

mistes à développer des inhibiteurs spécifiques des signaux de transduction activés de façon inappropriée dans certaines situations pathologiques. Même s'ils n'éradiquent pas les cellules tumorales contrairement à une stratégie cytotoxique, du moins dans les LMC, ils peuvent, à condition d'être spécifiques, minimiser les conséquences du dysfonctionnement cellulaire sans les conséquences toxiques d'une chimiothérapie conventionnelle. Ils offrent aussi l'énorme intérêt d'être prescrits par voie orale. Reste à savoir maintenant si la résistance à ces composés qui se développe parfois pourrait compro-

mettre le bel avenir qui s'annonce pour ces drogues.

1. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
2. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
4. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a

patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.

5. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42.

Remerciements à François-Xavier Mahon pour sa relecture du texte.

Laure Coulombel

Inserm U. 474, Maternité Port-Royal, 123, boulevard du Port-Royal, 75014 Paris, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les périlipines, « gardes du corps » des réserves lipidiques adipocytaires?** Les périlipines constituent une famille de protéines qui ont la particularité d'être localisées à la surface de la gouttelette dans laquelle sont stockés les lipides adipocytaires [1]. Elles forment ainsi un bouclier protecteur qui ferme l'accès à la lipase hormono-sensible (LHS), l'empêchant d'atteindre ses substrats lipidiques. En réponse aux divers stimulus lipolytiques, les périlipines sont phosphorylées par la PKA, ce qui induit un changement de leur conformation et permet l'hydrolyse des triglycérides par la LHS [2]. Jusqu'à présent, seuls des modèles cellulaires avaient permis d'élucider le rôle des périlipines, et en particulier de l'isoforme A qui est la plus abondante dans la cellule adipeuse. Pour clarifier l'importance de cette protéine *in vivo*, deux groupes ont réalisé indépendamment l'invalidation du gène de la périlipine chez la souris [3, 4]. A

quelques détails près, les phénotypes décrits sont identiques. En l'absence de périlipine, les souris sont viables et se reproduisent normalement. Leur prise alimentaire et leur poids corporel sont normaux. Cependant, leur masse grasse est nettement diminuée, avec des cellules adipeuses correctement différenciées, mais plus petites que celles des souris sauvages. *In vitro*, les adipocytes *péri*^{-/-} présentent un niveau basal élevé de lipolyse, et ne répondent plus aux stimulus lipolytiques. Ceci rend compte de la diminution des réserves lipidiques chez les souris déficientes et confirme le rôle anti-lipolytique de la périlipine. Soumises à un régime enrichi en lipides, les souris *péri*^{-/-} accumulent beaucoup moins de graisse que leurs congénères sauvages. De plus, leur croisement avec des souris obèses (*db/db*) produit des animaux *db/db+péri*^{-/-}, qui retrouvent un poids corporel et une masse grasse quasi normaux [4]. L'absence de

périlipine réduit donc considérablement le développement de l'obésité, qu'elle soit d'origine nutritionnelle ou génétique. Les périlipines pourraient-elles représenter des cibles à atteindre pour tenter de diminuer les réserves de graisse? Rien n'est moins sûr! En effet, en l'absence de périlipine, les souris tendent à développer une intolérance au glucose [3]. De plus, bien que ce ne soit pas le cas chez la souris pour une raison inconnue, l'activation constitutive de la lipolyse pourrait augmenter les taux de lipides circulants et favoriser le développement du diabète de type 2 et autres maladies métaboliques.

- [1. Blanchette-Mackie EJ, *et al.* *J Lipid Res* 1995; 36: 1211-26.]
 [2. Lafontan M, *et al.* *Med Sci* 1998; 14: 865-76.]
 [3. Tansey JT, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6494-9.]
 [4. Martinez-Botas J, *et al.* *Nat Genet* 2000; 26: 474-9.]

Colloque MAP-kinases

8-9 novembre 2001

Ministère de la Recherche-Paris-France

Conférenciers: Riccardo Brambilla, Jocelyne Caboche, Phil Cohen, Marcel Dorée, Hervé Enslin, Alain Eychene, Olivier Haccard, Yves Henri, Robert Hipskind, Heribert Hirt, Dirk Inzé, Jim Maller, Angel Nebreda, Matthias Peter, Jacques Pouyssegur, Jen Sheen, Marie-Hélène Verlhac

Renseignements: Catherine Jessus, ESA CNRS 7080, Boîte 13, Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France
 Tél.: 01 44 27 26 42 - Fax : 01 44 27 34 72