

transformation *in vitro* des lymphocytes [1], est absente des lésions pré-invasives et des carcinomes naso-pharyngés, de même que la protéine ZEBRA (*Z Epstein-Barr replication activator*), nécessaire à l'entrée des cellules dans le cycle lytique; cela confirme le caractère latent de l'infection cellulaire par EBV dans ces carcinomes.

On a de nombreux exemples de l'effet de LMP-1 sur la croissance cellulaire: LMP-1 est indispensable à la transformation *in vitro* des lymphocytes B en lignées blastolymphoïdes et provoque de nombreux signes d'activation des lymphocytes B infectés par EBV; en outre, elle est à l'origine de la transformation de lignées cellulaires fibroblastiques de rongeurs, inhibant l'arrêt de la croissance par contact intercellulaire ou supprimant le besoin d'adhérence à un substrat pour le maintien de la croissance cellulaire; elle augmente ainsi la tumorigénicité de ces cellules chez les souris *nude* (*m/s n° 6, vol. 6, p. 589*); des souris transgéniques exprimant *LMP1* dans la peau développent une hypertrophie de l'épiderme; dans des lignées épithéliales humaines, LMP-1 empêche la différenciation et augmente l'expression de récepteurs de l'EGF (*epidermal growth factor*).

L'étude du mécanisme d'action de LMP-1 dans la stimulation de la croissance cellulaire a récemment permis de le relier à celui des ligands et récepteurs de la famille des TNF (*tumor necrosis factor*) [4]. L'effet de EBV sur la croissance des lymphocytes B ressemble fortement à celui de l'activation du récepteur CD40 (un récepteur de la famille TNF [5, 6]) en présence d'IL4. Sachant que LMP-1 s'associe en agrégats dans la membrane plasmique des cellules, on peut faire l'hypothèse qu'elle prend ainsi l'aspect d'un récepteur activé, et que son action emprunte la même voie que CD40 (*figure 1*). La transmission du signal de croissance en aval de la queue cytoplasmique des récepteurs du TNF met en jeu une famille de protéines appelées TRAF (*TNF-associated factors*) dont l'un des membres, TRAF-3, se lie avec une forte affinité au domaine cytoplasmique de CD40; or un seg-

ment du domaine cytoplasmique de LMP-1, qui joue un rôle important dans l'induction de la prolifération des lymphocytes B, interagit lui aussi avec TRAF3. TRAF3 pourrait donc être un élément clé de la transmission du signal de croissance à partir du récepteur CD40 ou de LMP-1. La voie de transmission de TRAF au noyau n'est pas encore connue; elle pourrait impliquer une kinase, comme représenté sur la *figure 1*, normalement activée par CD40 (ou un autre récepteur de TNF) agrégé; LMP-1, toujours oligomérisée, activerait cette voie de transmission du signal de façon constitutive. Les résultats rapportés ici, montrant que LMP-1 est synthétisée dans les lésions pré-malignes, font entrevoir une possibilité thérapeutique à ce stade: le blocage des effets de LMP-1 pourrait arrêter la dysplasie avant la transformation maligne. On peut aussi se demander si la tumorigénèse naso-pharyngée pourrait être influencée par l'existence d'anomalies cellulaires préexistantes dans la voie de transmission du signal de croissance décrite, dues à des phénomènes génétiques ou liés à l'environnement; la différence importante de prévalence de ces carcinomes dans les pays occidentaux et en Asie, en particulier en Chine où ils sont vingt fois plus fréquents, pourrait trouver là une explication.

E.B.

1. Marelle L, Rea D, Raphael M. Le virus d'Epstein-Barr et les proliférations lymphoïdes. *médecine/sciences* 1993; 9: 693-700.
2. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 693-8.
3. Kieff E. Epstein-Barr virus. Increasing evidence of a link to carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 724-6.
4. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, Van Arsdale T, Ware C, Kieff E. The Epstein-Barr virus transforming protein protein LMP-1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell* 1995; 80: 389-99.
5. Banchereau J. Interleukine-4. *médecine/sciences* 1990; 6: 946-53.
6. Banchereau J, Bazan F, Blanchard D, et al. The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 881-922.

■■■ Le ginsenoside: le nouvel « opium » du peuple. Le ginseng (*Panax ginseng*), racine d'une plante médicinale orientale, est utilisé en Orient pour ses vertus anti-stress. La molécule responsable de ces effets, baptisée le ginsenoside Rf (Rf), est identifiée comme étant une saponine (structure *steroid-like* associée à des groupements sucre) présente en quantité traceuse dans la plante. Une étude fonctionnelle démontre l'effet inhibiteur puissant *opioid-like* de Rf sur l'activité des canaux  $Ca^{2+}$  de type N dans des neurones sensitifs issus de ganglions de racines dorsales de rat [1]. Il est bien connu, par ailleurs, que l'activation de ces canaux dans les neurones sensoriels est nécessaire à l'induction de la sécrétion de neurotransmetteurs par ces cellules [2]. Dans le modèle utilisé, le Rf est actif même en présence d'antagonistes des récepteurs des opiacés, des récepteurs muscarinique,  $\alpha 2$  adrénergique et  $\gamma$ -aminobutyrique, ce qui suggère que Rf agit probablement *via* un récepteur encore inconnu. Enfin, il est démontré qu'une protéine G au moins est impliquée dans le mécanisme d'action de Rf sur les neurones sensoriels. Le rôle analgésique et antinarcotique d'extraits de ginseng [3] associé à la découverte dans cette plante d'un nouvel agent puissant *opioid-like* permettra probablement d'élargir les moyens d'investigation du mécanisme et de la modulation de la neurosécrétion.

- [1. Nah SY, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8739-43.]
- [2. Holz GC, et al. *J Neurosci* 19; 8: 463-71.]
- [3. Bhargava NH, et al. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 521-5.]