

miques suggèrent l'existence de variants génétiques potentiellement associés à des formes cliniques plus agressives de la maladie de Kaposi. Ce dernier point reste néanmoins à préciser, les données sur le polymorphisme de ce virus ne portant actuellement que sur une partie très restreinte de son génome.

Au vu des données épidémiologiques, la transmission de cet agent infectieux semble essentiellement liée à certaines pratiques sexuelles, alors que la voie parentérale (toxicomanie intraveineuse, transfusion sanguine) semble peu ou pas impliquée. L'évaluation des risques et des modes de transmission, les indications et le développement de méthodes diagnostiques ainsi que les perspectives thérapeutiques progresseront avec la caractérisation moléculaire et virologique de ce virus.

N.D.
M.G.
V.C.
I.G.
J.T.A.
S.H.
F.L.
M.L.
J.M.H.
J.P.E.
H.A.

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkom der haut. *Arch Derm Syph* 1872; 4: 742-9.

2. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-8.

3. Beral V, Bull D, Darby S, Weller I, Carne C, Beechman M, Jaffe H. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet* 1992; 339: 632-5.

4. Giraldo G, Beth E, Hagueneau F, Noury G, Puisant A, Huraux JM. Sarcome de Kaposi. Études des cultures de tissu. Études virologiques et immunologiques. *Ann Dermatol Syph* 1973; 100: 283-4.

5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.

6. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MI, Polesz B, Katabira E, Zhang WC, Feiner D, Friedman-Kien AE. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 759-61.

7. Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S, Lamy F, Leibowitch M, Huraux JM, Escande JP, Agut H. Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 761-2.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Un défaut thalassémique identifié au cours de fouilles archéologiques. Il est communément admis que la fréquence des thalassémies, mutations de distribution ubiquitaire, a été amplifiée par un avantage sélectif dans un environnement d'endémie palustre. L'étude d'une évolution de la maladie confronte le plus souvent les mutations retrouvées de nos jours aux données historiques concernant les mouvements de populations. Une équipe israélienne vient, pour la première fois, d'identifier une mutation thalassémique dans les fragments de squelette d'un site archéologique et d'apporter ainsi la preuve formelle de la date à laquelle cette mutation était déjà présente [1]. Le travail a été fait à Akhziv au nord de la ville de Saint-Jean-d'Acre dans un cimetière datant du début de la période Ottomane. Le squelette en question était celui d'un enfant d'environ huit ans et présentait des épaissements importants au niveau du crâne, évoquant les lésions typiques d'hyperplasie qu'on observe au cours des thalassémies. Plusieurs fragments différents ont été sélectionnés et amplifiés par PCR. La préparation d'ADN est en effet dans ce cas une étape critique, pour éviter toute contamination, d'une part, et pour introduire dans la réaction la quantité adéquate d'ADN, d'autre part. Le gène de globine est une copie unique dans le génome, alors que toutes les préparations d'ADN faites jusqu'à présent dans des conditions similaires étudiaient un ADN mitochondrial très abondamment présent. On a pu ainsi identifier, puis confirmer, la présence à l'état homozygote d'une mutation commune dans la partie orientale du bassin Méditerranéen, surtout en Turquie: délétion de deux nucléotides (-AA) au 8^e codon, entraînant un décalage de la phase de lecture et une β -thalassémie. Un environnement génique est spécifique des différentes mutations thalassémiques, caractérisé au mieux par un haplotype. La mise en évidence d'un

polymorphisme C \rightarrow T au niveau du deuxième codon était, dans le cas présent, indicative d'un haplotype qui est encore celui que l'on retrouve de nos jours, et qui s'accompagne d'une synthèse prolongée d'hémoglobine fœtale au cours de l'évolution. Cela expliquerait pourquoi un enfant homozygote pour une β -thalassémie a pu survivre jusqu'à l'âge de huit ans.

[1. Filon D, *et al. Nature Genet* 1995; 9: 365-8.]

