cers de l'œsophage, de l'estomac, du foie (5 % à 8 % chacun).
La constatation de ces longs délais pose évidemment un problème majeur de prise en charge, si on veut un résultat observable dans un futur pas trop lointain. Ce sont les adultes déjà fumeurs dont il faudrait obtenir qu'ils s'interrompent, et on sait que cette interruption est efficace [4] ; la mise en garde de la jeunesse, qui est également une nécessité, ne pourra se traduire, en effet, que d'ici un demi-siècle. Et, si la Chine a servi de modèle parce que l'étude y a été faite, il est évident que le même problème se pose dans de nombreux pays en développement : en Inde, au Mexique, en Égypte, en Afrique du Sud, pour n'en citer que quelques-uns, le jeune adulte, affronté à trop de problèmes, s'en évade dans la cigarette qu'il se procure facilement et qui n'est pas chère ■

Dominique Labie

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

RÉFÉRENCES

1. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, *et al.* Emerging tobacco hazards in China : 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1411-22.
2. Niu SR,Yang GH, Chen ZM, *et al.* Emerging tobacco hazards in China : 2. Early mortality results fom a prospective study. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1423-4.
3. Peto R, Chen ZM, Boreham J. Tobacco - the growing epidemic. *Nat Med* 1999 ; 5 : 15-8.
4. Bursaux E. Oui, le tabac est encore plus mauvais pour la santé que vous ne le pensiez ! *Med Sci* 1994 ; 10 : 1318-9.

TIRÉS À PART

D. Labie.

BRÈVES

Les lymphocytes B ont besoin de la phospho-inositide 3-kinase. Les phospho-inositide 3-kinases (PI3K) de classe I sont responsables de la production de phosphatidylinositol (PtdIns)-3,4,5-P_3, seconds messagers qui contrôlent de nombreux événements tels que la transmission du signal et le trafic membranaire *(m/s 1997, n° 4, p. 608)*. Toutes les PI3K de classe I existent sous forme d'hétérodimères constitués de deux sortes de sous-unités, p110 et p85. Il existe quatre isoformes de p110 (α, β, γ et δ) codées par des gènes différents. Les sous-unités catalytiques p110α, β et δ s'hétérodimérisent avec des sous-unités régulatrices dont les isoformes canoniques sont p85α et p85β. Ces protéines modulaires sont constituées d'une région amino-terminale comprenant un domaine SH3 et un domaine d'homologie des protéines rhoGAP, et d'une région carboxy-terminale portant deux domaines SH2. Le gène codant pour p85α code également pour deux isoformes (p50α et p55α) dépourvues de la région amino-terminale. Enfin, il existe un troisième gène codant pour une forme unique p55γ. Il ne semble pas exister de sélectivité d'association au sein d'un hétérodimère. L'invalidation génique du gène codant pour p85α, qui constitue la forme la plus abondante, vient d'être réalisée simultanément par deux groupes [1, 2]. Dans un cas, la production de p85α, p55α et p50α est abolie, alors que dans l'autre cas la synthèse des deux isoformes tronquées est préservée. Le développement embryonnaire de ces souris est normal mais elles meurent plus ou moins rapidement après la naissance. L'analyse du rôle de p85α dans le développement lymphocytaire a été réalisée, soit directement [1], soit par le système de complémentation, par des cellules ES homozygotes pour la mutation, de blastocystes de souris *RAG2*$^{-/-}$ qui sont incapables de réarranger les gènes des récepteurs de l'antigène et ne produisent ni cellules T ni cellules B mûres [2]. Le phénotype majeur observé est une réduction massive du nombre de cellules B mûres, une disparition des lymphocytes B1 péritonéaux et un blocage partiel de la différenciation au moment de la transition entre les compartiments pro- et pré-B. Les lymphocytes B mûrs de ces souris présentent, en outre, un déficit dans leur réponse proliférative à divers stimulus. Ces souris ne sont plus capables de produire une réponse à un antigène indépendant des lymphocytes T et une des deux souches mutantes présente une réduction des concentrations sériques d'immunoglobulines. Ce phénotype est très proche de celui des souris *xid (X-linked immunodeficiency)* qui résulte d'une mutation du gène codant pour la tyrosine kinase BTK (*Bruton tyrosine-kinase,* également mutée chez l'homme dans le XLA, un déficit immunitaire B sévère [3]), et souligne l'importance, pour son activation, du recrutement de BTK à la membrane plasmique par le biais de la liaison de son domaine PH au PtdIns-3,4,5-P_3 produit par l'action le la PI3K. Ces études indiquent également que les autres sous-unités adaptatrices n'ont pas une fonction redondante dans les cellules B (en particulier p85β) alors que dans le cas des cellules T une telle compensation existe, en particulier dans la réponse à une stimulation par la molécule CD3.

