

■■■■ **Susceptibilité au cancer après invalidation du gène *MSH6*.**

Les gènes de réparation des mésappariements appartiennent à deux familles, *MSH* (*mutS homologs*) et *MLH* (*MutL homologs*) comportant chacune plusieurs membres [1]. Des mutations de *MSH2* et *MLH1* ont été incriminées dans la susceptibilité au cancer du côlon non polyposique ou syndrome de Lynch (HNPCC) [2]. En revanche, on n'a encore jamais mis en évidence de mutation germinale de *MSH6* dans ces cancers chez l'homme et on imaginait une redondance de sa fonction avec celle d'autres protéines de réparation. Il n'en est rien : l'invalidation de *MSH6* rapportée aujourd'hui dans *Cell* empêche toute réparation d'un mésappariement... d'une seule paire de bases [3]. Pour effectuer cette fonction, les protéines *MSH2* et *MSH6* s'hétérodimérisent, reconnaissent ainsi le mésappariement et mettent en route le système de réparation. La protéine *MSH6* est tout à fait indispensable à cette réparation. En revanche, la réparation d'une petite insertion (ou délétion) de 1, 2 ou 4 bases n'est pas inhibée par l'absence de *MSH6* ; il existerait donc un deuxième complexe de reconnaissance, formé vraisemblablement de *MSH2-MSH3*. Les souris *MSH6*^{-/-} développent des tumeurs à partir de 3-4 mois et ont une durée de vie diminuée de moitié. Le spectre de ces tumeurs est vaste, mais elles sont surtout gastro-intestinales et à type de lymphomes B ou T. Fait particulier, on n'observe aucune instabilité de microsatellite dans ces tumeurs. Les cibles précises des mutations non réparées responsables des tumeurs ne sont pas encore connues, mais il est intéressant de noter que l'expression du gène *Apc* a disparu dans les tumeurs coliques, à l'instar de ce qui a été observé chez l'homme (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1268*) dans les cancers du côlon avec défaut de réparation. Ce résultat confirme le rôle essentiel, pratiquement « per-

missif », des altérations de la fonction *Apc* dans la cancérogenèse colique.

[1. Radman M, *et al. Med Sci* 1994; 10: 1024-30.]
 [2. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]
 [3. Edelmann W, *et al. Cell* 1997; 91: 467-77.]

■■■■ **Des mutations touchant le récepteur Smoothened dans les épithéliomas baso-cellulaires.**

Le gène *PATCHED* (*PTCH*) est la cible de mutations dans le syndrome de Gorlin avec naevus baso-cellulaires et dans des épithéliomas cutanés baso-cellulaires sporadiques [1]. Ces mutations touchent le récepteur du facteur Sonic hedgehog (*Shh*) dont le potentiel inhibiteur sur le récepteur Smoothened (*SMO*) est levé par liaison du ligand (*m/s n° 3, vol. 13, p. 402*). Des néoplasies cutanées de type baso-cellulaires peuvent probablement être provoquées par l'activation à différents niveaux de la voie de transmission du signal *Shh* (*m/s n° 8/9, vol. 13, p. 1078*). Une équipe réunissant des chercheurs de Hong Kong et de Californie décrit maintenant plusieurs mutations du gène *SMO* dans des formes sporadiques d'épithéliomas cutanés baso-cellulaires [2]. Le récepteur *SMO* peut donc être considéré comme une cible thérapeutique potentielle pour le développement d'inhibiteurs qui pourraient avoir un effet anticancéreux.

[1. Gorry P, *et al. Med Sci* 1996; 12: 1105-8.]
 [2. Xie J, *et al. Nature* 1998; 391: 90-2.]

■■■■ **Recrutement de lymphocytes T CD4 suppresseurs par l'IL-10.**

L'induction et le maintien de la tolérance périphérique sont liés à une bonne régulation du système immunitaire. Outre la délétion des lymphocytes T autoréactifs ou leur incapacité de s'activer dans cer-

FORUM PEAU HUMAINE ET SOCIÉTÉ

Lyon, mercredi 27 mai 1998

Le Forum **Peau humaine et Société**, tribune d'échanges entre chercheurs, médecins, enseignants et industriels organise, chaque année, des nouvelles conférences sur des grands thèmes dans lesquels la **peau** est un acteur important au sein du **relationnel social de l'Homme**.