■■■ Inter-relation entre les signaux passant par les MAP kinases et les protéine tyrosine kinases Jak. Les interleukines 6, 11, le LIF (*leukemia inhibitory factor*) et le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) transmettent leur signal à l'intérieur de la cellule en utilisant des récepteurs complexes qui partagent une sous-unité, la gp130. La stimulation de ces récepteurs active des protéine tyrosine kinases Jak (Janus kinases) qui phosphorylent les facteurs de transcription STAT* (*signal transducers and activators of transcription*) [1]. Phosphorylés sur des résidus tyrosine, ceux-ci se dimérisent, sont transloqués dans le noyau et se fixent à des cibles d'ADN. Il est probable que la dimérisation fait intervenir l'interaction entre un site phosphorylé sur une tyrosine d'une sous-unité et le motif SH2 de l'autre sous-unité. La question la plus difficile à résoudre face à des systèmes de signalisation comportant tant d'éléments communs est celle des mécanismes de la spécificité d'action des différents facteurs de croissance et des cytokines. Plusieurs chercheurs de la côte est des États-Unis dévoilent, dans un récent article de *Science*, un des éléments de ces mécanismes de spécificité [2]. Dans une lignée de cellules T, le traitement par l'interleukine 6 induit, séquentiellement, l'activation d'homodimères STAT3, puis d'hétérodimères STAT3/STAT1, et enfin d'homodimères STAT1. Dans ces cellules, les homodimères STAT3, précocement

activés, conservent cet état d'activation de façon prolongée et demeurent dans le noyau alors que les homodimères STAT1 perdent leur activité de liaison à l'ADN et quittent le noyau progressivement. En revanche, dans d'autres cellules, d'origine neuronale, le facteur neurotrophique CNTF entraîne une stimulation des facteurs STAT dans le même ordre que précédemment, mais avec une plus grande stabilité des homodimères STAT1 que des homodimères STAT3. L'activation des homodimères STAT3 par l'IL6 est bloquée par le facteur H7, un inhibiteur des sérine/thréonine kinases, qui est sans effet sur la formation des dimères contenant STAT1. La déphosphorylation des sous-unités STAT3 par la sérine protéine phosphatase PP2A inhibe sélectivement la formation des homodimères STAT3. L'inhibition de l'homodimérisation de STAT3 à la suite de sa déphosphorylation ne se manifeste pas de façon identique vis-à-vis de sites ADN à forte ou à faible affinité pour les protéines STAT. Seule la fixation sur les sites à faible activité semble dépendre de manière critique de l'état de phosphorylation. Des expériences antérieures avaient déjà suggéré que le signal induit par l'IL6 faisait intervenir des sérine/thréonine kinases. Les résultats rapportés par Zhang *et al.* suggèrent donc que l'IL6, au moins dans certaines cellules, active à la fois des sérine/thréonine kinases et des tyrosine kinases de la famille Jak. La phosphorylation sur des résidus sérines de STAT3, ajoutée à sa phosphorylation sur des résidus tyrosines sous l'action des Jak, favorise la formation d'homodimères stables de ce facteur. Dans d'autres cellules où seule intervient la phosphorylation sur des sérines, ou sous l'action d'autres ligands que l'IL6, les tyrosine kinases Jak pourraient agir seules, conduisant alors à une plus grande stabilité des dimères STAT1 que des homodimères STAT3, les premiers étant indépendants de la phosphorylation sur des sérines alors que les seconds

en dépendent. Les sérine/thréonine kinases de la famille des MAP kinases (*m/s n° 4, vol. 6, p. 392*) sont des candidats tout naturels au rôle de responsables de la phosphorylation de STAT3. En effet, des motifs ressemblant aux sites phosphorylés par ces MAP kinases sont notés dans les protéines STAT. Si cette hypothèse est confirmée, elle illustrerait une interconnexion supplémentaire entre des voies de signalisation différentes, celle passant par Ras, Raf et les MAP kinases, et celle passant par les complexes Jak-STAT.

- [1. Kahn A. *médecine/sciences* 1994; 10: 202-5.]
 [2. Zhang X, *et al. Science* 1995; 267: 1990-4]

* Une nomenclature par ordre chronologique de leur découverte a été adoptée pour les protéines STAT: STAT1 = STAT91, STAT2 = STAT113, puis STAT3, 4, 5.

