

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**  
**Elisabeth Bursaux**  
**Daniel Cohen**<sup>(1)</sup>  
**Erick Denamur**<sup>(2)</sup>  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Rodica Emanoil-Ravier**<sup>(3)</sup>  
**Laurence Faure-Delanef**<sup>(1)</sup>  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Axel Kahn**  
**Danièle**  
**Kerbirou-Nabias**<sup>(4)</sup>  
**Dominique Labie**<sup>(5)</sup>  
**Thierry**  
**Lacaze-Masmonteil**<sup>(5)</sup>  
**Vincent Lotteau**  
**Claude Matuchansky**  
**Etienne Mornet**<sup>(6)</sup>  
**Jean Peccoud**<sup>(7)</sup>  
**Georges Périès**<sup>(3)</sup>  
**Ali Saïb**<sup>(3)</sup>  
**Alain Sarasin**<sup>(8)</sup>  
**François Schächter**<sup>(1)</sup>

(1) Fondation Jean Dausset, Centre d'étude du polymorphisme humain, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.

(2) Inserm U.120, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France.

(3) Laboratoire des Rétrovirus et Rétrotransposons des Vertébrés, Cnrs UPR 0043, Hôpital Saint-Louis, 16, rue de la Grange-aux-Belles, 75475 Paris Cedex 10, France.

(4) Inserm U.143, Hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex.

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

(6) Centre de Biologie prénatale, Château de Longchamp, Bois de Boulogne, 75016 Paris, France.

(7) TIMC-IMAG, Faculté de Médecine de Grenoble, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France.

(8) Laboratoire de génétique moléculaire, Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, 7, rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif, France.

## SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

La transplantation cellulaire dans les maladies hépatiques. (p. 597)

Épilepsie partielle (frontale), une maladie autosomique dominante. (p. 597).

Pré-sélection des peptides présentés au système immunitaire par leurs transporteurs TAP. (p. 602).

Transmission du signal: structure tridimensionnelle de la MAP-kinase ERK2. (p. 602).

L'hypermutable du locus FRAXAC2 dans le syndrome de l'X fragile reste à démontrer. (p. 602).

Structure oligomérique des canaux chlorure musculaires, défectueux dans la myotonie congénitale. (p. 603).

Des superantigènes bactériens peuvent activer les lymphocytes T de la muqueuse intestinale humaine. (p. 603).

Transcription spécifique du gène du facteur Willebrand dans les cellules endothéliales. (p. 604).

Pas de sélection positive des thymocytes sans CD8 $\beta$ . (p. 604).

Valeur heuristique de la modélisation en biologie. (p. 606).

*Homo sapiens* à la recherche de ses origines. (p. 607).

L'anticorps dirigé contre ICAM-1 protège le rein de l'ischémie. (p. 607).

Les 2,8 millions de paires de bases du chromosome III de *Caenorhabditis elegans*. (p. 608).

L'autoantigène peut tuer les lymphocytes T autoréactifs: traitons le mal par le mal. (p. 608).

Monoxyde d'azote nasopharyngé et rapport ventilation/perfusion. (p. 608).

La prévalence des gènes  $\alpha$ -thalassémiques pourrait être à l'origine des résistances médicamenteuses dans le paludisme à *P. falciparum*. (p. 609).

Contrôle de la synthèse des cytokines de type Th1 et Th2. (p. 610).

Allongement de la durée de vie chez la drosophile par hyperexpression de la superoxyde dismutase et de la catalase. (p. 610).

Un œuf d'« oiseau-éléphant ». (p. 611).

Le dynamisme de la tolérance périphérique. (p. 611).

## Entrée et survie de *Mycobacterium tuberculosis* dans les macrophages

Le tiers de la population humaine est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose. Dans les pays industrialisés, la progression de la maladie est aussi devenu un problème préoccupant (*m/s* n° 11, vol. 9 p. 1279) [1]. Le succès des infections à mycobactéries tient à leur pouvoir de pénétration dans les cellules et à leur capacité de survie à l'intérieur de celles-ci. *M. tuberculosis* entre dans les poumons où il est phagocyté, sans être détruit, par les macrophages alvéolaires. Le plus souvent, l'infection n'a pas de conséquences graves mais, à la faveur

d'un affaiblissement ou d'un dérèglement du système immunitaire, les bacilles peuvent se multiplier rapidement, se libérer de l'emprise des macrophages et infecter des individus sains, par voie aérienne. La multiplication incontrôlée des germes peut détruire les poumons de la victime et provoquer sa mort. La découverte de médicaments ou de vaccins favorisant la destruction de *M. tuberculosis* par les macrophages ou bloquant son entrée dans les cellules mettrait un frein au développement de la tuberculose. D'énormes progrès ont été réalisés dans ce sens.

