

■■■■ **Anomalie du transport intracellulaire de la molécule CTLA-4 dans le syndrome de Chediak-Higashi.**

Une activation lymphocytaire T incontrôlée, caractérise l'évolution d'une maladie héréditaire du système immunitaire, le syndrome de Chediak-Higashi (CHS). Spontanément ou à la suite d'une infection, les patients CHS développent une prolifération polyclonale des lymphocytes T, principalement de type CD8, qui, en association avec des macrophages activés, infiltrent les différents organes et entraînent le décès des patients. Ce syndrome se caractérise également par un albinisme, un défaut de la cytotoxicité des lymphocytes T et NK ainsi que, de façon très remarquable, par la présence de granulations intracytoplasmiques géantes de type lysosomiales dans toutes les cellules de l'organisme. Le gène *LYST* (*lysosomal trafficking regulator*), responsable de cette maladie, a récemment été identifié [1, 2]. Son produit régulerait le tri et/ou le transport de protéines lysosomiales [3]. Ainsi, un défaut de *LYST* entraîne la séquestration, dans ces structures intracytoplasmiques géantes, d'un certain nombre de ces protéines (mélanine, enzymes lytiques...) à l'origine de l'albinisme et du défaut de cytotoxicité. Il vient d'être montré que la perturbation du trafic intracellulaire résultant d'une anomalie de *LYST* entraîne également le défaut d'expression d'une molécule régulatrice de l'activation lymphocytaire, la molécule CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) [4]. Dans les lymphocytes T CD8⁺ des sujets CHS, la molécule CTLA-4 est localisée essentiellement dans les structures lysosomiales géantes et n'est pas exprimée normalement à la surface de ces lymphocytes au cours de l'activation. En revanche, chez la souris beige, homologue murin du CHS, qui présente toutes les caractéristiques du CHS, mais ne développe jamais de prolifération lymphocy-

taire incontrôlée, la molécule CTLA-4 est normalement exprimée à la surface des lymphocytes T activés. Ces résultats suggèrent fortement un rôle de cette molécule dans le défaut du contrôle de la réponse immune qui caractérise cette maladie. Pour la première fois, un rôle régulateur de CTLA-4 *in vivo* chez l'homme pourrait être mis en évidence.

- [1. Nagle DL, *et al. Nat Genet* 1996; 14: 307-11.]
- [2. Barbosa MD, *et al. Nature* 1996; 382: 262-5.]
- [3. Faigle W, *et al. J Cell Biol* 1998; 5: 1121-34.]
- [4. Barrat FJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8645-50.]

■■■■ **Bien vieillir ou bien manger, il faut choisir !**

Dans un travail publié par *Science* en août 1999 [1], un groupe de chercheurs de l'université du Wisconsin (USA) a appliqué la technologie fascinante des *microarrays* (*oligonucleotide-based microarrays*) à l'analyse des effets de l'âge et de la restriction calorique dans le muscle. Le profil d'expression génique musculaire de trois souris jeunes (5 mois) a été comparé à celui de trois souris âgées (30 mois), engendrant 9 comparaisons possibles. Cette étude fournit une cartographie des gènes participant au métabolisme énergétique, protéique et calcique, à la réponse au *stress*, aux biosynthèses, à la réparation de l'ADN et au fonctionnement neuronal, qui sont induits ou réprimés au cours du vieillissement. Les 6347 gènes testés ont été classés par intensité d'induction ou de répression : l'expression de 58 d'entre eux est augmentée d'un fac-

teur 2 au moins chez les souris âgées par rapport aux souris jeunes. Seize pour cent d'entre eux codent pour des protéines de réponse au *stress* ou de réparation de l'ADN et 9 % sont des gènes impliqués dans la croissance ou la réparation des neurones (neutrophine 3 ou PEA 3). Parmi les 55 gènes réprimés dans le muscle des souris âgées, 13 % sont des gènes-clés du fonctionnement mitochondrial, du métabolisme du glucose et du métabolisme des acides gras. Une seconde étude a comparé l'expression génique dans les muscles de souris âgées soumises à un régime standard et dans ceux d'animaux de même âge soumis à une restriction calorique sévère (76 % de nourriture en moins dès l'âge de 2 mois). Chez les animaux soumis à une restriction calorique, 84 % des altérations liées à l'âge dans les profils d'expression génique musculaire disparaissent complètement ou partiellement. L'induction des enzymes de la néoglucogénèse et du *shunt* pentose phosphate indique une réorientation des produits vers le métabolisme énergétique, la synthèse et le renouvellement protéique, la synthèse des acides gras et des précurseurs nucléotidiques et, au contraire, une répression de facteurs impliqués dans le *stress* oxydatif ou les processus de réparation de l'ADN. Les muscles de ces rongeurs présentent un profil biologique plus « jeune » que ceux des animaux qui n'étaient pas soumis à une restriction calorique ! Ce travail passionnant suggère que la restriction calorique permet de compenser certains effets de l'âge, une idée qui n'est pas nouvelle, mais qui trouve ici son fondement moléculaire. Notons cependant que les 6347 gènes étudiés correspondent à moins de 10 % du génome de la souris.

- [1. Lee CK, *et al. Science* 1999; 285: 1390-3.]