■■■ **Thérapie génique somatique dans l'hypertension artérielle expérimentale.** Depuis plusieurs décennies, on a incriminé le système tissulaire kallikréine-kinine dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. Plusieurs études chez l'homme et chez l'animal ont montré que l'excrétion urinaire de kallikréine était inversement corrélée au niveau de la pression artérielle, comme si un taux abaissé de kallikréine contribuait à l'élévation tensionnelle, et un taux élevé protégeait contre l'hypertension artérielle. Wang *et al.* (Charleston, South Carolina, USA) ont développé une lignée de souris transgéniques qui surexpriment le gène de la kallikréine tissulaire humaine et qui ont une pression artérielle abaissée; l'administration d'aprotinine, un inhibiteur de la kallikréine tissulaire, ramène la pression artérielle à la normale [1]. Le même groupe [2] a étudié les effets de l'injection intraveineuse directe d'une construction d'ADN contenant le gène de la kallikréine tissulaire à des rats spontanément hypertendus de souche japonaise. Les auteurs ont identifié l'expression de

la kallikréine humaine dans le cœur, le poumon et le rein des rats hypertendus ayant reçu l'injection. Sur-tout, ils ont observé d'abord une élévation passagère, mal expliquée, de la pression artérielle, puis une baisse de celle-ci commençant une semaine après l'injection, maximale en deux à trois semaines, durant enfin environ six semaines. L'effet hypotenseur est supprimé par l'injection sous-cutanée d'aprotinine. Aucun anticorps dirigé contre la kallikréine humaine n'a été détecté chez les rats. Les résultats présentés par Wang *et al.* sont « provoquants, élégants dans leur simplicité » [3]. Combien de temps dure l'expression tissulaire de la kallikréine? Où la kallikréine joue-t-elle un rôle décisif pour abaisser la pression artérielle, dans le rein ou dans les vaisseaux? L'ADN injecté a-t-il accès à la lignée germinale? De nombreuses questions restent posées.

- [1. Wang J, *et al. Hypertension* 1994; 23: 236-43.]
 [2. Wang C, *et al. J Clin Invest* 1995; 95: 1710-6.]
 [3. Martinez JA, O'Connor DTD. *J Clin Invest* 1995; 95: 1426.]

■■■ **La thrombocytopenie liée à l'X et le syndrome de Wiskott-Aldrich sont alléliques.** Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WA) est un des syndromes d'immunodéficit liés au sexe (*m/s n° 5, vol. 8, p. 562*). Rappelons qu'il se caractérise par des infections, de l'eczéma et une thrombopénie; il atteint les lymphocytes B et T; sa gravité peut mettre la vie en danger. Sa localisation a pu être précisée en Xp11.22-23. En 1994, une équipe américaine [1] a pu isoler (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1330*) un ADNc, appelé WAS, de 1820 nucléotides, codant pour une protéine WASP de 501 acides aminés. Le gène, qui s'étend sur 9 kb, compte 11 exons. Trois mutations ont été caractérisées: l'une produit un décalage de phase et une protéine tronquée de 74 acides aminés; les deux autres sont des mutations

ponctuelles atteignant le nucléotide 291, donnant deux faux-sens différents, l'Arg 86 étant transformée, soit en Leu, soit en His. A côté du syndrome de Wiskott-Aldrich complet, on connaît une thrombopénie liée à l'X (XLT), caractérisée par un taux faible et une petite taille des plaquettes, mais dans laquelle les anomalies immunologiques sont absentes ou minimales, et qui est d'une gravité beaucoup moindre. La question se posait de savoir s'il s'agissait de deux entités différentes ou de variétés alléliques d'anomalies du même gène. Une équipe italienne [2] a testé cette deuxième hypothèse en explorant le gène WAS chez trois garçons porteurs d'une insuffisance numérique et de taille des plaquettes. L'ensemble des régions codantes et d'épissage a été analysé. Trois mutations différentes ont été reconnues. Deux étaient des mutations ponctuelles: un changement Ala⁵⁶→Val dans l'exon 2, et Ala²³⁶→Glu dans l'exon 7. La troisième anomalie était l'insertion d'une C supplémentaire dans une suite de 5 C entre les nucléotides 512 et 516, avec décalage de phase et terminaison 8 codons plus loin. Dans les trois cas, la mutation était retrouvée chez les mères à l'état hétérozygote.

