

■■■■ **CD45, un inhibiteur de la voie JAK-STAT?** La fonction de l'antigène CD45, dit pan-leucocytaire, est bien connue dans les lignées lymphoïdes: c'est une tyrosine phosphatase ciblant les kinases de la famille Src (par exemple Lyn) induites par l'activation des récepteurs à l'antigène dans les lymphocytes B et T. Cependant, l'expression de CD45 n'est pas restreinte aux lymphocytes et se trouve à la surface de toutes les cellules hématopoïétiques, à l'exception des globules rouges. Or si l'on en croit les résultats publiés en janvier dans *Nature*, CD45 exerce aussi sa fonction de phosphatase sur les protéines de la voie JAK-STAT (*m/s 1998, n° 10, p. 1129*) et s'avère donc être un des multiples garde-fous des voies de signalisation induites par les cytokines, au côté des SOCS (*suppressor of cytokine signaling*) (*m/s 1999, n° 11, p. 1259*) ou de la phosphatase SHP1. L'hypothèse est née de l'observation d'une prolifération accrue des cellules médullaires issues de souris *CD45<sup>-/-</sup>* en réponse à des cytokines comme l'interleukine-3. Dans un système non cellulaire reconstitué *in vitro*, la protéine recombinante CD45 ne déphosphoryle directement ni STAT-3, ni STAT-5, mais JAK-2, JAK-1 et Tyk-2, et CD45 se lie à JAK-2. Cette même fonction de CD45 peut être reconstituée dans des cellules COS. D'une façon générale, les cellules issues des souris *CD45<sup>-/-</sup>* répondent mieux aux cytokines, que ce soit les progéniteurs érythroïdes en réponse à l'érythropoïétine ou les progéniteurs granulo-macrophagiques en réponse à l'IL-3. Qui plus est, la réponse à l'interféron- $\alpha$  (qui fait intervenir JAK-1) était elle aussi augmentée, ce qui explique la résistance des souris *CD45<sup>-/-</sup>* à l'infection par un picornavirus, infection létale chez les souris sauvages. Comme toujours dans ces études, on s'interroge sur les conséquences en pathologie humaine de telles observations. Les anomalies de CD45 existent: dans 10 % des cas de leucémies aiguës, CD45 est indé-

table, et des mutations ont été décrites chez des enfants atteints de dysfonctionnement immunitaire, dont certains évoluaient vers un lymphome. Il est vrai que pour la cellule, une stimulation accrue (mutation activatrice d'un récepteur) ou une inhibition diminuée (absence de CD45) aboutissent toutes deux au même résultat, une hyperprolifération cellulaire dont on connaît les dangers.

[1. Irie-Sasaki J, *et al. Nature* 2001; 409: 349-54.]

■■■■ **IL-10, IL-22, IL-20, IL-19, IL-n - 1, IL-n + 1.** Voici une suite mathématique dans laquelle les immunologistes ont aujourd'hui bien du mal à se retrouver. Les trois nouvelles interleukine-22, -20 et -19 définissent une nouvelle sous-famille de cytokines apparentée à l'IL-10. Leur ordre d'incrémentation et d'apparition dans la littérature n'ont pas forcément coïncidé. Ceci est largement dû au fait que ces molécules ont initialement été isolées par des sociétés de biotechnologie qui ont criblé par bio-informatique des données génomiques. Leur premier souci était alors de breveter leur découverte, avant de les publier. Ainsi, les données principales sur l'IL-19, initialement accessibles sur le site de propriété industrielle américaine ([www.uspto.gov](http://www.uspto.gov)), ont plus récemment été publiées par une équipe académique [1]. En ce qui concerne l'IL-20, sa caractérisation a été réalisée par la Société Zymogenetics [2]. Quant à l'IL-22, c'est la plus ancienne à avoir été décrite, par le groupe de J. Christophe Renaud [3], et par Genentech. La famille des cytokines apparentées à l'IL-10 continue de s'agrandir et deux membres supplémentaires, n'ayant pas encore la nomenclature « interleukine », y sont associés. Il s'agit des protéines mda-7 [4] et AK155 [5]. Il est fort probable que les données récentes du génome humain confortent encore cette famille. Par ailleurs, les virus ne sont

