

■■■ **Salmonella Typhi utilise CFTR pour pénétrer dans les cellules épithéliales intestinales.** Les mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite dans le gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) sont responsables de la mucoviscidose. Dans les populations caucasiennes, la fréquence de la mutation $\Delta F508$ à l'état hétérozygote est particulièrement élevée (portage de l'ordre de 1/25). Une des explications proposées pour ce phénomène est que l'état hétérozygote augmenterait la résistance aux maladies infectieuses intestinales. Une équipe anglo-saxonne propose que cette maladie infectieuse soit la fièvre typhoïde. Le premier stade de la fièvre typhoïde est l'entrée de la bactérie responsable, *Salmonella Typhi*, dans les cellules épithéliales gastro-intestinales. *S. Typhi* va ensuite passer dans la circulation générale et entraîner la maladie. L'hypothèse des auteurs repose sur la mise en évidence de l'utilisation par *S. Typhi*, mais pas par *S. Typhimurium*, de la protéine CFTR pour pénétrer dans les cellules épithéliales. Des cellules exprimant la protéine CFTR normale internalisent plus de *S. Typhi* que des cellules isogéniques exprimant la mutation $\Delta F508$. Des anticorps monoclonaux reconnaissant le premier domaine extracellulaire de la protéine CFTR ainsi que des peptides synthétiques correspondant à la même région de la protéine CFTR inhibent la capture de *S. Typhi* par les cellules épithéliales. Chez les souris hétérozygotes $\Delta F508$ *S. Typhi* passent beaucoup moins (86% de diminu-

tion) dans la sous-muqueuse intestinale que chez les souris normales; aucun passage n'est observé chez les souris homozygotes $\Delta F508$. La microscopie immuno-électronique révèle, chez les souris normales, une liaison en plus grand nombre de *S. Typhi* aux molécules de CFTR que chez les souris hétérozygotes. Les auteurs proposent donc que la diminution de la présence de la protéine CFTR normale chez les sujets hétérozygotes pourrait diminuer la sensibilité à la fièvre typhoïde. Des travaux précédents avaient montré que les hétérozygotes pouvaient avoir un avantage sélectif contre la toxine cholérique (*m/s n° 2, vol. 11, p. 281*). Le choléra, endémique en Inde depuis des siècles, n'est apparu en Europe qu'en 1832 mais d'autres pathogènes tel *Escherichia coli* peuvent entraîner des diarrhées par production de toxines similaires (*m/s n° 5, vol. 10, p. 599*). On peut envisager que les effets de ces différentes bactéries s'ajoutent pour sélectionner des mutations à l'état hétérozygote du gène *CFTR*.

[1. Pier GB, et al. *Nature* 1998; 393: 79-82.]

■■■ **La calmoduline protectrice de la L-sélectine.** La L-sélectine, exprimée par les neutrophiles et les lymphocytes, est essentielle à l'interaction de ces leucocytes avec les cellules endothéliales. Lors de l'activation cellulaire (par exemple par le formyl-Met-Leu-Phe ou fMLP), le clivage protéolytique de la L-sélec-

tine dans un site proche de la membrane libère une partie extracellulaire soluble et laisse un court fragment transmembranaire. Kahn et al. (Boehringer Ingelheim et Université du Montana, USA) montrent qu'une des fonctions de la calmoduline dans la cellule au repos serait d'empêcher le clivage de la L-sélectine, par un mécanisme qui reste à définir [1]. Une approche biochimique directe prouve que la calmoduline se fixe au court domaine intracytoplasmique (17 acides aminés) de la L-sélectine. En présence d'inhibiteurs de la calmoduline qui empêchent cette liaison calmoduline/L-sélectine, l'expression de la L-sélectine à la surface des cellules chute en quelques minutes. Les auteurs montrent que cette disparition est la conséquence d'un clivage protéolytique de la L-sélectine. Il en résulte sur le plan fonctionnel une impossibilité pour les lymphocytes et les neutrophiles d'adhérer aux cellules endothéliales, blocage levé par des inhibiteurs de protéases. L'expression (et donc la fonction) de certains ligands/récepteurs d'adhérence peut donc être aussi réglée par un mécanisme protéolytique, comme l'est l'expression de certaines cytokines transmembranaires (TNF α , TGF α) ou de leurs récepteurs [2]. Il n'est d'ailleurs pas exclu que la calmoduline intervienne aussi dans la régulation de la protéolyse de ces molécules.

[1. Kahn J, et al. *Cell* 1998; 92: 809-18.]

[2. Gueydan C, Coessens E. *Med Sci* 1997; 13: 83-8.]

