

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Edouardo Anglés-Cano⁽¹⁾
Elisabeth Bursaux
Jean-Claude Dreyfus
Hélène Gilgenkrantz⁽²⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie⁽²⁾
Vincent Lotteau
Michel Monsigny⁽³⁾
Marc Peschanski
Nathalie Vincent⁽²⁾

(1) Inserm U.143, hôpital de Bicêtre, 78 avenue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

(2) Inserm U.129, ICGM, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(3) Département de biochimie des glycoconjugués et des lectines endogènes, Centre de biophysique moléculaire, Cnrs, 1, rue Haute, 45071 Orléans Cedex 2, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Et voici pourquoi les Noirs africains ne sont pas sensibles aux accès palustres dus à *Plasmodium vivax* (p. 1265).

La PCR remonte le temps (p. 1267).

Nouvelle implication du gène *EWS* dans un mélanome malin des parties molles (p. 1267).

bcl-x et *bax*, des frères (amis ou ennemis) de *bcl-2* (p. 1268)

Une anomalie de l'élastine est responsable du syndrome de Williams (p. 1268).

Clonage d'un gène impliqué dans la pénétration du bacille de Koch dans les cellules (p. 1271).

Le rôle de la *terminal transferase* dans l'expression du répertoire de TcR (*T cell receptor*) (p. 1272).

L'impact des isoformes de la lipoprotéine (a) dans l'athérosclérose et la thrombose (p. 1272).

Stimulation en *trans* d'activateurs transcriptionnels par les protéines CREB et CREM (p. 1275).

La nicotine joue-t-elle un rôle direct dans la promotion des tumeurs (p. 1275).

Le gène *WT-1* est nécessaire au développement précoce du rein (p. 1275).

Comment la tuberculose se transmet-elle dans les pays industrialisés ? (p. 1279).

L'isosyme M de la créatine kinase (CKM) a été éliminé chez des souris par introduction d'une mutation nulle dans des cellules ES, injectées dans les blastocystes (p. 1279).

Cytolyse aiguë, hépatique, provoquée par l'administration *in vivo* d'un anticorps anti-fas (p. 1279).

Paramagnétisme et orientation des oiseaux (p. 1281).

Correction à long terme de la dégénérescence de fibres musculaires déficientes en dystrophine par transfert de gène à l'aide d'un vecteur adénoviral (p. 1283).

L'empire d'Akkad anéanti par trois siècles de sécheresse (p. 1285).

Maladie de Fukuyama (suite) (p. 1285).

Pour les axones, un gène fait la différence entre le dos et le ventre

Depuis des expériences classiques réalisées par Stefanelli dans les années 1950 [1] et reprises par de nombreux auteurs, on sait que les neurones ont le sens de l'orientation. Dans ces expériences pionnières, la région neurale contenant les cellules de Mauthner chez des poissons et des amphibiens avait été disséquée et inversée de telle sorte que les axones commençaient à pousser vers l'avant au lieu de pousser vers l'arrière. Les cônes de croissance semblaient très rapidement se rendre compte de l'erreur et suivaient

alors des trajectoires complexes pour retrouver l'orientation correcte. On sait depuis longtemps que la croissance axonale dépend de reconnaissances entre des molécules exprimées par l'axone d'une part, par son environnement de l'autre et, d'après ces résultats, il était vraisemblable qu'existaient des interactions définissant de grands domaines dans lesquels la croissance axonale était, ou non, possible.

C'est un de ces systèmes de guidage axonal couvrant des grands domaines que viennent de définir du

point de vue moléculaire J. Culotti et ses collègues de l'université de Toronto (Canada) et des laboratoires Merck (New Jersey, USA) [2] chez le ver *Caenorhabditis elegans*. Le gène *unc-5* code pour un récepteur membre de la superfamille des immunoglobulines dont la présence est nécessaire pour que s'effectue la migration de cellules mésodermes et la pousse de divers axones vers le dos de l'animal. Les auteurs ont profité de l'existence de neurones du toucher bien identifiés, qui n'expriment pas normalement *unc-5*

et dont l'axone pousse vers la région ventrale, pour démontrer le rôle unique d'*unc-5* dans la définition d'une trajectoire dorsale de l'axone. Ils ont obtenu l'expression d'*unc-5* dans ces neurones chez des animaux transgéniques grâce à l'injection d'un plasmide dans lequel *unc-5* avait été mis sous le contrôle de la région flanquante en 5' du gène *mec-7* qui est exprimé sélectivement par les neurones du toucher. Les résultats obtenus ont été dramatiques (Tableau I) puisque la quasi-totalité des neurones du toucher ont alors fait pousser un axone dorsalement. L'explication la plus logique de ce phénomène était que la présence du récepteur *unc-5* permettait une interaction avec des molécules qui, dans l'environnement, définissent le domaine dorsal. Des expériences préalables avaient permis à la même équipe d'établir que la fonction de *unc-5* nécessitait l'expression d'un gène *unc-6* qui code pour une protéine de type laminine [3]. Il était donc permis de penser que la réorientation des axones des neurones du toucher dépendait de leur capacité acquise à se lier à la protéine *unc-6*. Les auteurs ont utilisé pour le démontrer un mutant nul pour *unc-6*. Là aussi, les résultats ont été tout à fait clairs puisque les mutants *unc-6* ne présentaient pas d'axones des neurones du

toucher dirigés dorsalement, que ces cellules expriment ou non *unc-5* (Tableau I).

