Le passage cytoplasme-noyau : un rôle régulateur crucial pour la viabilité des cellules. L'existence de points de contrôle situés dans des phases variées du cycle permet à la cellule de l'arrêter si une bonne coordination des différentes étapes n'est pas obtenue [1]. En particulier, pour réchapper des dommages subis sur son ADN, la cellule est capable de bloquer toute mitose le temps que les systèmes de réparation effectuent leur tâche. Le système de la levure, très utile pour définir les voies de signalisation par études de complémentation entre mutants, a déjà permis d'établir que, après dommages à l'ADN, la phosphorylation, par la kinase Chk1, de la phosphatase mitotique CDC25 crée un site de reconnaissance pour les protéines 14-3-3, modulatrices *(m/s 1998, n° 8-9, p. 973)* [2]. Sachant que l'un des membres de cette famille, Rad24, agit sur le point de contrôle activé après dommages à l'ADN, le groupe de P. Russell vient de montrer [3] que la protéine Rad24 contrôle la distribution subcellulaire de CDC25. L'activation de ce point de contrôle entraîne la sortie de CDC25 du noyau et requiert les protéines Chk1 et Rad24. L'élimination de Rad24 conduit à une accumulation de CDC25 dans le noyau, tandis que la mutation du signal d'export présent sur Rad24 empêche à la fois les exclusions nucléaires de Rad24 et de CDC25, mais aussi la régulation de ce point de contrôle. En permettant la sortie hors du noyau de CDC25, la séquence du signal d'export nucléaire de la protéine Rad24 jouerait donc un rôle crucial sur le point de contrôle activé lors de dommages à l'ADN. Dans une autre étude sur le rôle de la translocation nucléaire des MAP kinases, derniers maillons d'une cascade de kinases cytoplasmiques, le groupe de J. Pouysségur vient d'établir [4] un rôle primordial pour la relocalisation des p42/p44 MAPK dans le noyau de la cellule de mammifère. La séquestration, dans le cytoplasme, de ces MAP kinases à l'aide d'une forme inactive de leur phosphatase régulatrice MKP-3/Pyst-1, n'affecte en rien leur capacité à être activées dans le cytosol alors que sont bloqués l'activité transcriptionnelle due à Elk1, facteur de transcription cible des MAP kinases p42/p44 et, surtout, le redémarrage de la synthèse d'ADN induite par les facteurs de croissance. Ainsi, l'activité cytoplasmique de ces MAP kinases ne suffit pas à expliquer leur rôle dans la mitogénicité ; en revanche, le passage des MAP kinases p42/p44 dans le noyau apparaît être une étape indispensable pour l'entrée des cellules dans le cycle de division.

[1. Russell P. *Trends Biochem Sci* 1998 ; 23 : 399-402.]
[2. Ford JC, *et al. Science* 1994 ; 265 : 533-5.]
[3. Lopez-Girona A, *et al. Nature* 1999 ; 397 : 172-5.]
[4. Brunet A, *et al. EMBO J* 1999 ; 18 : 664-74.]

Un nouveau concept de vaccination contre le VIH. Les stratégies de vaccination contre le VIH sont essentiellement fondées sur l'utilisation des protéines d'enveloppe gp120 du VIH recombinantes. Les anticorps induits neutralisent l'infection par des souches de laboratoire du VIH mais non par des isolats primaires isolés chez les patients. En revanche, les anticorps neutralisants produits *in vivo* chez les sujets infectés par le VIH sont capables de neutraliser différentes souches d'isolats primaires. Sur cette observation, Lacasse, *et al.* [1] ont posé l'hypothèse suivante : lors de l'interaction entre l'enveloppe du VIH et la molécule CD4, les changements conformationnels de l'enveloppe virale nécessaires à sa liaison aux co-récepteurs majeurs du virus, CCR5 et CXCR4, entraînent l'exposition au système immunitaire d'épitopes conformationnels. Des cellules COS exprimant une protéine d'enveloppe d'un isolat primaire provenant de patients suivis dans une cohorte hollandaise ont donc été cultivées avec une lignée cellulaire exprimant les récepteurs CD4 et CCR5. Les syncytiums formés, habituels dans de ce type de co-culture, ont été fixés par de la formaldéhyde. Ce « complexe de fusion cellulaire », inactivé, a été utilisé comme immunogène chez des souris rendues tolérantes aux co-récepteurs humains par l'expression des transgènes CD4 et CCR5. Les anticorps produits par les souris vaccinées inhibent *in vitro* l'infection de cellules humaines par l'isolat primaire du VIH exprimant la protéine d'enveloppe qui a servi comme immunogène. Par ailleurs, l'avantage évident de ce type d'immunisation par rapport à l'utilisation de protéine gp120 recombinante est l'observation d'une inhibition, par les anticorps vaccinaux, de l'infection par la majorité des isolats primaires testés dans cette étude (souche monocytotropique, T lymphocytotropique, Clades A, B, C, D et E). L'activité neutralisante des anticorps postvaccinaux est supérieure à celle des anticorps produits *in vivo* chez les patients infectés. Cela est vraisemblablement lié au démasquage d'épitopes cryptiques du VIH lors de la fusion cellulaire. La réalisation de vaccins à partir de complexes de fusion cellulaire inactivés n'est certes pas d'une grande faisabilité pour un développement clinique. Cependant, la mise en évidence d'une activité neutralisante élargie à différentes souches d'isolats primaires du VIH confère à cette approche vaccinale un avantage indiscutable sur l'utilisation de protéines gp120 recombinantes. Enfin, l'utilisation de complexes de fusion comme immunogènes peut être étendue à d'autres virus pour lesquels la protection vaccinale est obtenue uniquement par des vaccins vivants atténués.

[1. Lacasse RA, *et al. Science* 1999 ; 283 : 357-62.]