

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Christian Geny (2)
Hélène Gilgenkrantz (1)
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie (1)
Thierry Lacaze-Masmonteil (1)
Claude Matuchansky
Brigitte Onténiente (2)
Marc Peschanski

(1) Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(2) CFJ 91.02, neuroplasticité et greffes intracérébrales, CHU Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Latre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Déficit complet en interleukine 2 par recombinaison homologue chez la souris (p. 861).

Mutation inactivante du gène *c-abl* par recombinaison homologue chez la souris (p. 861).

Des gènes de l'épilepsie chez la souris (p. 862).

Un vaccin vivant contre le choléra (p. 862).

Récepteur du FGF à haute affinité et infection par les virus herpès : des constatations (p. 862).

Max, le complice de Myc est enfin fiché ? (p. 866).

Hérédité mitochondriale paternelle (p. 869).

Un transporteur des acides aminés basiques est le récepteur d'un rétrovirus murin (p. 870).

Granulomatose chronique, NADPH oxydase et petite protéine G Krev-1 (p. 871).

Des anticorps synthétiques non protéiques (p. 871).

Confirmation que CFTR est bien un canal chlore sensible à l'AMP cyclique (p. 872).

Efficacité *in vivo* de l'immunoadhésine CD4 (p. 872).

Les fibrillines, une famille de protéines

altérées dans le syndrome de Marfan et les maladies apparentées (p. 872).

Quand les abzymes deviennent de vraies enzymes (p. 873)

Réponse immunitaire de l'intestin humain à une vaccination orale (p. 874).

Canal chlore et acidification intracellulaire : mécanisme des anomalies de sécrétion bronchique dans la mucoviscidose (p. 874).

Un ARN et une protéine anti-prion (p. 874).

Régulation post-traductionnelle du facteur de transcription Pit-1 (p. 875).

L'hyperméthylation du site modifié dans le syndrome de l'X fragile entraîne l'inactivation du gène adjacent (p. 877).

La différenciation mégacaryocytaire serait due à une régulation négative des gènes de différenciation érythroïde (p. 878).

Les glucocorticoïdes induisent la transcription et l'expression des récepteurs adrénergiques α 1B (p. 878).

Le pouvoir immunosuppresseur de la ciclosporine FK506 passe-t-il par une inhibition de la calcineurine ? (p. 878).

Hépatite à virus C et transplantation d'organes (p. 879).

p34^{cdc2} n'est plus seule (p. 881).

Des modèles murins de maladie d'Alzheimer

Le feuillet de la protéine amyloïde et de son rôle dans la maladie d'Alzheimer est suivi de très près par notre revue (voir *m/s* n° 3, vol. 7, p. 294). Le cerveau des malades atteints de cette affection est le siège de deux types de lésions caractéristiques, les plaques amyloïdes et les pelotons neuro-fibrillaires. Les plaques amyloïdes sont formées d'un polypeptide de 42 acides aminés (le peptide β -amyloïde) dont la protéine

précurseur APP (*amyloid peptide precursor*) possède 695, 751 ou 770 acides aminés, cette diversité étant engendrée par épissage différentiel. La substance amyloïde est particulièrement abondante dans l'hippocampe et le cortex et a une localisation extracellulaire. Le rôle exact du peptide amyloïde dans la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer n'est pas connu, mais son implication directe est très fortement suggérée

par la récente découverte que des mutations du gène APP étaient retrouvées dans un petit nombre de maladies d'Alzheimer familiales (*m/s* n° 3, vol. 7, p. 294). L'absence de modèle animal a constitué jusqu'alors un obstacle à l'étude des mécanismes de constitution des lésions anatomiques caractéristiques de l'affection et de leurs relations avec les signes cliniques. Trois équipes viennent maintenant de présenter des modèles dif-

férents de souris transgéniques accumulant anormalement la substance β -amyloïde dans leur cerveau. D. O. Wirak *et al.*, de West Haven (CT, USA) et de Baltimore (MD, USA), ont créé deux lignées de souris transgéniques exprimant un fragment codant juste pour le peptide β -amyloïde placé sous le contrôle du propre promoteur du gène APP. Au bout d'un an, les animaux transgéniques ont un dépôt de substance β -amyloïde au niveau de l'hippocampe, en position intracellulaire [1]. Il est possible que des lésions neuronales conduisant à une nécrose cellulaire apparaissent secondairement et que des dépôts amyloïdes se forment alors à l'extérieur des cellules, comme cela est observé chez l'homme. D. Quon *et al.*, de Mountain View en Californie, ont utilisé une stratégie légèrement différente. Comme cela est rappelé plus haut, l'épissage différentiel du transcrit APP peut engendrer différents messagers codant pour différentes protéines dont les plus volumineuses possèdent, dans leur région extracellulaire, un motif très proche de l'inhibiteur de Kunitz des protéases (*ms n° 5, vol. 4, p. 323*) (figure 1). Plusieurs équipes pensent qu'un déséquilibre entre les formes contenant ce motif et les formes ne le contenant pas pourrait être à l'origine de l'accumulation anormale du peptide β -amyloïde chez les patients affectés de maladie d'Alzheimer. Les souris transgéniques créées par l'équipe californienne exprimaient donc une construction du gène APP codant pour la forme de 751 acides aminés, sous la direction du promoteur du gène de γ -énolase dont l'activité est spécifique des cellules neuronales. Ces animaux examinés entre 5 et 15 mois ont des dépôts de substance amyloïde dans les régions extracellulaires de l'hippocampe et du cortex, mimant ainsi les lésions observées chez l'homme [2]. Jean Marx, chroniqueur scientifique de la revue *Science*, rapporte également les résultats non publiés de R. Neve *et al.*, de l'université de Californie (Irvine, CA, USA). Cette équipe a obtenu des souris trans-

