

Dernière heure : un travail très récent réunissant les équipes française de Boué et anglaise de Williamson vient de montrer que les formes de mucoviscidose avec et sans iléus méconial (facteur très important de gravité clinique) ont un haplotype différent vis-à-vis de la sonde pJ3.11. Ces résultats suggèrent un multi-allélisme — plusieurs mutations dans un même locus — au cours de la mucoviscidose. [Mornet E. et al. Lancet 1988; i: 376-8.]

Collagène de type IV et antigène de Goodpasture

Le collagène de type IV est le composant le plus important des membranes basales. Le monomère de collagène IV est constitué de 2 chaînes polypeptidiques, $\alpha 1$ et $\alpha 2$. Ces chaînes forment une triple hélice dont l'extrémité NH_2 terminale constitue le domaine 7S et l'extrémité carboxylée, le domaine globulaire, non collagénique, appelé NCI. Ces deux domaines sont les sites principaux d'interaction par lesquels les molécules s'organisent en réseau [1].

L'antigène de Goodpasture est localisé dans le domaine globulaire NCI du collagène IV. C'est cet antigène qui est responsable de l'auto-immunisation observée au cours du syndrome de Goodpasture (qui associe une glomérulonéphrite grave et des hémorragies dans les alvéoles pulmonaires, et qui est caractérisé par la présence d'anticorps dirigés contre les membranes basales glomérulaires et alvéolaires). Un anticorps monoclonal P1 a été obtenu par Pusey *et al.* [2]; il se fixe de façon linéaire le long des membranes basales des glomérules, des capsules de Bowman, des tubes distaux dans le rein, des alvéoles pulmonaires, des plexus choroïdes, du cristallin, de la choroïde et de la rétine dans l'œil, enfin de la cochlée. Les sites de fixation sont identiques à ceux observés à l'aide d'anticorps élués du rein de malades atteints de syndrome de Goodpasture [2]. Récemment Butkowski *et al.* ont montré que le NCI extrait de la membrane basale de cristallin de bœuf (identique à celui présent

dans la membrane basale glomérulaire) non seulement dérive des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$, mais contient également deux sous-unités collagéniques, dénommées $\alpha 3$ (IV) et $\alpha 4$ (IV), l'une d'entre elles portant l'épitope de Goodpasture [3].

Ces données sont importantes, non seulement pour comprendre le mécanisme de l'auto-immunisation dans le syndrome de Goodpasture, mais aussi pour analyser le défaut portant sur l'antigène de Goodpasture, mis en évidence chez certains malades atteints de néphropathie héréditaire avec surdité (ou syndrome d'Alport). Les gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ (IV) ont été localisés à l'extrémité distale du chromosome 13 [4], mais les gènes codant pour $\alpha 3$ et $\alpha 4$ (IV) n'ont pas jusqu'à présent été identifiés.

J.P. G.

1. Timpl R, Aumailley M. Biochimie des membranes basales. *Actualités Néphrologiques Hôpital Necker*. Paris : Flammarion, 1988 (sous presse).

2. Pusey CD, Dash A, Kershaw MJ, *et al.* A single autoantigen in Goodpasture's syndrome identified by a monoclonal antibody to human glomerular basement membrane. *Lab Invest* 1987; 56: 23-31.

3. Butkowski RJ, Langeveld JPM, Wieslander J, Hamilton J, Hudson BGJ. Localization of the Goodpasture epitope to a novel chain of basement membrane collagen. *J Biol Chem* 1987; 262: 7874-7.

4. Griffin CA, Emanuel BS, Hansen JR, Cavenee WK, Myers JC. Human collagen genes encoding basement membrane 1 (IV) and 2 (IV) chains map to the distal long arm of chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 512-6.

BRÈVES

Un modèle expérimental de maladie d'Alzheimer a peut-être enfin été mis au point chez le rat [1] après de très nombreux essais plus ou moins insatisfaisants. La défaillance des systèmes cholinergiques innervant l'hippocampe et le cortex cérébral est incriminée dans la physiopathologie de la démence sénile depuis plusieurs années. La destruction des noyaux du cerveau antérieur dans lesquels sont groupés les neurones cholinergiques à projection corticale ou hippocampique provoque effectivement, chez l'animal, des troubles comportementaux rappelant la démence sénile, et notamment des troubles de la mémorisation. Il n'avait pas été possible, cependant, de reproduire les altérations histologiques caractéristiques de la maladie, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, ce qui jetait un doute sur la cause réelle de la maladie. Arendash *et al.* viennent de démontrer que la lésion des neurones cholinergiques, par des substances neurotoxiques, induit l'apparition d'altérations histologiques ressemblant à ces plaques séniles et aux dégénérescences neurofibrillaires à condition... d'attendre que le rat vieillisse ! Les altérations histologiques apparaissent en effet plus de cinq mois après la lésion réalisée chez un jeune adulte, et sont particulièrement nettes 14 mois après, c'est-à-dire chez un vieux rat. La similitude entre le modèle expérimental et la maladie est encore indiquée par les dosages biochimiques qui démontrent que les neurotransmetteurs corticaux sont, pour la plupart, altérés parallèlement chez le vieux rat lésé et chez les malades alzheimeriens. La mise au point d'un bon modèle de maladie d'Alzheimer était un pas indispensable dans la recherche d'une thérapeutique adaptée, le voilà apparemment fait ! [Arendash GW, *et al.* *Science* 1987; 238: 952-6]

