

■■■ **β-défensines : un lien entre l'immunité innée et adaptative.** La famille des défensines est composée de petits peptides qui possèdent une activité antimicrobienne contribuant à la défense anti-infectieuse des insectes, des plantes et également des mammifères (*m/s* 1999, n° 12, p. 1443) [1]. Les β-défensines, contrairement aux α-défensines produites par les neutrophiles et les cellules de Paneth de l'intestin, sont produites par les épithéliums de la peau, du rein et de l'arbre trachéo-bronchique. Chez l'homme, deux types de β-défensines ont été identifiés: HBD1 (*human β-defensin*) et HBD2. Yang *et al.* (*National Cancer Institute*, Frederick, MD, USA) [2] viennent de montrer que HBD2 induit la migration de cellules dendritiques dérivées de progéniteurs CD34⁺ et également des lymphocytes T « mémoires » CD4⁺/CD45RO⁺. Cet effet est sélectif puisque les cellules T « naïves » ou les monocytes ne sont pas sensibles à l'action d'HBD2. L'observation d'un blocage de cet effet chimiotropique par des inhibiteurs des petites protéines G a fortement suggéré aux auteurs une interaction entre HBD2 et le récepteur de chimiokine CCR6, exprimé par les progéniteurs CD34⁺. La mise en évidence d'un effet chimiotropique d'HBD2 sur des cellules exprimant CCR6 après transfection, et son inhibition en présence du ligand naturel de CCR6, MIP-3α, a confirmé cette hypothèse [3]. Malgré l'absence d'homologie de séquence entre HBD2 et MIP3α, ces résultats suggèrent que ces substances synthétisées naturellement utilisent CCR6 pour attirer sur le lieu de l'infection des cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène et des lymphocytes T « mémoires » permettant d'établir un lien entre une première ligne de défense anti-infectieuse et l'immunité spécifique.

- [1. Nicolas P, *et al. Med Sci* 1992; 8 : 423-31.]
 [2. Yang D, *et al. Science* 1999; 286 : 525-8.]
 [3. Samson M, *et al. Med Sci* 1999; 15 : 966-73.]

■■■ **Le support de la mémoire immunitaire.** Les lymphocytes T naïfs migrent dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires où ils rencontrent l'antigène présenté par les cellules dendritiques [1]. Après activation et prolifération, les cellules effectrices produites par ce contact migrent dans les zones B des organes lymphoïdes ou recirculent en périphérie. Une partie de ces cellules persiste à long terme comme « cellules mémoires » de la réponse immunitaire, permettant une réponse plus rapide et efficace après réintroduction de l'antigène. Les populations CD4 naïves et mémoires sont individualisées par l'expression des isoformes CD45 RA (sur les cellules naïves) et CD45RO (sur les cellules mémoires). Le groupe de Lanzavecchia (*Basel Institute for Immunology*, Suisse) a montré l'existence de deux populations de lymphocytes T mémoires chez l'homme, ayant des propriétés fonctionnelles différentes [2]. Celles-ci se distinguent par l'expression du récepteur de chimiokine CCR7 [3]. Les cellules CD45RO⁺/CCR7⁻ prolifèrent activement après stimulation du récepteur à l'antigène ou en présence d'antigènes de rappel comme le tétanus, et synthétisent des taux élevés d'IL-4, d'IL-5 et d'interféron γ caractéristiques de cellules mémoires effectrices (TEM). Les cellules CD45RO⁺/CCR7⁺ synthétisent des taux plus élevés d'IL-2 et stimulent la synthèse d'IL-12 par les cellules dendritiques. On les appelle *central memory T-cells* (TCM). Cette étude fait le lien, pour la première fois, entre des fonctions lymphocytaires T et l'expression de molécules impliquées dans la circulation lymphocytaire. Les lymphocytes TCM, qui expriment CCR7, ont la capacité de migrer dans les organes lymphoïdes où sont exprimés les ligands de CCR7: MIP-3β et SLC (*secondary lymphoid chemokine*). Les cellules CCR7⁻ migrent, elles, dans les tissus périphériques des muqueuses et de la peau. La stimulation *in vitro* des lymphocytes T naïfs induit l'apparition des deux

populations mémoires, tandis que la stimulation des cellules TCM aboutit à la production de cellules TEM. La définition des mécanismes contrôlant cette différenciation aura à l'évidence des implications importantes pour la compréhension ou la manipulation de la mémoire immunitaire.

- [1. Amigorena S. *Med Sci* 1999; 15; 931-8.]
 [2. Sallusto F, *et al. Nature* 1999; 401: 708-12.]
 [3. Samson M, *et al. Med Sci* 1999; 15: 966-73.]

