

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Henri Agut
Jean-Thierry Aubin
Vincent Calvez ⁽¹⁾
Erick Denamur ⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Nicolas Dupin ^(1,3)
Jean-Paul Escande ⁽³⁾
Isabelle Gorin ⁽³⁾
Marc Grandadam ⁽¹⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Stéphane Havard ⁽³⁾
Jean-Marie Hureauux ⁽¹⁾
Axel Kahn ⁽¹⁾
Dominique Labie ⁽⁴⁾
Françoise Lamy ⁽³⁾
Michèle Leibowitch ⁽³⁾
Marc Peschanski ⁽³⁾
Marina Picciotto ⁽⁵⁾
Hubert Vaudry ⁽⁶⁾

(1) Laboratoire de Virologie, Cnrs EP57, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

(2) Inserm U.120, 48, boulevard Sécurier, 75019 Paris, France.

(3) Service de dermatologie, hôpital Tarnier, groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, pavillon Saint-Louis, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France.

(4) Inserm U.129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(5) UA Cnrs D 1284, neurobiologie moléculaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

(6) Inserm U.413, université de Rouen, place Émilie-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Lithium et aquaporine-2 (p. 911).

Un modèle murin d'infection à *Helicobacter pylori* reproduit la maladie gastrique humaine (p. 913).

Un défaut thalassémique identifié au cours de fouilles archéologiques (p. 916).

Inter-relation entre les signaux passant par les MAP kinases et les protéines tyrosine kinases Jak (p. 916).

Thérapie génique somatique dans l'hypertension artérielle expérimentale (p. 917).

La thrombocytopenie liée à l'X et le syndrome de Wiskott-Aldrich sont alléliques (p. 917).

Un antibiotique sur le bout de la langue (p. 918).

Identification du virus « qui tue hommes et chevaux (p. 919).

Une confirmation : la mutation de la superoxyde dismutase dans les formes familiales de sclérose latérale amyotrophique entraîne un gain de fonction (p. 919).

Thérapie génique combinée du cancer à l'aide d'un gène *HSV-tk* et d'un gène de cytokine (p. 920).

Activation constitutive d'un récepteur de l'hormone parathyroïdienne dans une forme de chondrodystrophie métabolique (p. 920).

Le gène *BRCA1*, tout compte fait, peut être impliqué, directement et indirectement, dans des formes sporadiques du cancer du sein et de l'ovaire (p. 921).

Myoblastes, érythropoïétine et insuffisance rénale (suite) (p. 921).

Synthèse et efficacité d'une anti-endotoxine synthétique (p. 921).

Ultra-brèves génétique (p. 925).

Un parfum d'amour (p. 928).

Une greffe de moelle osseuse protège de l'athérosclérose des souris déficientes en apolipoprotéine E (p. 928).

La phosphatidyl inositol-3 kinase et la transmission des signaux : un rôle ambigu

La phosphatidyl inositol-3 kinase est composée de deux sous-unités, l'une régulatrice (p85) et l'autre catalytique (p110). La sous-unité p85 possède un motif SH2 qui peut interagir avec des sites peptidiques spécifiques possédant une tyrosine phosphorylée. Schématiquement, la PI-3 kinase partage, avec d'autres molécules relayant la transmission des signaux, notamment la phospholipase-C γ et des protéines de type Grb2 et Shc [1], la propriété de se fixer sur des sites phosphorylés spécifiques de récepteurs activés (figure 1) (m/s n° 3, vol. 9, p. 334). Grb2 aboutit directe-

ment à l'activation des petites protéines G de la famille Ras par l'intermédiaire de facteurs d'échange de type Sos. La phospholipase C- γ (PLC γ) hydrolyse le phosphatidyl-inositol-bis-phosphate (PtdInsP2) en diacylglycérol et inositol-triphosphate, deux molécules dont l'action sur la protéine kinase C et sur la libération du calcium à partir des stocks du réticulum endoplasmique est bien connue. La PI-3 kinase catalyse la phosphorylation du PtdInsP2 en PtdIns(3,4,5)P3 (phosphatidyl-inositol-triphosphate) dont la fonction n'est pas clairement établie. En réa-

S
E
L
E
F
E
U
V
O
U
M

lité, ces trois voies de transmission des signaux branchées en parallèle à partir des récepteurs à activité tyrosine kinase ne sont en aucune manière indépendantes les unes des autres. Par exemple, l'activation de la PI-3 kinase apparaît, suivant les expérimentateurs et selon les cellules, dépendantes ou indépendantes de l'activation préalable de Ras. De même, les actions relayées par la PI-3 kinase activée sont décrites, selon les articles, comme dépendantes ou comme indépendantes de Ras. Deux articles, publiés dans deux numéros successifs de *Science* illustrent cette ambiguïté. Hu *et al.* (San Francisco, CA, USA) montrent, par exemple, que l'effet relayé par une activation constitutive de la PI-3 kinase exige une protéine Ras fonctionnelle [2]. Ces auteurs ont réalisé une mutation de la sous-unité catalytique de la PI-3 kinase l'activant de façon constitutive. La transfection d'un vecteur d'expression commandant la synthèse de cette PI-3 kinase activée aboutit à une stimulation du promoteur de l'oncogène *fos* dans les fibroblastes murins NIH3T3 et à une maturation des ovocytes de xénope, ces deux réactions étant inhibées par la co-expression d'une protéine mutante dominante négative de Ras. Ces résultats suggèrent, par conséquent, que la PI-3 kinase, dans les systèmes étudiés par les auteurs, agit comme une étape située en amont de Ras. Certaines données indiquant que la PI-3 kinase existe dans la cellule sous la forme d'un complexe avec Ras s'intègrent bien à ce schéma [3].