Pour identifier le gène bactérien responsable de la pénétration du microbe dans les cellules, l'équipe de Riley (NY, USA) a transformé *E. coli* avec une banque d'ADN de *M. tuberculosis* (m/s n° 11, vol. 9, p. 1271, [2]). Contrairement à *E. coli* sauvage, des transformants peuvent entrer dans les cellules épithéliales humaines après acquisition d'un fragment d'ADN de *M. tuberculosis* de 1535 bases. Les clones d'*E. coli* contenant ce fragment infectent aussi les macrophages et survivent, comme *M. tuberculosis*, à l'intérieur de ceux-ci. Pour individualiser les phénomènes de l'invasion et de la survie, les auteurs ont effectué des délétions dans le clone initial de 1535 bases. En transformant *E. coli* avec les mutants, ils montrent que la séquence d'ADN codant pour le facteur de pénétration est contenu dans un clone de 850 bases. En aval de cette séquence, se trouvent les 685 bases qui confèrent, à la bactérie, la capacité de survie dans les phagosomes. Ces deux fragments d'ADN, qui influencent séparément le pouvoir invasif de la bactérie et sa survie dans un milieu hostile, peuvent coder pour des parties différentes d'une même protéine ou contenir deux gènes distincts. Il n'est pas possible de trancher à partir des séquences d'ADN mais il se trouve qu'une protéine de 52kDa (p52), qui pourrait être codée par le clone entier, est produite uniquement par les transformants infectieux d'*E. coli*. Les 1535 bases peuvent être traduites en acides aminés si l'on présume que *M. tuberculosis* utilise le codon procaryote habituel de terminaison. La séquence protéique d'une des phases de lecture de ce clone présente, dans sa région amino-terminale, des homologies avec d'autres protéines procaryotes impliquées dans la pénétration de certaines bactéries dans les cellules, ainsi qu'avec la  $\beta$ -adaptine humaine. L'interprétation des homologies de séquence est toujours hasardeuse et il faudra sans doute attendre la production d'anticorps dirigés contre p52 pour étudier sa fonction. L'obtention de *M. tuberculosis* déficient en p52 serait un outil de choix

pour examiner les mécanismes d'entrée et de survie du bacille dans les cellules humaines mais cela ne semble pas être techniquement réalisable dans l'immédiat.

Il peut paraître paradoxal qu'un agent pathogène prenne pour cible les macrophages qui sont particulièrement bien outillés pour phagocyter et détruire les agresseurs. Mais les macrophages sont de bonnes cellules présentatrices d'antigène et ils peuvent offrir, au micro-organisme qui l'infecte, la possibilité de manipuler le système immunitaire à son avantage. L'infection des macrophages n'est d'ailleurs pas particulière à *M. tuberculosis* et d'autres bactéries (*Salmonella typhi*, *Legionella pneumophila*, par exemple) ainsi que quelques virus (comme le cytomégaloherpesvirus et le virus de l'immunodéficience humaine) possèdent cette caractéristique. Les bactéries entrant dans les macrophages sont capturées dans des phagosomes à l'intérieur desquels le pH diminue par suite de leur fusion avec les lysosomes et sous l'action de pompes à proton telles que la proton-adénosine triphosphatase (proton-ATPase) [3]. Le plus souvent, l'hostilité croissante du milieu environnant vient à bout des bactéries ingérées mais certaines souches résistent à ce mauvais traitement en s'échappant des phagosomes pour se multiplier dans le cytoplasme ou en bloquant le processus d'acidification des vacuoles. Le maintien de l'acidité des phagosomes à un pH viable pour les bactéries reste un phénomène largement inexpliqué. Pour *M. tuberculosis* on pouvait croire qu'il y avait peu d'interactions entre les phagosomes et la voie d'endocytose de la cellule infectée mais cela vient d'être remis en question [4]. Le travail de Sturgill-Koszycki *et al.* (Saint-Louis, MO, USA) démontre que les phagosomes sont bien en relation avec les vésicules d'endocytose et propose un mécanisme d'inhibition de l'acidification des vacuoles contenant les mycobactéries. Le pH des phagosomes contenant *M. avium* est maintenu aux alentours de 6.5, ce qui limite sérieusement l'activité des hydrolases lysosomiales et prolonge

la survie intracellulaire des bacilles. Les images de microscopie électronique montrent clairement que les phagosomes contiennent LAMP-1, un marqueur des lysosomes et des endosomes, mais sont dépourvus de proton-ATPase. Les mycobactéries pourraient donc entrer dans des vacuoles qui incorporent spécifiquement des vésicules contenant LAMP-1 et exclure sélectivement celles qui contiennent la proton-ATPase. Les phagosomes pourraient aussi fusionner avec des vésicules d'endocytose contenant les deux marqueurs et exclure sélectivement la pompe à proton. Les données présentées dans ce travail ne permettent pas de choisir entre ces deux hypothèses. Parce qu'il libère des vésicules contenant le lipoarabinomannane, un lipodiglycane bactérien, la membrane du phagosome doit être renouvelée par fusion avec d'autres vésicules provenant peut-être du réseau *trans*-golgien. A nouveau, cela doit avoir lieu selon des mécanismes sélectifs, puisque le phénotype LAMP-1+/proton-ATPase- des phagosomes est maintenu. L'explication de la survie des mycobactéries dans les macrophages réside donc dans le système d'exclusion de la proton-ATPase. Nul doute que ce modèle d'infection par les mycobactéries fournira aussi quelques brillants éclaircissements sur le système d'incorporation des complexes des pompes à proton dans les vésicules.

V.L.

1. Zhang Y, Heym B, Allen D, Young D, Cole S. The catalase peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-3.
2. Arruda S, Bomfim G, Knights R, Huima-Byron T, Riley LW. Cloning of a *M. tuberculosis* DNA fragment associated with entry and survival inside cells. *Science* 1993; 261: 1454-7.
3. Horwitz MA. Intracellular parasitism. *Curr Opin Immunol* 1988; 1: 41-51.
4. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, Haddix PL, Collins HL, Fok AK, Allen RD, Gluck SL, Heuser J, Russell DG. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science* 1994; 263: 678-81.

m/s n° 5 vol. 10, mai 94