Ces résultats importants indiquent clairement que le syndrome de Wiskott-Aldrich et la thrombopénie liée à l'X sont alléliques et font conclure que l'analyse du gène WAS doit être proposée chez tout garçon atteint de thrombopénie avec plaquettes de petite taille. Ils ne lèvent que très partiellement le voile sur les raisons de la différence de gravité entre les deux syndromes. On peut certes admettre que les mutations ponctuelles Ala-Val ou Ala-Leu laissent une fonction moins perturbée que des mutations faisant disparaître une Arg. En revanche, l'interrogation reste entière pour le troisième malade dont la protéine WASP, si elle existe, serait raccourcie de plus de moitié. On peut, avec les auteurs, soulever l'hypothèse que cette protéine tronquée pourrait suffire pour la maturation des lymphocytes mais

non des mégacaryocytes. Mais on ignore si cette protéine tronquée est viable. On ne saurait, à cet égard, que regretter que les travaux modernes, obnubilés par les gènes, négligent les protéines. S'ils avaient été possibles il y a vingt ans, on aurait aussitôt vérifié, par la mise en route d'anticorps, si la protéine était ou non présente, alors qu'on doit actuellement – provisoirement, on l'espère – se contenter d'hypothèses.

[1. Derry JM], *et al. Cell* 1994; 78: 635-44.]

[2. Villa A, *et al. Nature Genet* 1995; 9: 414-7.]

■■■ **Un antibiotique sur le bout de la langue.** L'épithélium de la langue des mammifères est constamment colonisé par divers types de micro-organismes – fongiques, bactériens ou viraux. Bien que les écorchures de la langue soient fréquentes, il est rare qu'une infection invasive se produise et la cicatrisation est souvent très rapide. La fonction de protection des épithéliums de revêtement est renforcée par la sécrétion d'une série d'agents antibactériens. L'un de ces agents vient d'être identifié à partir de l'épithélium de la langue chez le bœuf, comme étant un peptide de 27 acides aminés, appelé LAP (*lingual antimicrobial peptide*) [1]. Ce peptide présente une forte homologie avec le TAP (*tracheal antimicrobial peptide*) précédemment caractérisé à partir de l'épithélium des voies respiratoires [2]. Le LAP et le TAP appartiennent tous deux à la famille des β-défensines [3, 4]. Le clonage de l'ADNc codant pour le LAP a montré que le peptide dérive d'un précurseur de 64 acides aminés, pourvu d'un peptide signal. Grâce à cet ADNc, les chercheurs ont pu localiser par hybridation *in situ* les cellules dans lesquelles s'exprime le gène du précurseur du LAP. Mais surtout, ils ont observé une forte augmentation des ARNm du LAP autour des régions lésées de la langue. Outre

son activité antibiotique directe, le LAP pourrait, comme d'autres défensines, attirer les monocytes et exercer une activité de type facteur de croissance [5]. Il reste maintenant à déterminer quel mécanisme est à l'origine de l'augmentation de l'expression du gène du LAP au voisinage des blessures: effet direct des micro-organismes ou action des cytokines produites par le tissu lésé? Quoi qu'il en soit, ces résultats montrent que les peptides de la famille des β-défensines pourraient jouer un rôle important dans la protection des blessures contre les infections.

[1. Schonwetter S, *et al. Science* 1995; 267: 1645-8.]

[2. Diamond G, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3952-6.]

[3. Nicolas P, *et al. médecine/sciences* 1992; 8: 423-31.]

[4. Hoffmann JA, *et al. médecine/sciences* 1992; 8: 432-9.]

[5. Lehrer RI, *et al. Annu Rev Immunol* 1993; 11: 105-30.]