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ **Un anticorps dirigé contre le TNF (umor necrosis factor) permet de prévenir le choc septique secondaire à une bactériémie expérimentale chez le babouin.** Les facteurs bactériens responsables du choc des septicémies à bacilles Gram-négatifs sont les endotoxines et le lipopolysaccharide de membrane (LPS). Le LPS mime à lui seul de nombreux effets du choc septique. Il agit en provoquant la libération de cytokines, parmi lesquels les inducteurs de l'inflammation que sont l'interleukine 1 et le TNF. Injecté à l'animal, le TNF produit par recombinaison génétique provoque lui aussi un choc comparable à celui des septicémies. Le rôle du TNF comme intermédiaire du choc septique vient d'être illustré par le pouvoir protecteur contre ce dernier de l'injection préalable à des babouins d'anticorps anti-TNF. Peut-être une telle injection préventive d'anticorps anti-TNF jouera-t-elle demain un rôle essentiel dans la prévention des redoutables chocs infectieux observés en pathologie humaine. [Tracey JKJ, et al. *Nature* 1987; 330 : 662-4]

■ ■ ■ **La protéine CD4 a-t-elle un avenir dans le traitement du SIDA ?** Le marqueur de membrane CD4, caractéristique de certaines sous-populations de lymphocytes T [cellules accessoires, ou *helper* (*m/s* n° 2, vol. 3, p. 106)] est le récepteur principal des virus du SIDA HIV-1 et HIV-2 ; il se fixe spécifiquement à la glycoprotéine de surface gp 120 de ces virus (*m/s* n° 3, vol. 3, p. 180). L'idée est donc venue à de nombreuses équipes que cette molécule, sous une forme soluble, pourrait se lier aux virus et inhiber leur fixation au récepteur CD4 des cellules T, bloquant ainsi leur infectiosité. C'est ce que viennent de confirmer in vitro plusieurs équipes américaines et européennes [1-5]. De plus, l'addition à un milieu de culture de la protéine CD4 purifiée interfère peu avec les fonctions des

lymphocytes T CD4+, ce qui est un résultat important puisque cette molécule a également de l'affinité pour les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et aurait pu se révéler ainsi puissamment immunosuppressive. Les inconnues restent naturellement immenses quant à l'utilisation thérapeutique de cette molécule purifiée : sera-t-elle efficace sur l'infectiosité in vivo, et si oui à quel stade de l'infection ? L'absence d'immunosuppression in vitro sera-t-elle confirmée in vivo ? Des anticorps anti-CD4 ne se développeront-ils pas chez les sujets auxquels la préparation aura été administrée ? L'infection de cellules qui ne dépend pas du récepteur CD4 (cellules nerveuses, monocytes) sera-t-elle influencée ? En toute éventualité, les préparations de CD4 pourront constituer des réactifs de laboratoire intéressants et représenter au moins une nouvelle approche thérapeutique. [1. Smith DH, et al. *Science* 1987; 238 : 1704-7.] [2. Hussey RE, et al. *Nature* 1988; 331 : 78-81.] [3. Deen KC, et al. *Nature* 1988; 331 : 82-4.] [4. Trauncker A., et al. *Nature* 1988; 331 : 84-6.] [5. Fisher RA, et al. *Nature* 1988; 331 : 76-8.]

■ ■ ■ **Une anomalie de la réponse à la phosphorylation du canal chlore dans la fibrose kystique du pancréas.** L'imperméabilité à l'anion Cl⁻ des cellules épithéliales peut expliquer une grande partie des anomalies observées dans la fibrose kystique du pancréas (ou mucoviscidose). Normalement, les canaux chlores situés au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales sécrétoires, notamment des voies aériennes, sont « stimulés » (c'est-à-dire s'ouvrent) sous l'effet d'une phosphorylation activée par l'AMP cyclique. Grâce à l'utilisation de la technique du *patch clamp*, récemment présentée dans

cette revue [1], il vient d'être démontré que les cellules de sujets atteints de mucoviscidose ne répondaient ni à l'AMP cyclique ni à la sous-unité catalytique de la protéine kinase activée par l'AMP cyclique. Cela suggère que l'anomalie réside dans le canal lui-même, peut-être dans sa partie régulatrice dont l'état de phosphorylation contrôlerait normalement l'ouverture du canal [2, 3]. Les canaux chlores, fonctionnellement anormaux, sont néanmoins présents chez les malades et peuvent être activés par dépolarisation électrique des membranes. Le gène responsable de la maladie code-t-il pour l'une des sous-unités du canal chlore ?... La réponse ne saurait maintenant beaucoup tarder.

[1. Sauvé R. *médecine/sciences* 1987; 3 : 538-45.]

[2. Hoffman EP, et al. *Nature* 1987; 330 : 754-6.]

[3. Welsh MJ, Fick RB. *J Clin Invest* 1987; 80 : 1523-6.]

■ ■ ■ **Acide rétinolique et hypertrophie compensatrice d'un rein.** Après ablation d'un rein, se développe une hypertrophie compensatrice du rein restant. Argiles et al. [1] ont montré que dans les jours qui suivent la néphrectomie, apparaît dans l'urine (et non dans le sérum) une protéine identique ou homologue à la protéine de liaison de l'acide rétinolique (CRABP), alors qu'augmentent les taux sanguins de rétinoliques. On sait que ces derniers stimulent la synthèse d'ARN messager, d'ADN et de protéines, phénomènes observés au cours de l'hypertrophie compensatrice rénale. Les auteurs suggèrent qu'après ablation d'un rein, le métabolisme de la CRABP dans le rein restant se modifierait ; cela sensibiliserait les cellules rénales à l'augmentation des rétinoliques circulants et aboutirait au déclenchement de l'hypertrophie compensatrice.

[1. Argiles A., et al. *Kidney Int* 1987; 32 : 714-20]