

**Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :**
Robert Barouki ⁽¹⁾
Élisabeth Bursaux
Jean-Claude Dreyfus
Jacques Drouin ⁽²⁾
Hélène Gilgenkrantz ⁽³⁾
Axel Kahn
Vincent Lotteau
Gérard Lucotte ⁽⁴⁾
Sylvain Méloche ⁽⁵⁾
Mona Nemer ⁽⁶⁾
Marc Peschanski
Jean-Louis Wauthier ⁽⁷⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

L'aspirine toujours... inhibition du facteur NFκB (p. 1164).

Une élliptocytose due à l'insertion d'un nouvel élément transposable dans le gène de la spectrine (p. 1166).

Ultrabrèves - Génétique (p. 1167).

La disomie uniparentale du chromosome 7 provoque un retard de croissance (p. 1169).

Expansion oligoclonale de lymphocytes T CD8 lors de la primo-infection par le VIH (p. 1169).

Les protéasomes à composition variable (p. 1173).

Les récepteurs des immunoglobulines dans l'inflammation (p. 1175).

Invalidation du gène *c-mpl* chez la souris (p. 1175).

L'inhibition de TGFβ par l'apolipoprotéine (a), facteur clé de l'athérogenèse (p. 1177).

L'encéphalite de Rasmussen est une maladie auto-immune avec des anticorps contre le récepteur du glutamate (p. 1177).

Les conséquences inattendues de la température du testicule sur l'activité d'un mutant de la protéine Gα (p. 1177).

Production cutanée du VIH (p. 1178).

Amphioxus, le retour... ou un ancêtre vraiment nul (p. 1178).

De nouveaux gènes de réparation modifiés dans des cancers du côlon (p. 1178).

Transformation *in vitro* de la protéine prion en la forme associée à la scrapie (p. 1179).

Allèle e4 de l'apolipoprotéine E et prévalence de la maladie d'Alzheimer: étude épidémiologique finlandaise (p. 1179).

FK506, un traitement d'attaque de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ? (p. 1180).

Liaison entre le récepteur du TGFβ et le ligand de l'immunosuppresseur FK506 (p. 1180).

Nac protège les protéines nouvellement synthétisées d'une fausse route (p. 1181).

Expression du gène *fosB* dans la réponse hypertrophique des cellules musculaires lisses artérielles (p. 1181).

Thérapie génique du cancer par sensibilisation à la chimiothérapie (p. 1181).

Réévaluation du rôle de TGF β1 dans le développement cardiaque

(1) Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

(2) Institut de recherches cliniques de Montréal, laboratoire de biologie des eucaryotes, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal (Québec) H2W 1R7 Canada.

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

(4) Centre hospitalier universitaire de Reims, service de neurologie, hôpital Maison-Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims Cedex, France.

(5) Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Montréal, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal QC H2W 1T8 Canada.

(6) Génétique moléculaire, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal QC H2W 1R7, Canada.

(7) Laboratoire de recherche biologique vasculaire et cellulaire, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Depuis quelques années, l'inactivation d'un gène par recombinaison homologue (*knockout*) est devenu le test ultime du rôle de ce gène dans le développement embryonnaire et/ou l'homéostasie post-natale. Une telle approche a déjà confirmé le rôle crucial de certains proto-oncogènes, anti-oncogènes, facteurs de transcription et récepteurs membranaires ou nucléaires dans la différenciation cellulaire et le développement embryonnaire des mammifères. Cependant,

dans certains cas, le phénotype (ou le manque de phénotype) d'un *knockout* s'est avéré être, soit inattendu, voire même décevant, soit inexplicable, considérant l'information obtenue antérieurement grâce à de nombreuses études *in vitro* ou même *in vivo* [1].

Ainsi, il a été rapporté que l'inactivation du gène TGFβ1 (pour *transforming growth factor β1*) chez la souris [2, 3] n'affectait pas le développement embryonnaire, un résultat fort

surprenant si l'on considère les propriétés de ce facteur de croissance dans la prolifération et la différenciation cellulaires. Les souris homozygotes pour la mutation du gène *TGFβ1* provenant de mères hétérozygotes avaient un développement normal mais succombaient durant les premiers mois après la naissance à des lésions inflammatoires massives de plusieurs organes, particulièrement le cœur et les poumons, suggérant un rôle prépondérant de *TGFβ1* dans le contrôle de la réponse immunitaire. L'absence d'un phénotype durant le développement embryonnaire laissait supposer que *TGFβ1* n'est pas essentiel pour le développement normal, probablement à cause d'une redondance fonctionnelle des divers membres de la famille TGF qui inclut, entre autres, les divers *TGFβ* (1, 2, 3), les activines, inhibines et autres facteurs possédant des propriétés inductrices ou régulatrices. Néanmoins, la possibilité qu'une autre isoforme *TGFβ* prenne la relève et se substitue pleinement à *TGFβ1* était difficile à envisager, considérant que les trois gènes, *β1*, *2* et *3* ont un schéma d'expression spatiale et temporelle bien distinct.