■■■ **Identification du virus «qui tue hommes et chevaux».** Nous faisons récemment état de l'observation, en septembre 1994, d'une épidémie très localisée dans la région de Brisbane en Australie, tuant onze chevaux et leur entraîneur (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1333*). Heureusement, ce foyer épidémique ne devait pas s'étendre et aucun autre cas n'a été rapporté depuis. Néanmoins, les autorités sanitaires australiennes mirent les bouchés doubles pour caractériser rapidement l'agent infectieux en cause. Quelques jours après que les prélèvements eurent été examinés, des particules virales étaient observées, et pouvaient être multipliées en culture. Le nouveau virus est un morbillivirus dénommé *équine morbillivirus* (EM), de la famille des agents infectieux de la maladie de Carré du jeune chien, du virus épizootique des phoques, du virus de la peste bovine, de celui de la peste des petits ruminants et, chez l'homme, de la rougeole [1, 2]. Le virus semble infecter différents

organes et entraîne des dégâts particulièrement importants au niveau des parois vasculaires, facteurs d'hyperperméabilité, entraînant notamment des œdèmes pulmonaires massifs qui semblent être la cause numéro un de la mort des chevaux et de l'entraîneur. La rapidité avec laquelle ont été effectuées les études de Murray *et al.* [2] est tout à fait étonnante puisque les particules virales étaient examinées quatre jours après prélèvement des échantillons d'animaux morts, que le virus était identifié environ une semaine plus tard, et que, très rapidement, un test permettant la recherche d'anticorps était mis au point et utilisé pour apprécier l'importance de l'infestation dans la population équine. Un mois après le début de l'épizootie, 1 600 chevaux et 90 personnes travaillant à leur contact étaient testés ; aucun n'était trouvé infecté. Au total, par conséquent, l'épisode, quoique brutal et dramatique, a été de gravité limitée : vingt-et-un chevaux atteints, treize morts ; deux humains atteints, un mort. A ce bilan, il faut ajouter quatre chevaux inoculés intentionnellement par l'équipe à la recherche de l'agent infectieux. L'origine du virus EM n'est pas connue. Il pourrait s'agir d'un virus endémique infestant certains animaux australiens et ayant été transmis tout à fait accidentellement à des chevaux. Une étude est en cours pour déterminer s'il existe un réservoir animal du virus EM dans la région dans laquelle est apparue l'épizootie équine. Cet épisode infectieux est assez typique de ces maladies nouvelles, d'origine virale, qui sont découvertes régulièrement et dont beaucoup semblent trouver leur origine dans le passage accidentel d'un virus établi de longue date dans une espèce animale à des espèces nouvelles et à l'homme. Le SIDA est probablement l'exemple le plus dramatique de cette situation. Les bouleversements écologiques à l'échelle mondiale, perturbant les populations animales et humaines, et créant entre elles des interfaces

de contact nouvelles sont, et seront probablement, des facteurs facilitant ces émergences de nouveaux fléaux. Décidément, la virologie reste bien aujourd'hui une discipline d'avenir.

- [1. Nowak R. *Science* 1995 ; 268 : 32.]
 [2. Murray K, *et al.* *Science* 1995 ; 268 : 94-7.]

■■■ **Une confirmation : la mutation de la superoxyde dismutase dans les formes familiales de sclérose latérale amyotrophique entraîne un gain de fonction.** *médecine/sciences* a présenté dans plusieurs nouvelles et mini-synthèses des résultats démontrant l'existence de mutations du gène *SOD1*, codant pour la superoxyde dismutase à cuivre/zinc dans des formes familiales de sclérose latérale amyotrophique (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 469). Chez des souris transgéniques, l'expression du gène normal semble n'entraîner aucune anomalie alors que celle du gène muté fait apparaître des signes de dégénérescence motoneuronale, semblant indiquer que la mutation du gène *SOD1* n'agit pas par perte de fonction, mais plutôt par gain de fonction (*m/s* n° 10, vol. 4, p. 650). Cette hypothèse est maintenant confirmée par Rabizadeh *et al.*, une équipe réunissant des chercheurs de Los Angeles, CA, et de Baltimore, MD, aux États-Unis [1]. Ces auteurs démontrent tout d'abord que plusieurs mutations du gène *SOD1* observées dans des scléroses latérales amyotrophiques n'inactivent pas l'activité superoxyde dismutase des enzymes mutées : deux vecteurs d'expression de ce gène transférés dans des levures déficientes corrigent l'activité enzymatique superoxyde dismutase et le phénotype de ces levures. Une seconde série d'expériences utilise des cellules d'origine nerveuse immortalisées en culture qui meurent par apoptose lorsqu'elles sont privées de sérum ou soumises à un ionophore calcique. La transfection de ces cellules avec un vecteur d'expression pour la *SOD1* normale