Pour plus de renseignements (modalités d'inscription, intitulé des conférences) contacter :

Madame Valérie Noly, Inserm Unité 346, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, 69347 Lyon Cedex 03, France.
 Téléphone : 04 72 11 02 92
 Fax : 04 72 11 02 90



BIODOCS

L'Association des Etudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?
 Vous cherchez un laboratoire de recherche ?**

BioDocs

- propose un annuaire des formations doctorales et des laboratoires avec des contacts étudiants ;
- offre des informations administratives et techniques sur la formation doctorale :
 - déroulement (inscriptions, sécurité sociale, service militaire...),
 - financements (montant et droits des bourses...),
 - débouchés publics et privés dans l'enseignement et la recherche ;
- développe un réseau d'échanges scientifiques

Vous êtes inquiet pour votre statut et votre avenir dans la recherche ?

BioDocs

- en tant que Membre de la CEC (Confédération des Étudiants-Chercheurs) agit auprès des institutions universitaires et politiques (Conseils Scientifiques d'Université...)
- défend les intérêts et le statut social des étudiants-chercheurs ;
 - œuvre dans le sens d'une augmentation du recrutement dans la recherche publique et l'enseignement supérieur

Vous êtes inquiet sur les débouchés dans la recherche ?

BioDocs

- cherche à valoriser la formation doctorale auprès des entreprises privées ;
- propose un annuaire de vos compétences aux entreprises privées ;
- organise des forums de rencontre entre les étudiants, les grands organismes de recherche et les sociétés privées de biologie et biotechnologies

BioDocs vous invite

à consulter le serveur web (Internet) <http://157.136.20.60>
 Contactez-nous également par e-mail (analenn@pasteur.fr)

taines conditions, la suppression active par une population de lymphocytes T et par des facteurs qu'ils sécrètent a souvent été proposée comme un important moyen de maintien de la tolérance périphérique (*m/s n° 2, vol. 6, p. 164*). Les mécanismes de cette suppression active ne sont pas élucidés, en partie parce que ces lymphocytes T régulateurs n'ont pas pu être isolés. On sait cependant que l'IL-10 joue un rôle fondamental dans le maintien de la tolérance au niveau de l'intestin. A titre d'exemple, les souris déficientes en IL-10 développent des maladies inflammatoires intestinales probablement provoquées par les antigènes entériques habituels. Il a été récemment montré [1] que l'activation chronique de lymphocytes T CD4 par un antigène et en présence d'IL-10 donne naissance à des clones T CD4 à faible capacité de prolifération et de sécrétion d'IL-2 et d'IL-4. En revanche, ces lymphocytes produisent des quantités importantes d'IL-10. Ces clones T, spécifiques d'un antigène, inhibent *in vitro* la prolifération d'autres lymphocytes T CD4 de même spécificité. Dans un modèle de souris transgéniques, la stimulation de clones T régulateurs par prise orale répétée de leur antigène prévient l'apparition des colites provoquées artificiellement. Puisque la fonction des lymphocytes T régulateurs s'exprime par des facteurs solubles, il est probable que leur activité suppressive, déclenchée par un antigène donné, s'étende à des lymphocytes du même environnement mais de spécificités différentes. Cette population de lymphocytes T à activité suppressive de la réponse immunitaire s'appelle désormais Tr1 pour *T regulatory cells 1*.

[1. Groux H, *et al. Nature* 1997; 389: 737-41.]

■■■■ CCR5 est le co-récepteur quasi exclusif du VIH-1 lors de la primo-infection. La transmission du VIH-1 s'effectue essentiellement par