pas en reste, puisque après l'IL-10 virale codée par le virus EBV, le CMV produit également un analogue viral de l'IL-10 [6]. Les premières caractérisations de récepteurs des nouveaux membres de la famille IL-10 commencent à être publiées et, comme cela pouvait être pressenti, il va y avoir partage de certaines sous-unités réceptrices communes pour former leurs récepteurs fonctionnels [7]. Compte tenu des activités extrêmement pléiotropes de l'IL-10, il y a fort à parier que cette nouvelle famille de cytokines fera parler d'elle.

- [1. Gallagher G, *et al. Genes Immunol* 2000; 1: 442-50.]
- [2. Blumberg H, *et al. Cell* 2001; 104: 9-19.]
- [3. Dumoutier L, *et al. J Immunol* 2000; 164: 1814-9.]
- [4. Jiang H, *et al. Oncogene* 1995; 11: 2477-86.]
- [5. Knappe A, *et al. J Virol* 2000; 74: 3881-7.]
- [6. Kotenko SV, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97; 1695-700.]
- [7. Kotenko SV, *et al. J Biol Chem* 2001; 276: 2725-32.]

■■■■ **Étude cristallographique de l'interleukine-6 virale associée à son récepteur gp130.** L'herpèsvirus de type 8 est associé au développement du sarcome de Kaposi, notamment au cours de l'évolution du SIDA. Cet herpèsvirus code pour un analogue viral de l'IL-6 ou IL-6v, qui présente une homologie de séquence de 25 % avec la cytokine. La protéine transmembranaire gp130 est exprimée par l'ensemble des cellules de l'organisme et intervient dans la formation des récepteurs de plusieurs cytokines. La fixation membranaire de l'IL-6 nécessitera en plus de gp130, l'implication d'une chaîne spécifique ou « récepteur alpha », essentiellement extramembranaire, qui conditionne l'association de l'IL-6 à la membrane. L'IL-6v, en revanche fixe et transmet son information dans la cellule en utilisant unique-

ment gp130. L'IL-6v associée à une portion extracellulaire de son récepteur gp130 ont récemment été cristallisés [1]. La portion étudiée de gp130 comporte 3 domaines: un premier domaine NH2 de type immunoglobuline, suivi des « domaines 2 et 3 », formant entre eux un angle de 80° et qui définissent le « motif de fixation des cytokines ». L'IL-6v, comme de nombreuses cytokines, présente une structure en 4 hélices alpha disposées en faisceau. L'IL-6v et la gp130 associée se dimérisent et forment un tétramère, nécessaire à l'activation de la transduction. L'IL-6v est alors en contact avec 2 molécules de gp130 orientées de façon symétrique l'une par rapport à l'autre. Un premier site de liaison est assuré par une surface hydrophobe de l'IL-6v (boucle AB, début de l'hélice D) qui entre en contact avec des boucles situées de part et d'autre de l'angle sortant de 80° qui articule les domaines 2 et 3 de gp130. Un deuxième site de liaison est assuré par un contact de l'IL-6v avec la deuxième molécule de gp130 au niveau de son « domaine 1 » de type immunoglobuline. La seconde molécule d'IL-6v adopte une position symétrique par rapport à la première et utilise les sites respectifs encore libres sur les 2 molécules de gp130. Cette étude apporte des éléments très forts montrant que les cytokines de la famille de l'IL-6 engagent 2 molécules de ligand, 2 récepteurs de signalisation, et, s'il y a lieu, vraisemblablement 2 récepteurs alpha pour entraîner une réponse fonctionnelle. Ce modèle hexamérique est également transposable aux cytokines de la famille de l'IL-12, structurellement proches.

[1. Chow DC, *et al. Science* 2001; 291: 2150-5.]