permet de prévenir cette apoptose, parallèlement à une augmentation de l'activité superoxyde dismutase. Cependant, lorsque le vecteur contenant le gène *SOD1* normal est remplacé par deux types de vecteurs avec des gènes *SOD1* mutés, l'apoptose n'est non seulement pas corrigée, mais encore, elle est accélérée, alors que, pourtant, l'activité superoxyde dismutase est également augmentée. Ces résultats démontrent, par conséquent, que la superoxyde dismutase mutée trouvée chez des malades atteints de sclérose latérale amyotrophique est capable de commander la synthèse d'une enzyme active, restaurant un phénotype normal dans une levure déficiente en superoxyde dismutase. Cependant, cette activité enzymatique est qualitativement modifiée car, au lieu de protéger de l'apoptose des cellules nerveuses en culture, elle accroît ce phénomène.

- [1. Rabizadeh S, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3024-8.]

■■■ **Thérapie génique combinée du cancer à l'aide d'un gène *HSV-tk* et d'un gène de cytokine.** La stratégie de traitement local du cancer par transfert d'un gène commandant la synthèse d'une enzyme capable d'activer un promédicament inactif en substance cytolytique est bien connue des lecteurs de *médecine/sciences* (*m/s* n° 7, vol. 8, p. 728). Le gène le plus utilisé est celui de la thymidine kinase du virus herpès (*HSV-tk*) qui peut être véhiculé par un vecteur rétroviral ou adénoviral. Ce gène *HSV-tk* est capable de phosphoryler des analogues de nucléosides, par exemple le ganciclovir, en nucléotides toxiques pour les cellules qui se divisent. L'équipe de Savio Woo (Houston, TX, USA) a publié plusieurs exemples témoignant de l'efficacité du vecteur adénoviral *HSV-tk* [1, 2]. La stratégie de transfert de gène de cytokine, par exemple de l'interleukine 2 (IL2), dans le but d'augmenter la réponse immune aux cellules cancéreuses,

est également bien connue (*m/s n°1, vol. 8, p. 80*). Chen *et al.*, de l'équipe de Savio Woo montrent, sur un modèle de cellules de carcinome colique greffées au niveau du foie d'une souris syngénique, que la combinaison du traitement à l'aide du vecteur adéno/*HSV-tk* et adéno/*IL2* permet non seulement d'obtenir une régression de la tumeur greffée, comme le fait le vecteur *HSV-tk* seul, mais aussi de développer une très efficace immunité antitumorale qui protège contre l'injection ultérieure de cellules tumorales. Ces résultats sont bien spécifiques de la synthèse de thymidine kinase de virus herpès et d'interleukine 2 et nécessitent le traitement de l'animal ayant reçu les vecteurs adénoviraux par le ganciclovir. Si ces résultats devaient se confirmer dans des tumeurs spontanées animales et humaines, ils seraient d'une particulière importance. En effet, le traitement par les vecteurs *HSV-tk* a une visée essentiellement locale, alors que le cancer est une maladie générale. L'association du traitement local au développement d'une forte immunité antitumorale capable d'éradiquer de micrométastases est donc nécessaire.

[1. Chen SH, *et al. Proc Nat Acad Sci.USA* 1995 ; 92 : 2577-81.]

[2. O'Malley TW, *et al. Cancer Res* 1995 ; 55 : 1080-5.]

■■■ **Activation constitutive d'un récepteur de l'hormone parathyroïdienne dans une forme de chondrodystrophie métaphysaire.** La chondrodysplasie métaphysaire du type Jansen est un nanisme à membres courts, accompagné d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie, sans anomalies des parathyroïdes. Une équipe de Boston et Lubeck a voulu en élucider la nature. Deux gènes participent à la régulation des métabolismes minéral et osseux : l'hormone parathyroïdienne PTH (gène sur le chromosome 11p) et un peptide apparenté PTHrP (gène sur le chromosome 12p). Ils fonctionnent

