



Figure 1. **Schéma de la structure de KGFR et de FGFR2.** S = peptide signal ; IG 1, 2, 3 = boucles immunoglobuline ; A = zone acide ; TM = segment transmembranaire ; JM = domaine juxtamembranaire ; TK1 et 2 = domaines tyrosine kinase ; C = partie C-terminale. La zone bistré dans la boucle IG3 correspond à celle de l'épissage différentiel, d'après [6].

les deux cas les mutations décrites sont limitées à une zone étroite de la molécule. Mais les divergences sont frappantes : dans l'achondroplasie, c'est un même acide aminé qui est le siège de la mutation dans tous les cas examinés, et cet acide aminé réside dans le segment transmembranaire ; dans le syndrome de Crouzon, les mutations sont, non pas dans la membrane, mais dans une boucle Ig ; bien que restreintes à une zone étroite, elles ne siègent pas toutes exactement au même endroit, malgré leur prédilection pour la Cys 342 ; les contraintes ne sont sans doute pas aussi fortes dans une boucle Ig que dans la zone transmembranaire ; enfin, et surtout, ces mutations ne couvrent que 9 des 20 malades explorés ; du fait que

seule la région de l'exon B a été analysée, on peut penser que des mutations pourront être trouvées en d'autres régions de la molécule. Enfin, pour expliquer la dominance, deux interprétations opposées peuvent être envisagées. La première est par défaut : les mutations entraînent la formation de combinaisons anormales, non fonctionnelles, avec les produits de l'allèle normal. La deuxième postule un gain de fonction : la protéine mutée aurait une activité tyrosine kinase activée en permanence. Le fait qu'il s'agisse dans tous les cas, jusqu'à présent, de mutations faux-sens, et la nature des symptômes – suture prématurée du crâne – plaideraient plutôt en faveur de la deuxième hypothèse. Il n'est pas actuellement possible de trancher ; on peut regretter que l'intérêt exclusif porté aux acides nucléiques fasse négliger totalement les recherches sur la présence et la nature des protéines mutées.

Une conclusion générale est que les récepteurs des facteurs de croissance sont à l'origine d'anomalies génétiques importantes, dont on est probablement loin d'avoir épuisé le catalogue.

J.C.D.

1. Preston RA, Post JC, Keats BJB, et al. A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 149-53.
2. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1994 ; 8 : 98-103.
3. Mattei MG, Moreau A, Gesnel MC, Houssain E, Breathnach R. Assignment by *in situ* hybridization of a fibroblast growth factor receptor to human chromosome band 10q26. *Hum Genet* 1991 ; 87 : 84-6.
4. Dionne CA, Modi WS, Crumley G, O'Brien SJ, Schlessinger J, Jaye M. BEK, a receptor for multiple members of the fibroblast growth factor (FGF) family, maps to human chromosome 10q25.3-q26. *Cytogenet Cell Genet* 1992 ; 60 : 34-6.
5. Dionne CA, Crumley G, Bellot F, et al. Cloning and expression of two distinct high affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO J* 1990 ; 8 : 2685-92.
6. Miki T, Bottaro DP, Fleming TP, et al. Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing : two distinct growth factor receptors encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 246-50.
7. Dreyfus JC, Akli S, Poenaru L. Maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff. Les déficits en β -hexosaminidases, modèles des maladies des lysosomes. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 797-803.

■■■■ **L'aspirine toujours... inhibition du facteur NF κ B.** Les salicylates et l'acide acétylsalicylique sont des anti-inflammatoires extrêmement utilisés et dont on pensait jusqu'à présent tout connaître du mode d'action. Ces produits sont, en effet, des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et de la prostaglandine H synthase, bloquant ainsi la synthèse de prostaglandines (*m/s n°4, vol. 10, p. 468*). Cependant, tout ne semblait pas clair puisque cet effet sur la production de ces médiateurs est perceptible à très faibles doses, qui sont d'ailleurs suffisantes pour inhiber, par ce mécanisme, l'agrégation plaquettaire. En revanche, des doses nettement plus fortes sont nécessaires à la manifestation du pouvoir anti-inflammatoire. Kopp et Ghosh, de New Haven (CT, USA) [1], indiquent que cet effet pourrait passer par une inhibition de l'activation de NF κ B, un facteur de transcription de la famille *rel* qui est normalement sequestré dans le cytoplasme par l'intermédiaire d'une liaison I κ B [2]. C'est la dissociation entre NF κ B et I κ B induite par des activateurs divers (LPS-lipopolysaccharides) bactériens, esters de phorbol) qui est inhibée en fonction de la dose par le salicylate de sodium et l'aspirine. Ces deux produits inhibent l'activité d'un promoteur dépendant de sites de fixation du facteur NF κ B sans avoir d'effet général sur la transcription. NF κ B est également un facteur de transcription essentiel dans le phénomène d'activation de la transcription du génome d'HIV, agent du SIDA (*m/s n°6, vol. 7, p. 621*). Cela est une justification *a posteriori* d'un essai clinique de l'aspirine conduit chez des malades séro-positifs pour HIV [3]. Voilà peut-être de quoi ajouter à l'impressionnant spectre thérapeutique de l'aspirine, médicament vieux de près d'un siècle.

- [1. Kopp E, Ghosh S. *Science* 1994 ; 265 : 956-9.]
- [2. Israël A. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 67-70.]
- [3. Mac Ilwain C. *Nature* 1993 ; 364 : 369-71.]