[1. Suzuki H, *et al. Science* 1999 ; 283 : 390-2.]
[2. Fruman DA, *et al. Science* 1999 ; 283 : 393-7.]
[3. De Saint-Basile G, Fischer A. *Med Sci* 1992 ; 8 : 562-71.]

L'OPGL contrôle l'ostéoclastogenèse et la réponse immunitaire par des mécanismes différents. L'OPGL *(osteoprotegerin ligand)*, aussi appelée RANKL *(receptor activator of NF-κB ligand)*/TRANCE *(TNF-related activation-induced cytokine)*/ODF *(osteoclast differentiation factor)* est une cytokine qui appartient à la famille des TNFα. Cette cytokine est impliquée dans le contrôle strict de la différenciation ostéoclastique, mais aussi dans la modulation de la réponse immunitaire en agissant sur la croissance des lymphocytes T et la fonction des cellules dendritiques. Elle agit par le biais de deux récepteurs, l'un membranaire RANK et l'autre soluble OPG, ce dernier étant plutôt vu comme un récepteur « leurre » *(decoy receptor)*. Kong *et al.* (Amgen, Toronto, Canada) [1] viennent de présenter les résultats de l'invalidation du gène de l'OPGL chez la souris. Les souris *opgl*$^{-/-}$ sont normales jusqu'au sevrage alors que le grave ralentissement de leur croissance par la suite est dû peut-être à l'absence de dents. Ce marqueur phénotypique signe généralement une ostéopétrose et, en effet, ces souris *opgl*$^{-/-}$ n'ont pas d'ostéoclastes. Ces cellules, résorbant l'os, ont une origine hématopoïétique dont les précurseurs appartiennent à la lignée monocyte/macrophage [2]. Les précurseurs ostéoclastiques des souris *opgl*$^{-/-}$ ne peuvent pas se différencier en ostéoclastes mûrs car les cellules stromales de l'environnement de la moelle osseuse ne produisent pas la cytokine. Leur capacité de se différencier est restaurée si on leur fournit l'OPGL. Cette cytokine est donc essentielle pour la formation des ostéoclastes. Les souris mutantes présentent également une altération du développement des lymphocytes T et des lymphocytes B objectivée, respectivement, par une diminution de la taille du thymus et une splénomégalie. Le développement des cellules T est (partiellement ?) bloqué lors de la transition des précurseurs ($CD4^-$ $CD8^-$) $CD44^-$ $CD25^+$ en thymocytes $CD44^-$ $CD25^-$; pour les lymphocytes B on observe un défaut de maturation des cellules proB de type $B220^+$ $CD43^+$ $CD25^-$ en $B220^+$ $CD43^-$ $CD25^+$. Dans ces deux cas, et à l'inverse de la différenciation ostéoclastique, il s'agit d'un défaut intrinsèque aux précurseurs T et B qui n'est pas corrigé par l'apport de cytokine. Il est à noter que chez les souris *opgl*$^{-/-}$ les macrophages et les cellules dendritiques apparaissent normaux ; ces dernières sont capables de stimuler la production de cytokines de lymphocytes T allogéniques normaux ; en revanche, des lymphocytes T de souris *opgl*$^{-/-}$ stimulés par des cellules dendritiques de souris sauvages ne produisent pas de cytokines, soulignant la gravité de la perturbation du développement des lymphocytes T en absence d'OPGL. Enfin, les souris *opgl*$^{-/-}$ n'ont absolument aucun ganglion lymphatique mais conservent une architecture splénique normale et forment toujours des plaques de Peyer au niveau de l'intestin. Au total, la dénomination évocatrice de l'OGPL apparaît sans doute trop focalisée pour cette cytokine qui, comme les autres membres de la famille du TNFα, semble avoir des rôles physiologiques très variés.

[1. Kong YY, *et al. Nature* 1999 ; 397 : 315-23.]
[2. Jurdic P, Solari F. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1285-93.]