La réorientation dorsale d'axones poussant normalement dans la région ventrale de *C. elegans* dépend donc de l'expression d'un seul gène, *unc-5*, qui code pour un récepteur capable d'identifier la présence de la protéine codée par le gène *unc-6* dans l'environnement. Il est ainsi possible que des choix de trajectoire entièrement opposés réalisés par des cônes de croissance dépendent d'une différence d'expression très minime. *A contrario*, d'autres molécules de reconnaissance et l'appareillage de signalisation intracellulaire présents dans des axones aux destinées très éloignées pourraient être parfaitement communs.

M. P.

1. Stefanelli A. The Mauthnerian apparatus in the ichtyopsida; its nature and function and correlated problems of neurohistogenesis. *Rev Biol* 1951 ; 26 : 17-34.
2. Hamelin M, Zhou Y, Su MW, Scott IM, Culotti JG. Expression of the *unc-5* guidance receptor in the touch neurons of *C. elegans* steers their axons dorsally. *Nature* 1993 ; 364 : 327-30.
3. Ishii N, Wadsworth WG, Stern BD, Culotti JG, Hedgecock EM. UNC-6, a laminin-related protein, guides cell and pioneer axon migration in *C. elegans*. *Neuron* 1992 ; 9 : 873-81.

Tableau I

TRAJECTOIRES SUIVIES PAR LES AXONES DES NEURONES DU TOUCHER (POPULATION AVM) CHEZ LES VERS SAUVAGES, CHEZ LES TRANSGÉNIQUES *mec-7-unc-5*, CHEZ LES MUTANTS *unc-6* TRANSGÉNIQUES POUR *mec-7-unc-5*

Type de ver	Trajectoire de l'axone AVM	%
Sauvage	ventrale	100
Transgénique <i>mec-7-unc-5</i>	dorsale	100
Mutation <i>unc-6</i> ^{-/-} Transgénique <i>mec-7-unc-5</i> ⁺	dorsale non orientés ventrale	27 73 0

Les résultats sont exprimés en pourcentages d'axones orientés vers la région ventrale (situation normale), non orientés ou dirigés dorsalement. Noter que le déficit en *unc-6* renverse le phénotype induit par l'expression d'*unc-5*.

■■■ Et voici pourquoi les Noirs africains ne sont pas sensibles aux accès palustres dus à *Plasmodium vivax*. Les deux parasites responsables de l'immense majorité des accès palustres chez l'homme sont *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*. Cependant, les Noirs africains ne sont pratiquement affectés que de l'infestation par *P. falciparum* et semblent résistants à *P. vivax*. La collaboration entre plusieurs laboratoires américains [1] vient de révéler la base moléculaire de cette sélectivité des souches de *Plasmodium* pour différentes populations. Les Noirs américains sont en général dépourvus de l'antigène de groupe sanguin Duffy et ne fixent pas le peptide chimiotactique et pro-inflammatoire IL8. IL8 est l'une de ces cytokines inflammatoires dont A. Minty a récemment parlé dans un article de synthèse de *médecine/sciences* [2]. R. Horuk *et al.* démontrent que l'IL8 ne se fixe pratiquement pas aux globules rouges Duffy-négatifs. Un anticorps dirigé contre un antigène Duffy bloque la fixation d'IL8 ainsi que d'autres cytokines inflammatoires réunies sous le nom de chemokines (MGSA, NCP-1, RANTES, etc.). Enfin, l'IL8 et le MGSA bloquent la liaison d'un parasite proche de *P. vivax* (l'agent du paludisme simien, *P. knowlesi*). Ce travail est un exemple supplémentaire de l'utilisation comme récepteur d'un agent infectieux d'une protéine membranaire ayant normalement d'autres fonctions. Ces résultats suggèrent aussi qu'il pourrait être possible de synthétiser des agents antipaludéens dont la fonction serait de se fixer aux récepteurs des différentes souches de *Plasmodium* et d'éviter ainsi l'infestation des érythrocytes.

[1. Horuk R, *et al.* *Science* 1993 ; 261 : 1182-4.]

[2. Minty A. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 578-88.]