■■■■ **Perdre du poids en mangeant plus, c'est possible!** Les manipulations génétiques chez la souris conduisent souvent à des phénotypes peu enviables ! Ce n'est pas le

cas des souris de deux lignées créées récemment, qui ont la « chance » de ne pas accumuler de graisse tout en mangeant plus que leurs congénères sauvages. L'une de ces lignées [1] est invalidée pour le gène codant pour une isoforme musculaire de l'acétyl CoA carboxylase (ACC2). En l'absence de cette enzyme, la concentration de son produit, le malonyl CoA, est extrêmement réduite, ce qui lève l'inhibition exercée par ce métabolite sur l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. Chez les souris déficientes en ACC2, la dégradation oxydative des acides gras est effectivement augmentée, principalement dans les muscles squelettiques et le cœur, tissus dans lesquels cette isoforme s'exprime normalement. La seconde lignée [2] sur-exprime le gène d'une protéine découplante, UCP3 (*m/s 1998, n°8-9, p. 889*), sous contrôle du promoteur de l'actine  $\alpha$  dans les muscles squelettiques. Bien que la fonction exacte de cette isoforme soit encore imprécise, la synthèse d'UCP3 est induite dans les situations où l'oxydation des acides gras est stimulée (jeûne, nouveau-né allaité). On peut donc penser que, comme chez les souris ACC2<sup>-/-</sup>, les souris sur-exprimant UCP3 dégradent plus efficacement leurs acides gras que les souris sauvages. Les phénotypes observés sont très semblables et associent augmentation de la prise alimentaire et diminution de la masse adipeuse, face à une activité et à une croissance normales. Il est curieux de constater que, dans les deux cas, la modification génique concerne spécifiquement le muscle, mais a un effet sur l'organisme entier. Par quels mécanismes ? C'est encore loin d'être élucidé. Il est amplement prouvé que le tissu adipeux envoie des signaux vers les muscles à travers la sécrétion de leptine, de résistine (*m/s 2001, n°3, p. 381*) et d'autres facteurs encore à découvrir [3]. La communication en sens inverse, du muscle vers le tissu adipeux, semble donc également possible au vu de ces travaux. D'autre part, la ques-

tion reste posée de savoir pourquoi les souris mangent plus. Est-ce un effet de la diminution de leptine liée à la réduction de la masse adipeuse ou, alternativement, les muscles seraient-ils capables de communiquer avec les centres hypothalamiques de contrôle de la prise alimentaire? Quels que soient les mécanismes et les signaux impliqués, le niveau de malonyl CoA dans le muscle semble être un facteur crucial de l'homéostasie énergétique. Il faut noter, à ce sujet, que la contraction musculaire diminue le malonyl CoA *via* un effet de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) et que cette kinase induit également UCP3 dans le muscle squelettique [4, 5]. Finalement, et s'il suffisait de faire un peu de gymnastique... ?

[1. Abu-Elheiga L, *et al. Science* 2001; 291: 2613-6.]

[2. Clapham JC, *et al. Nature* 2000; 406: 415-8.]

[3. Abel ED, *et al. Nature* 2001; 409: 729-33.]

[4. Saha AK, *et al. J Biol Chem* 2000; 275: 24279-83.]

[5. Zhou M, *et al. Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E622-9.]

### Diplôme inter-universitaire de cytométrie en recherche et en clinique

La prochaine session du DIU, organisée par l'École Pratique des Hautes Études et les Universités Joseph Fourier et Reims-Champagne-Ardenne, aura lieu en 2001-2002. Comme les autres années, quatre modules sont prévus :

22-26 octobre 2001 à Grenoble,  
26-30 novembre 2001 à Grenoble,  
21-25 janvier à Reims  
et 18-22 mars à Grenoble.

En raison du nombre limité de places, les candidats intéressés par cet enseignement doivent rapidement adresser leur lettre de candidature et contacter le service de la formation continue de leur établissement.

Pour toute information, contacter :  
Xavier Ronot, tél. : + 33 (0)4 76 54 94 63  
Fax : + 33 (0)4 76 54 94 14  
E-mail : xavier.ronot@ujf-grenoble.fr