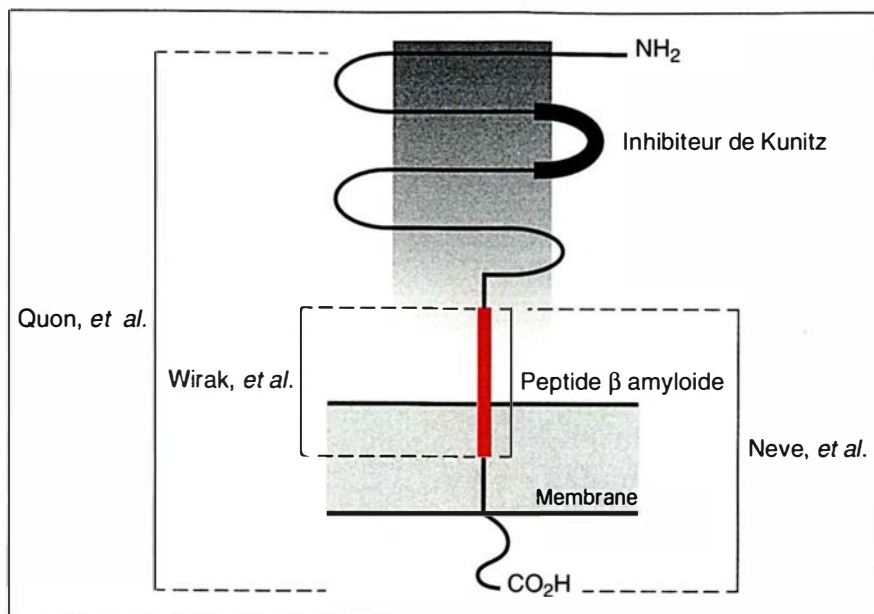


Figure 1. Schéma de la protéine APP et des différents fragments synthétisés chez les trois lignées de souris transgéniques récemment rapportées [1-3]. (D'après [3]).

géniques synthétisant les 104 acides aminés C-terminaux du précurseur APP. Ce fragment, qui inclut le peptide β -amyloïde (figure 1), a été démontré avoir des effets toxiques sur les cellules neuronales. Ces animaux aussi déposent de la substance amyloïde au niveau du cortex et de l'hippocampe, pour l'instant en position intracellulaire chez des souris âgées au maximum de 5 mois [3]. Neve *et al.* rapportent cependant que les premiers signes de dégénérescence neuronale apparaissent et que le peptide amyloïde est présent dans les lysosomes, ce qui est également une observation faite chez l'homme.

Nul doute que ces premiers modèles seront bientôt complétés par l'apparition de souris transgéniques exprimant les gènes APP humains mutés décrits par Goate *et al.*, au début de l'année, dans des formes familiales de maladie d'Alzheimer (*m/s n° 3, vol. 7, p. 294*). L'évolution des lésions anatomo-pathologiques, des désordres neurobiologiques et de la symptomatologie devraient permettre de préciser le rôle de la substance β -amyloïde

et la pertinence des mécanismes proposés de production des dépôts amyloïdes. Il sera ainsi possible de déterminer si, tardivement dans l'évolution de certains de ces modèles, des pelotons neuro-fibrillaires apparaissent, ou alors si cette lésion procède de phénomènes complètement différents de l'accumulation de la substance amyloïde. Une éventuelle limitation des modèles animaux est qu'ils ne permettent pas d'aller très loin dans l'analyse de ce qui est une des caractéristiques cliniques essentielles de la maladie d'Alzheimer, la détérioration cognitive.

A. K.

1. Wirak DO, Bayney R, Ramabhadran DV, *et al.* Deposits of amyloid β -protein in the central nervous system of transgenic mice. *Science* 1991 ; 253 : 323-5.
2. Quon D, Wang Y, Catalano R, Scardina JN, Murakami K, Cordell B. Formation of β -amyloid protein deposits in brains of transgenic mice. *Nature* 1991 ; 352 : 239-41.
3. Marx J. Alzheimer's research moves to mice. *Science* 1991 ; 253 : 266-7.