

majeures sur son développement (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1269*) [3]. Enfin, une étude menée sur un échantillon de la population japonaise montre que 2 % des individus sont homozygotes pour une mutation qui inactive le gène *CNTF* sans que la fréquence des maladies neurodégénératives soit augmentée dans ce groupe (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1051*) [4]. L'existence d'un autre ligand endogène capable de se lier au récepteur *CNTFR* a été suggérée. Cette hypothèse vient d'être confirmée dans une étude comparative de l'influence de l'inactivation des gènes codant pour le *CNTF* et pour son récepteur sur le développement de souris transgéniques [1]. Le récepteur *CNTFR* est constitué d'une sous-unité  $\alpha$  (*CNTFR $\alpha$* ) qui lie spécifiquement le *CNTF*, et de deux sous-unités  $\beta$ , la *gp130* et le *LIFR $\alpha$*  (*leukemia inhibitory factor receptor  $\alpha$* ), qui transmettent le signal (*m/s n° 6, vol. 11, p. 916*). En présence de *CNTF*, les trois sous-unités s'associent et induisent l'activation de tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille *Jak/Tyk* [5, 6]. Les souris dont le gène de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur *CNTF* a été inactivé sont comparées aux souris qui ne synthétisent plus le *CNTF*. Contrairement à ce que l'on observe chez les souris *CNTF*<sup>-/-</sup> (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1269*), les souris *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> sont très sévèrement affectées. Elles ne se nourrissent pas et ne survivent pas plus de 24 heures. Les neurones sensitifs issus des ganglions de la racine dorsale des souris nouveau-nés *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> ne répondent plus au *CNTF* mais sont toujours sensibles au *NGF* (*nerve growth factor*) et au *LIF $\beta$* . Cela suggère que, *in vivo*, le récepteur *CNTF* pourrait être la seule entité réceptrice capable de relayer l'action du *CNTF* au niveau du système nerveux périphérique. Il en est de même au niveau du système nerveux central où le *CNTF* exogène n'est pas capable d'induire la phosphorylation des sous-unités  $\beta$  du récepteur, toujours fonctionnelles chez les souris *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup>. Les différences phénotypiques dramatiques observées entre les souris *CNTF*<sup>-/-</sup> et *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> sont principalement les conséquences d'un déficit des motoneurons, déficit particulièrement

crucial pour les neurones innervant la face, la mâchoire et la musculature de la langue. Ce déficit concerne également la région lombaire de la moelle épinière. En revanche, l'inactivation du gène *CNTFR $\alpha$*  n'a pas d'influence majeure sur la morphogénèse des neurones sensitifs présents au niveau des ganglions trijumeaux, cervicaux supérieurs et de la racine dorsale. L'ensemble de ces observations est fortement en faveur de l'existence d'un ligand endogène du récepteur *CNTF* autre que le *CNTF*. Une telle différence entre l'effet de l'inactivation des gènes codant pour un ligand et pour son récepteur est très fréquente : elle a été observée pour d'autres molécules comme l'interleukine-2, l'*IGF1* (*insulin-like growth factor 1*) ou le *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor*). L'hypothèse la plus fréquente est l'existence de ligands multiples pour un récepteur unique. Dans le cas du récepteur *CNTF*, aucun des membres connus de la famille des cytokines n'ayant d'affinité pour ce récepteur, toutes les approches biochimiques et moléculaires pour l'identification d'un nouveau ligand doivent être mises en œuvre. Peut-on, à ce jour, considérer le récepteur *CNTF* comme le récepteur « orphelin » d'un nouveau facteur neurotrophique ?

**B.A.  
G.H.**

1. DeCharia TM, Vejsada R, Poueymirou WT, *et al.* Mice lacking the *CNTF* receptor, unlike mice lacking *CNTF*, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell* 1995; 83: 313-22.
2. Adler R, Landa KB, Manthorpe M, Varon S. Cholinergic neurotrophic factors: intraocular distribution of soluble trophic activity for ciliary neurons. *Science* 1979; 204: 1434-6.
3. Masu Y, Wolf E, Holtmann B, Sendtner M, Brem G, Thoenen H. Disruption of the *CNTF* gene results in motor neuron degeneration. *Nature* 1993; 365: 27-32.
4. Takahashi R, Yokoji H, Misawa H, Hayashi M, Hu J, Deguchi T. A null mutation in the human *CNTF* gene is not causally related to neurological diseases. *Nature Genet* 1994; 7: 79-84.
5. Stahl N, Boulton TG, Farruggella T, *et al.* Association and activation of *Jak-Tyk* kinases by *CNTF-LIF-OSM-IL6 $\beta$*  receptor components. *Science* 1994; 263: 92-5.
6. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *médecine/sciences* 1994; 10: 202-5.

■■■■ De l'importance du récepteur du LIF sur le développement des motoneurons !

Si le *LIF* (*leukemia inhibitory factor*), facteur neurotrophique et membre de la famille des cytokines, n'est pas indispensable au développement embryonnaire, il en est autrement pour son récepteur dont l'inactivation du gène par transgénèse conduit à l'obtention de souris amorphes, ne se nourrissant pas et ne survivant pas plus de 24 heures [1]. Le dysfonctionnement neuronal, qui semble être la cause létale majeure, vient d'être confirmé dans une étude montrant, chez les animaux nouveau-nés, une diminution importante (de 35 % à plus de 50 %) des motoneurons spinaux de la région lombaire et des motoneurons innervant la face, l'œsophage, le pharynx et le larynx, motoneurons impliqués dans les fonctions de tétée, déglutition et rythme respiratoire. En outre, une mort cellulaire importante de ces motoneurons est observée au moment de la naissance [2]. Ainsi, tout comme le récepteur du *CNTF* (*ciliary neurotrophic factor*), cytokine impliquée également dans le développement des motoneurons (*m/s n° 2, vol. 12, p. 245*), le récepteur du *LIF*, qui constitue une sous-unité du récepteur du *CNTF*, semble relayer l'action d'un autre ligand endogène différent du *LIF* et ayant une activité neurotrophique essentielle. Une nouvelle fois, l'inactivation d'un gène *in vivo* confirme la fonction de ce gène mais soulève également de nombreuses questions. L'identification de ce facteur neurotrophique inconnu *LIF-like* et de sa relation éventuelle avec le nouveau ligand du récepteur du *CNTF* constitueront sans doute la clé de cette nouvelle énigme !

- [1. Ware CB, *et al.* *Development* 1995; 121: 1283-99.]
- [2. Li M, *et al.* *Nature* 1995; 378: 724-7.]