par l'intermédiaire d'un récepteur commun dit PTH-PTHrP-R, dont l'ADNc a été cloné [1]. Sa stimulation est normalement nécessaire pour obtenir l'accumulation, dans des ostéoblastes, d'AMPc, d'inositoltriphosphate, ainsi que du calcium libre intracellulaire. Les auteurs [2] ont trouvé chez un malade une mutation hétérozygote H²²³→R, siégeant à la jonction de la première boucle intracellulaire et du deuxième segment transmembranaire. Absente chez les parents, cette mutation était donc apparue *de novo*. La transfection dans des cellules COS de l'ADN du récepteur muté entraîne une accumulation constitutive d'AMPc. Il s'agit donc d'un nouvel exemple de mutation activant de façon constitutive un récepteur à sept passages transmembranaires (*m/s n°12, vol. 9, p. 1421*) [3, 4]. On en connaît aujourd'hui plusieurs qui sont responsables de diverses maladies : rétinite pigmentaire ou cécité nocturne congénitale dues à des mutations de la rhodopsine [5] ; anomalies du récepteur de la TSH avec adénomes thyroïdiens ou hyperthyroïdies congénitales [6] ; anomalies du récepteur de la LH, à l'origine de pubertés précoces masculines, du récepteur sensible au calcium, causes d'hypoparathyroïdies [7].

[1. Abou-Samra AB, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2732-6.]

[2. Schipani E, *et al. Science* 1995 ; 268 : 98-100.]

[3. Bockaert J. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 382-94.]

[4. Bouvier M. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1011-2.]

[5. Kaplan J, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 325-35.]

[6. Ledent C, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 215-21.]

[7. Chabre O. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 105-8.]

■■■ **Le gène *BRCA1*, tout compte fait, peut être impliqué, directement et indirectement, dans des formes sporadiques du cancer du sein et de l'ovaire.** *médecine/sciences* a récem-

ment rendu compte de la découverte du gène de susceptibilité au cancer familial du sein et de l'ovaire, *BRCA1* (*m/s n°11, vol. 10, p. 1172*). Cependant, nous faisons part de l'observation inattendue que ce gène ne semblait pas modifié dans les formes sporadiques de cancer, contrairement à ce qui a été observé avec les gènes de susceptibilité aux formes familiales de cancer du côlon (gène *APC*) ou de rétinoblastome (gène *Rb*) qui sont également trouvés très souvent altérés dans les cancers sporadiques. Deux articles remettent maintenant en cause cette apparente non-implication de *BRCA1* dans les formes sporadiques des cancers génitaux féminins. Hosking *et al.* (Londres, GB) et, surtout, Merajver *et al.* (Ann Harbor, MI, Philadelphie, PA et Bethesda, MD, USA) montrent, dans un récent numéro de *Nature Genetics*, que des mutations somatiques peuvent être détectées dans des cancers de l'ovaire, mais non, pour l'instant, dans des cancers du sein [1, 2]. Dans les quatre cas sur quarante-sept échantillons testés de cancer de l'ovaire rapportés par Merajver *et al.*, la mutation somatique est accompagnée d'une perte d'hétérozygotie au niveau du tissu tumoral, supprimant l'allèle normal. On pourrait considérer, de ces résultats, que le gène *BRCA1*, s'il est l'un des déterminants majeurs des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, n'est que très marginalement impliqué dans les cancers sporadiques de l'ovaire (moins de 10 % des cas). Les résultats de Thompson *et al.* (Nashville, TE, USA) semblent cependant infirmer cette notion. Ces auteurs, en effet, trouvent chez douze malades atteintes de cancer du sein une importante diminution de l'abondance de l'ARN messager *BRCA1* dans le tissu tumoral comparé au tissu sain. Cette diminution ne semble pas généralement liée à la mutation d'un des allèles. Afin d'évaluer les possibles conséquences de la diminution de l'expression de *BRCA1*, Thompson *et al.* inhibèrent par des oligonucléotides antisens