■■■ **Faire proliférer les neurones postmitotiques, une simple affaire de deux gènes.** Dès leur sortie de la zone germinative, les neurones quittent le cycle cellulaire et deviennent postmitotiques, sauf dans des cas exceptionnels [1]. Martine Roussel et son équipe (*Howard Hughes Medical Institute*, Memphis, USA) ont formulé l'hypothèse selon laquelle ce blocage pourrait être entièrement soumis à l'influence d'inhibiteurs de kinases dépendantes de cyclines et ont donc examiné la prolifération neuronale chez des souris dont les gènes de deux de ces inhibiteurs, *Ink4d* et *Kip1* avaient été invalidés [2]. Alors que, normalement, l'essentiel de la neurogenèse est accompli au moment de la naissance chez l'animal normal, chez les souris doublement mutées, ce n'était pas du tout le cas. Dans toutes les régions du cerveau, les neurones continuaient de proliférer, même après avoir migré en dehors des zones germinatives et avoir entrepris de se différencier. La modification de deux gènes semble donc suffisante pour provoquer un désordre massif, dans des populations neuronales pourtant fort différentes les unes des autres. Il y a quelques années, l'écrivain américain Robin Cook avait imaginé [3] l'histoire d'un savant créant des enfants surdoués grâce à l'introduction dans les cellules neuronales

d'un gène codant pour un facteur trophique provoquant leur prolifération. Afin d'éviter une surpopulation, ce gène était mis sous le contrôle d'un promoteur inducible. La fin de l'histoire était catastrophique, l'induction inappropriée du gène provoquant la mort par « explosion cérébrale ». Apparemment, cette fiction était prémonitrice car les souris « hyperneuronnées » présentent des altérations comportementales majeures (troubles du mouvement, épilepsie, etc.) et meurent après quelques semaines. La formation du cerveau passe normalement par une période dite de « mort neuronale » au cours de laquelle le système nerveux se façonne grâce à des processus de correction d'erreurs, et à l'élimination d'une proportion considérable (jusqu'à 50 %) des neurones produits au cours de la neurogenèse. Déborder ce processus est aujourd'hui possible biologiquement... mais l'intérêt physiologique d'une telle modification du contenu neuronal de notre cerveau est pour le moins douteux !

- [1. Lledo PM, *et al. Med Sci* 1998; 14: 771-6.]
- [2. Zindy F, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13642-7.]
- [3. Cook R. *Mutation*. New York: Pocket, 1996; 312 p.]

■■■■ **Être cool sans être baba !** Les benzodiazépines comptent parmi les médicaments les plus vendus, en particulier pour leurs actions anxiolytiques et hypnotiques, mais leurs effets secondaires néfastes sont nombreux. Les benzodiazépines agissent en augmentant l'effet de l'acide γ -amino butyrique, le GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central), sur ses récepteurs de type A [1]. Ces récepteurs ont une structure de récepteur-canal permettant l'entrée du chlore dans la cellule. Le canal est un assemblage pentamérique de deux sous-unités α , deux β et une γ . Les benzodiazé-

pines se fixent à la jonction de l'une des unités α et de la sous-unité γ . Il existe six isoformes α , $\alpha 1$ à $\alpha 6$. Les isoformes $\alpha 1$, 2, 3 et 5 ont une histidine en position 101 et les isoformes $\alpha 2$ et 4 une arginine. Seules les premières sont sensibles au diazépam (Valium®). $\alpha 1$ est l'isoforme majeure du système nerveux central, localisée dans le cortex cérébral. Pour analyser le rôle des benzodiazépines à ce niveau, les auteurs ont d'abord produit des souris *knock-in*, chez lesquelles l'histidine 101 du récepteur GABA $\alpha 1$ a été mutée en arginine. Première constatation, les souris vont bien et ne présentent aucun trouble apparent du comportement ou des apprentissages, ce qui constitue un fort argument contre les tenants de l'existence d'une endobenzodiazépine, qui demeure introuvable depuis des années [3]. Second résultat, les souris ne sont plus sensibles au diazépam ce qui se traduit par l'absence, sous traitement, d'effets secondaires sur la vigilance et la mémoire. Plus intéressant car moins prévisible, les souris mutantes conservent l'effet anxiolytique, indépendant de la sédation, et la potentialisation des effets de l'alcool. De même, l'action sur le tonus musculaire n'est pas affectée. Il est donc envisageable que des benzodiazépines soient créées qui ne présentent, de façon totalement sélective, que des effets sédateurs ou une action anxiolytique, ce qui aujourd'hui n'est pas le cas.

- [1. Bacon E, *et al. Med Sci* 1990; 6: 770-7.]
- [2. Rudolph U, *et al. Nature* 1999; 401: 796-800.]
- [3. Tonon MC, *et al. Med Sci* 1994; 10: 433-43.]

