phosphorylation par Erk2 de PHAS-1 qui quitte le complexe, permettant à eIF-4E de participer au démarrage de la traduction [10].

Les inhibiteurs de cytokine CSAID construits pour bloquer l'activité kinase des CSBP devraient, d'une part, fournir des agents anti-inflammatoires au spectre d'action complètement distinct de celui des anti-inflammatoires courants et, d'autre part, être des outils tout à fait intéressants pour disséquer cette voie de la transmission du signal par de nouvelles MAP kinases.

E.B.
A.K.

1. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, *et al.* A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* 1994 ; 372 : 739-46.
2. Dusanter-Fourt I, Mayeux P, Gisselbrecht S. Transduction du signal par les récepteurs de cytokines. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 825-35.
3. Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 657-64.
4. Kahn A. La transmission du signal en amont et en aval de Ras. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 1097-9.
5. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 202-5.
6. Sanchez I, Hughes RT, Mayer BJ, Yee K, Woodgett JR, Avruch J, Kyriakis JM, Zon LI. Role of SAPK/ERK kinase-1 in the stress-activated pathway regulating transcription factor c-Jun. *Nature* 1994 ; 372 : 794-8.
7. Yan M, Dal T, Deak JC, Kyriakis JM, Zon LI, Woodgett JR, Templeton DJ. Activation of stress-activated protein kinase by MEKK1 phosphorylation of its activator SEK1. *Nature* 1994 ; 372 : 798-800.
8. Minden A, Lin A, McMahon M, Lange-Carter C, Dérjard B, Davis RJ, Johnson GL, Karin M. Differential activation of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases by Raf-1 and MEKK. *Science* 1994 ; 266 : 1719-23.
9. Israël A. Les protéines NF- κ B, Dorsal et Rel, une nouvelle classe de facteurs de transcription. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 67-70.
10. Lin TA, Kong X, Haystead TAJ, Pause A, Belsham G, Sonenberg N, Lawrence JC Jr. PHAS-1 as a link between mitogen-activated protein kinase and translation initiation. *Science* 1994 ; 266 : 653-6.