Un article récent de Letterio *et al.* dans la revue *Science* [4] propose une toute autre explication au fait que n'ait pas été observé de phénotype embryonnaire de la mutation *TGFβ1* et, au contraire, révèle un rôle important de *TGFβ1* dans le développement cardiaque. Letterio *et al.* ont démontré que *TGFβ1* pouvait être transféré de la mère au fœtus, le *TGFβ1* maternel compensant ainsi l'absence de production fœtale de ce facteur durant la vie embryonnaire et même durant les premières semaines de vie post-natale.

Les souris déficientes en *TGFβ1* développent un syndrome inflammatoire sévère avec activation des macrophages et des lymphocytes et expression anormale des molécules de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité. En protégeant partiellement les souris homozygotes pour la mutation *TGFβ1* du syndrome inflammatoire par un traitement intrapéritonéal à l'aide de glucocorticoïdes, ces chercheurs ont réussi à améliorer la survie des animaux de façon à obtenir une grossesse chez une souris dépourvue de *TGFβ1*. Les quatre fœtus défi-

cients homozygotes portés par cet animal montraient de très sévères anomalies cardiaques avec malformation de la lumière ventriculaire, désorganisation du muscle cardiaque et des valves ; en revanche, trois embryons hétérozygotes étaient normaux indiquant que l'embryogenèse peut être normalisée par un apport fœtal ou maternel de *TGFβ1*.

Deux conclusions de cette étude sont à souligner : d'une part, *TGFβ1* joue un rôle crucial dans la cardiogenèse et, d'autre part, l'inactivation d'un gène codant pour une protéine sécrétée n'équivaut pas nécessairement à l'absence totale de la protéine si l'on considère la possibilité d'une contribution maternelle.

Le phénotype cardiaque observé chez les souris dépourvues de *TGFβ1* durant le développement embryonnaire confirme plusieurs travaux antérieurs qui avaient conclu à un rôle de *TGFβ1* dans la différenciation et la morphogenèse du cœur [5]. En effet, *TGFβ1*, qui est produit par les cardiocytes adultes et embryonnaires, inhibe la prolifération des myocytes et stimule l'expression de plusieurs gènes cardiaques. De plus, dans le cœur embryonnaire, les nucléotides antisens anti-*TGFβ1* bloquent la transformation épithélio-mésenchymateuse alors que l'addition de *TGFβ1* aux fibroblastes cardiaques leur permet de se différencier, au moins partiellement, en cardiomyocytes. Le phénotype cardiaque observé chez les souris dépourvues de *TGFβ1*, à savoir les malformations septales et la désorganisation des cellules musculaires, serait donc cohérent avec les effets déjà décrits de *TGFβ* sur les cellules cardiaques.

Maintenant que le rôle de *TGFβ1* dans le développement cardiaque est confirmé, des études futures pourront peut-être mieux cibler le rôle de *TGFβ1* dans la pathogénie cardiaque. On se souviendra à cet effet des travaux de Thompson [6] qui avaient démontré l'induction de *TGFβ1* dans les cardiomyocytes à la suite d'un infarctus du myocarde chez le rat, suggérant un rôle de ce facteur dans l'infarctus. Lefer *et al.* avaient confirmé cette hypothèse et démontré un effet préventif de *TGFβ1* dans l'infarctus du myocarde [7]. Plus récemment, Villareal et Dillmann [8] ont rapporté l'induction précoce de *TGFβ1* lors de

l'hypertrophie cardiaque, ce qui laisse envisager un rôle de ce facteur dans une autre affection cardiaque. Malheureusement, considérant la létalité précoce des souris dépourvues de *TGFβ1*, d'autres modèles de transgénèse – par exemple, la surexpression ou sous-expression locale de *TGFβ1* spécifiquement dans le cœur – devront être envisagés.

M.N.

1. Lévy-Strauss M. Les effets inattendus des expériences de recombinaison homologue. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 565-7.
2. Schull MM, Ormsby I, Kier AB, *et al.* Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-β1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 1992 ; 359 : 693-9.
3. Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, Geiser A, Lyght M, Flanders KC, Roberts AB, Sporn MB, Ward JM, Karlsson S. Transforming growth factor β1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 770-4.
4. Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Roche NS, Sporn MB, Roberts AB. Maternal rescue of transforming growth factor-β1 null mice. *Science* 1994 ; 264 : 1936-8.
5. Cummins P. Fibroblast and transforming growth factor expression in the cardiac myocyte. *Cardiovascular Res* 1993 ; 27 : 1150-4.
6. Thompson NL, Bazoberry F, Speir EH, *et al.* Transforming growth factor-β1 in acute myocardial infarction in rats. *Growth Factors* 1988 ; 1 : 91-9.
7. Lefer AM, Tsao P, Aoki N, *et al.* Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-β. *Science* 1990 ; 249 : 61-4.
8. Villareal FJ, Dillmann WH. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels for *TGFβ1*, fibronectin, and collagen. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : H1861-6.