■■■■ **Un vaccin thérapeutique pour la régénération axonale.** Chez les mammifères adultes, la régénération des axones sur de longues distances à la suite d'une lésion est impossible. Cette incapacité de réparation est en partie expliquée par la présence

d'inhibiteurs de la croissance axonale associés à la myéline. Des chercheurs de l'Université McGill (Montréal, Canada) proposent, dans un article paru dans la revue *Neuron* [1], une stratégie de type vaccinal pour s'opposer à ces inhibiteurs. L'approche consiste à activer le système immunitaire de l'animal afin de stimuler la production d'anticorps polyclonaux dirigés contre les inhibiteurs associés à la myéline, et ce sans produire de réponse inflammatoire dommageable. Des souris adultes, préalablement immunisées avec un homogénat de moelle épinière dans un adjuvant de Freund incomplet pour éviter la réaction inflammatoire, se sont montrées capables, à la suite d'une hémisection de la moelle épinière, de régénérer un grand nombre d'axones, et ce sur une longue distance. Cette régénération s'est accompagnée aussi d'une récupération de la fonction motrice chez la majorité des souris immunisées. Cependant, la transposition de cette approche à l'homme, et en particulier aux paraplégiques, n'est pas pour maintenant. Cela exigera d'abord l'identification et la purification des agents immunogènes de la myéline. De plus, il faudra prouver qu'un vaccin thérapeutique est capable de stimuler la régénération axonale chez des animaux dont la paralysie est ancienne.

- [1. Huang DW, *et al. Neuron* 1999; 24: 639-47.]

■■■■ **Les neurones dopaminergiques, même greffés, font leur travail.** Les greffes de neurones fœtaux ont, depuis des années, démontré leur intérêt thérapeutique chez des patients atteints de maladie de Parkinson (*voir m/s* 1992, n° 8, p. 508) mais leur mécanisme d'action restait discuté. Les neurones greffés, issus du mésencéphale ventral de fœtus, obtenus au décours d'interruption volontaire de grossesse, synthétisent de la dopamine, comme

cela peut être visualisé par injection, chez les patients, d'un précurseur de la dopamine marquée (la 18F-fluorodopa) en tomographie à émission de positons (TEP) [1]. Ces neurones créent, dans le striatum des patients, une innervation susceptible d'apporter la dopamine aux neurones qui en ont été privés du fait de la dégénérescence des cellules de la substance noire [2]. Une innervation est donc en place pour se substituer à celle dont la défaillance provoque la maladie. Il restait à démontrer formellement que ce nouveau système fonctionnait. C'est ce que viennent de faire très élégamment les équipes de David Brooks (Hammersmith Hospital, Londres GB) et d'Olle Lindvall (Université de Lund, Suède) [3]. Cette démonstration s'est appuyée sur un examen par TEP qui utilise un ligand des récepteurs dopaminergiques et, donc, permet leur visualisation à la membrane

des neurones striataux. Les auteurs ont eu l'idée d'effectuer une expérience de compétition entre la dopamine endogène et le traceur injecté, après avoir induit la libération massive de la dopamine contenue dans les vésicules synaptiques par administration de méthamphétamine. Dans un striatum normal, le traceur ne peut plus se fixer sur les récepteurs lorsque ceux-ci ont été occupés par la dopamine endogène, et le marquage TEP baisse donc considérablement après méthamphétamine. Ce n'est pas le cas dans le striatum d'un malade parkinsonien, car la méthamphétamine n'entraîne pas la libération d'une quantité significative de dopamine, l'innervation étant très appauvrie. Les auteurs ont réalisé cette expérience chez un patient parkinsonien, greffé unilatéralement dans le striatum droit 10 ans auparavant [4]. Le résultat a été parfaitement concluant: du côté gauche, non greffé, l'image a été

celle d'un parkinsonien, du côté droit, greffé, pratiquement celle d'un individu normal. Le mécanisme fonctionnel des greffes de neurones dopaminergiques est donc vérifié chez l'homme, en même temps que leur permanence puisque ceux étudiés ici avaient été implantés il y a dix ans. D'abord l'effet thérapeutique, dix ans plus tard le mécanisme... la boucle est bouclée de belle façon puisque le patient étudié avait été l'un de ceux présentés par les mêmes auteurs pour illustrer, pour la première fois, l'effet thérapeutique des greffes de neurones [4].

[1. Rémy P, *et al. Med Sci* 1999; 15: 490-5.]

[2. Kordower JH, *et al. N Engl J Med* 1995; 332: 1118-24.]

[3. Piccini P, *et al. Nat Neurosci* 1999; 2: 1137-40.]

[4. Lindvall O, *et al. Science* 1990; 247: 574-7.]



Lyon 2000

Lymphomes B en transplantation
Post-transplant B-cell lymphomas