des souches à tropisme macrophagique, pourtant très minoritaires dans le sang. Les cellules de Langerhans et les macrophages de la muqueuse et de la sous-muqueuse sont les cibles privilégiées de ces virus. Les virus à tropisme macrophagique utilisent le co-récepteur CCR5 alors que les virus à tropisme lymphocytaire utilisent CXCR4 (*m/s n° 1, vol. 13, p. 72*). En culture, les cellules de Langerhans expriment les deux types de co-récepteur [1]. En revanche, les cellules de Langerhans fraîchement isolées ne portent que CCR5 à leur surface et ne peuvent être infectées que par les virus à tropisme macrophagique. Dans ces cellules, CXCR4 est synthétisé mais reste intracellulaire. Il est probable qu'après l'entrée du virus, CXCR4 soit rapidement transporté à la surface cellulaire et participe à la série d'événements qui conduisent à l'activation des cellules de Langerhans, à leur migration vers les ganglions lymphatiques et à la dispersion du virus. Les macrophages, surtout ceux de la sous-muqueuse, expriment les deux co-récepteurs mais CXCR4 n'est pas fonctionnel et ne permet pas la fusion des virus à tropisme lymphocytaire. Par conséquent, au niveau des muqueuses, les virus à tropisme macrophagique sont préférentiellement infectants car seul le co-récepteur CCR5 est disponible. Un phénomène analogue est sans doute à l'origine de la prévalence des virus à tropisme macrophagique lors des infections par voies non sexuelles (materno-fœtale, aiguilles souillées). D'autre part, l'utilisation presque exclusive du CCR5 lors des premières étapes de l'infection par le VIH-1 est démontrée *in vivo* par la résistance au VIH-1 des individus ayant une délétion homozygote du CCR5 (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1037*) ou associée à une autre mutation du gène CCR5 [2].

[1. Zaitseva M, *et al. Nat Med* 1997; 3: 1369-74.]

[2. Quillent C, *et al. Lancet* 1998; 351: 14-8.]

■■■■ Rôle déterminant de la LBP dans la lutte contre les bactéries à Gram-. La première ligne de défense contre les infections est une réaction inflammatoire et la libération de médiateurs comme des radicaux oxygénés et des cytokines pro-inflammatoires par des macrophages et des granulocytes. Dans le cas des bactéries à Gram-, l'activateur principal de la réponse inflammatoire est le LPS (lipopolysaccharide), un composant de la membrane externe bactérienne. Le LPS se lie à une autre protéine, la LBP (*LPS-binding protein*) et est transféré vers le CD14 présenté par les macrophages ou vers les HDL. Le transfert du LPS vers le CD14 déclenche la réponse inflammatoire, essentielle pour le contrôle de l'infection. La fonction de la LBP a récemment été étudiée *in vivo* grâce aux souris déficientes en LBP [1]. Contrairement à ce qu'on pouvait attendre, la clairance du LPS n'est pas affectée par l'absence de LBP dans le sérum. En revanche, sans LBP, l'induction rapide de l'inflammation par le LPS ou les bactéries à Gram- n'a pas lieu et l'infection par *Salmonella typhimurium* devient fatale.

[1. Jack RS, *et al. Nature* 1997; 389: 742-5.]

■■■■ Un anticorps monoclonal reconnaît un épitope spécifique de la PrP^{sc}. Enfin l'outil tant attendu pour caractériser les particules prions infectieuses et faire le diagnostic des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) (maladie de Creutzfeldt-Jakob, encéphalopathie spongiforme bovine...) a été fabriqué [1]! Le protocole qui a permis d'isoler un tel anticorps a commencé par l'immunisation de souris *Prp*^{-/-} contre la PrP bovine recombinante (PrPrb), puis la fusion des cellules de la rate avec des cellules myéломateuses et sélection des cellules de l'hybride fabriquant des anticorps monoclonaux reconnaissant, soit la