■■■ BRÈVES ■■■

l'expression du messager *BRCA1* dans des cellules mammaires en culture primaire ou dans des cellules de la lignée MCF-7, dérivée d'un cancer du sein. Dans tous les cas, l'inhibition de la fonction *BRCA1* s'accompagnait d'une augmentation de la capacité proliférative [3]. Idéalement, ces résultats devraient être confirmés par la démonstration que la surexpression de *BRCA1* peut inhiber la prolifération de cellules mammaires et ovariennes. Ces derniers résultats suggèrent que *BRCA1* pourrait être un régulateur essentiel de la prolifération de ce type de cellules. La susceptibilité au cancer pourrait être due à des mutations de *BRCA1*, fréquentes dans les formes familiales et rares dans des formes sporadiques de cancer de l'ovaire, ou à une inhibition de l'expression de *BRCA1* secondaire à d'autres événements. Les autres gènes de susceptibilité au cancer du sein, ou au moins certains d'entre eux, pourraient ainsi coder pour des facteurs de transcription du gène *BRCA1* et, dans les formes acquises, des modifications à identifier pourraient également inhiber ce gène.

[1. Hosking L, et al. *Nature Genet* 1995; 9: 343-5.]

[2. Merajver SD, et al. *Nature Genet* 1995; 9: 439-43.]

[3. Thompson ME, et al. *Nature Genet* 1995; 9: 444-50.]

■■■ **Myoblastes, érythropoïétine et insuffisance rénale (suite).** Hamamori et al. ont développé des clones de myoblastes de souris sécrétant de

l'érythropoïétine humaine (Epo) (*m/s n° 3, vol. 11, p. 495*). Ce groupe de chercheurs californiens a utilisé ces clones pour traiter l'anémie qui accompagne l'insuffisance rénale chronique expérimentale, créée chez la souris *nude* par la réduction de la masse rénale (néphrectomie au 5/6). Des myoblastes sécrétant de l'Epo ont été injectés dans les muscles des pattes postérieures de souris *nude*. L'anémie a été corrigée et même sur-correcte pendant huit à dix semaines, jusqu'à la mort des animaux des conséquences de l'insuffisance rénale. Les concentrations sériques d'Epo humaine sont élevées, au moins jusqu'à la huitième semaine. Les myoblastes transplantés ont diffusé à partir du site d'injection et se sont différenciés en cellules musculaires; l'expression d'un transgène-test, celui de la β -galactosidase, se maintient pendant toute la période expérimentale. A partir de ces résultats, l'application à l'homme atteint d'insuffisance rénale est concevable: le nombre de myoblastes injectés peut être contrôlé; on peut également imaginer une encapsulation des myoblastes, les protégeant du système immunologique de l'hôte mais permettant le passage de l'hormone dans la circulation (à l'image de ce qui a pu être réalisé pour les îlots pancréatiques).

[1. Hamamori Y, et al. *J Clin Invest* 1995; 95: 1808-13.]

■■■ **Synthèse et efficacité d'une anti-endotoxine synthétique.** Le choc endotoxinique est principalement secondaire à l'inflammation

aiguë provoquée par le lipopolysaccharide de la membrane des bactéries Gram négatif. Ce lipopolysaccharide (LPS) est terminé par un phospholipide disaccharide dénommé lipide A. Les bactéries *Rhodobacter capsulatus* et *Rhodobacter sphaeroides* possèdent également un LPS et un lipide A, mais sont incapables d'entraîner un choc endotoxinique. Mieux même, leurs LPS ont une activité anti-endotoxinique. Une équipe américano-japonaise (Andover, MA, USA et Ibaraki, Japon) vient de synthétiser un analogue du lipide A de ces espèces protectrices contre le choc endotoxinique [1]. Cette molécule, dénommée E 5531 a un puissant effet d'inhibition de l'action de l'endotoxine sur différents modèles *ex vivo* et sur le choc endotoxinique de la souris *in vivo*. Des essais de phase I chez l'homme semblent démontrer que E 5531, a également des effets inhibiteurs de l'action de l'endotoxine. Chez la souris, l'administration conjointe de E 5531 et d'antibiotiques protège l'animal de l'issue constamment fatale d'une septicémie par colibacilles. Après l'échec d'anticorps monoclonaux anti-endotoxines mis un peu rapidement sur le marché ces dernières années, cette molécule, qui doit encore faire ses preuves, constitue probablement un espoir important dans l'amélioration du pronostic des infections graves à Gram négatif, particulièrement fréquentes et redoutables en milieu hospitalier, notamment en période post-opératoire.

[1. Christ WJ, et al. *Science* 1995; 268: 80-3.]