A l'inverse de ces résultats, Yao et Cooper (Boston, MA, USA) [4] rapportent que le rôle d'intermédiaire de la PI-3 kinase dans l'effet du NGF sur la prévention de l'apoptose de cellules PC-12 ne passe pas par Ras. Les cellules PC-12 sont dérivées d'un phéochromocytome de rat et, selon les inducteurs, peuvent se différencier en neurones sympathiques sous l'effet du NGF se fixant au récepteur TrkA ou en cellules chromaffines de la médullosurrénale sous l'effet des glucocorticoïdes (*m/s n° 6, vol. 7, p. 620*). Le pouvoir différenciateur du NGF semble impliquer l'activation de la voie passant par Ras, Raf et les MAP kinases. En revanche, la protec-

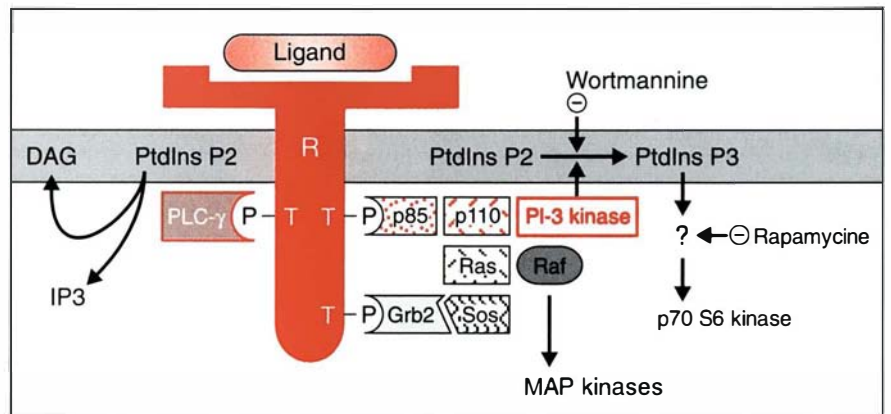


Figure 1. **Trois voies de signalisation «branchées» sur un récepteur à activité tyrosine kinase.** Des résidus phosphotyrosines (T-P) au sein de motifs peptidiques spécifiques sont les points d'ancrage des domaines SH2 de diverses molécules à l'origine de la transmission d'un signal: la phospholipase C γ (PLC- γ), la sous-unité régulatrice p85 de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3 kinase), Grb2, l'homologue de la protéine Sem de *Cænorhabditis elegans* (*m/s n° 3, vol. 9, p. 334*). Grb2 forme un complexe avec le facteur d'échange Sos qui active la petite protéine G Ras, elle-même liée à la kinase Raf lorsqu'elle est activée. La PLC- γ hydrolyse la phosphatidyl-inositol 4,5-bisphosphate (PtdInsP2) en diacylglycérol (DAG) et inositol-triphosphate (IP3), deux seconds messagers bien caractérisés. La sous-unité catalytique p110 de la PI-3 kinase phosphoryle le PtdInsP2 en PtdIns(3,4,5)P3, dont le rôle reste inconnu. Cette réaction est inhibée par la wortmannine. La PI-3 kinase a également une fonction de protéine-tyrosine kinase dont le rôle est inconnu et l'activation couplée à celle de la p70S6 kinase. La Rapamycine inhibe l'activation de cette p70S6 kinase, permettant une dissection de ces complexes voies de transmission du signal. Enfin, Raf activé aboutit à l'activation des MEK (MAP-kinase/extracellular regulated kinase/kinase), qui stimulent elles-mêmes les MAP-kinases/ERK (extracellular regulated kinases).

tion vis-à-vis de l'apoptose est indépendante de cette voie puisqu'elle n'est pas bloquée par un vecteur d'expression commandant la synthèse d'un mutant inhibiteur transdominant négatif de la protéine Ras, mais elle est inhibée par la wortmannine, un inhibiteur spécifique de la PI-3 kinase. Un autre inhibiteur de cette enzyme PI-3 kinase, le LY294002 a exactement le même effet que la wortmannine. Par ailleurs, un récepteur du PDGF (*platelet derived growth factor*) stimulé par la fixation du ligand peut lui aussi relayer une pro-

tection vis-à-vis de l'apoptose, sauf s'il est muté au niveau de la tyrosine faisant partie du site de fixation de la sous-unité régulatrice p85 de la PI-3 kinase. En revanche, le récepteur muté aussi bien que le récepteur normal stimule encore la différenciation neuronale des cellules PC-12, confirmant bien que ce phénomène dépend d'une voie indépendante de la PI-3 kinase, en l'occurrence la voie Ras/Raf/ MAP kinase.

Tous ces résultats, apparemment contradictoires, ne font que renforcer la conception d'étape de trans-

mission des signaux formant plus un réseau interconnecté que des voies linéaires parallèles. Une amélioration de notre compréhension des mécanismes mis en jeu par l'activation de la PI-3 kinase passe certainement, dans un premier temps, par l'élucidation du rôle du PtdIns(3,4,5)P3 ainsi que de la signification de l'activité protéine tyrosine kinase de l'enzyme et de son association avec Ras.

A.K.

-
1. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
 2. Hu Q, Klippel A, Muslin AJ, Fantl WJ, Williams LT. Ras-dependent induction of cellular responses by constitutively active phosphatidylinositol-3 kinase. *Science* 1995; 268: 100-2.
 3. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Dhand R, Vanhaesebroeck B, Gout I, Fry MJ, Waterfield MD, Downward J. Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature* 1994; 370: 527-30.
 4. Yao R, Cooper GM. Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. *Science* 1995; 267: 2003-6.