Pr^{PBSE}, soit la PrPrb. Les équipes suisses de Zürich qui publient ces résultats ont obtenu un anticorps qui n'immunoprécipite pas la protéine normale mais seulement Pr^{PBSE}. Certains éléments rapportés suscitent la réflexion: (1) les protéines immunoprécipitées ne sont pas toutes résistantes à la protéinase K, propriété qui était jusqu'à présent la marque de l'anomalie. Cela suggère que ces protéines précipitées mais sensibles à la protéolyse seraient un intermédiaire dans la génération de Pr^{PBSE}; (2) comment, à partir d'une protéine normale, dont il a été vérifié qu'elle n'est pas infectieuse, les auteurs ont-ils pu obtenir des anticorps contre la forme anormale de la protéine? Le modèle décrit dans ces colonnes par M. Laurent [2] qui postule que les deux isoformes de la protéine sont dans un équilibre dynamique pourrait fournir une explication: au sein d'une quantité importante de PrP de structure normale, une petite partie de la protéine pourrait être en conformation anormale et déclencher la réponse immune particulière. Alternativement, les molécules normales pourraient s'associer de manière transitoire et former alors l'épitope spécifique du prion qui agirait comme un immunogène; (3) l'étude de cet épitope montre qu'il est formé de trois séquences peptidiques distinctes. Ces séquences ont été localisées sur la structure de la Prp de souris obtenue par résonance magnétique nucléaire; on note que deux de ces séquences sont proches l'une de l'autre, mais que la troisième est relativement éloignée des deux autres. Comment expliquer le rapprochement spatial de ces segments pour former un seul site de liaison? Le site est-il formé par modification structurale d'une seule molécule de Pr^{PBSE} ou, plus vraisemblablement, lors de l'agrégation de plusieurs? L'utilisation de cet anticorps, nommé 15B3, devrait permettre un bond en avant dans notre

connaissance du développement des ESST.

- [1. Korth C, *et al. Nature* 1997; 390: 74-7.]
 [2. Laurent M. *Med Sci* 1996; 12: 774-85.]

■■■■ **Vrai de vrai et dur comme fer, les implants dentaires ne datent pas d'hier.** En odontologie, les premières prothèses ostéo-intégrables furent réalisées vers 1960. C'est du moins ce que croyaient les odontologues... La découverte récente d'un implant datant de l'époque gallo-romaine témoigne de l'utilisation très ancienne de cette méthode. Des anthropologues français [1] ont en effet découvert dans une nécropole gallo-romaine (à Chantambre dans l'Essonne) le squelette d'un homme d'environ trente ans dont la deuxième molaire supérieure droite est remplacée par une fausse dent dotée d'une pseudo-racine qui adhère parfaitement à l'os alvéolaire. L'ostéo-intégration nécessite habituellement trois à six mois et, d'après les modifications du périodonte, il semble que l'implant ait été posé environ un an avant le décès du sujet, décès qui se situe vers la fin du premier siècle de notre ère (datation au radiocarbone). L'implant a dû être modelé d'après la dent d'origine et mis en place peu de temps après l'extraction. Les irrégularités de structure (zones plus sombres contenant du calcium et zones claires plus oxydées) suggèrent que le métal fut martelé à chaud pour lui donner sa forme. Bien que le fer ne soit certainement pas le métal idéal pour les prothèses dentaires, la surface rugueuse de la partie apicale permit une bonne adhérence à l'os alvéolaire, ce qui est considéré comme un des principaux critères pour la réussite de l'implant et il y a tout lieu de penser que celui-ci fut fonctionnel. Ainsi cette fausse dent venue du fond des âges nous prouve à la fois la validité des

implants ostéo-intégrables et l'excellente technicité des dentistes de la région parisienne du temps où Paris s'appelait Lutèce.

- [1. Crubézy E, *et al. Nature* 1998; 391: 29.]

Conférence Internationale sur les superoxyde dismutases Recherche fondamentale et implications cliniques Institut Pasteur Paris, 14-15 mai 1998 Organisateur : M. Edeas, S. Saito

Cette conférence internationale sera organisée en trois sessions.

Session 1 : Recherche fondamentale

Pénétration intracellulaire (sites de fixation, endocytose), signalisation intracellulaire et mécanisme d'action, régulation de gènes SOD.

Session 2 : Rôle de la SOD dans diverses pathologies

Sida, cancer, ALS, radiation, infertilité, rétinopathie, diabète.

Session 3 : Utilisation de la SOD en thérapeutique humaine

Isolement et caractérisation de nouveaux types de SOD, mimics et développement pharmacologique et galénique.

Découvrez de nombreuses informations se rapportant aux radicaux libres en pathologie humaine.

Renseignements :

Dr Marvin Edeas, Dr Catherine Claise
 Service de Biochimie, Hôpital Antoine-Béclère
 157, rue de la porte de Trivaux
 92140 Clamart, France.
 Tél. : 33 1 45 37 43 09
 Fax : 33 1 45 81 24 61
 E-mail : sod2000@hotmail.com
<http://www.pasteur.fr./Conf/SOD.html>