

■■■ **Les conséquences inattendues de la température du testicule sur l'activité d'un mutant de la protéine G α .**

Les protéines G sont impliquées dans la transmission du signal hormonal et jouent, de ce fait, un rôle important dans la physiologie et la croissance cellulaires. Plusieurs mutations de la sous-unité α de la protéine Gs ont été décrites, conduisant à des syndromes endocriniens ou à des tumeurs hypophysaires et thyroïdiennes (*m/s n° 8, vol. 6, p. 812, n° 6, vol. 7, p. 640*). Une des questions soulevées par ces observations est l'expression grave mais limitée des manifestations pathologiques, alors que la protéine G α a une répartition tissulaire très large. La redondance de ces protéines et le caractère combinatoire de la signalisation hormonale ont été évoqués. Un article récent de l'équipe de Henry Bourne sur un autre type de mutation de G α éclaire ce sujet d'un jour nouveau [1]. Le mutant de G α a été retrouvé chez des patients présentant un syndrome combinant une puberté précoce et une pseudohypoparathyroïdie de type Ia. Chez ces patients, l'alanine 366 de la sous-unité G α est mutée en sérine. Or la protéine sauvage a la propriété d'être activée par liaison du GTP, d'hydrolyser le GTP, puis de relarguer le GDP pour recommencer un nouveau cycle. C'est l'étape du relargage de GDP qui est limitante et qui est justement accélérée lorsqu'un récepteur hormonal est activé. La protéine mutante a la propriété de relarguer le GDP rapidement, cette étape n'étant plus limitante ; il en résulte une activation constitutive de la protéine et une stimulation permanente de l'adénylyl cyclase (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1421*). Cette propriété explique la sécrétion précoce constitutive et importante de testostérone par les cellules de Leydig. D'où la puberté précoce, indépendante du système hypothalamo hypophysaire chez ces patients. Mais comment expliquer dans ces conditions la pseudohypoparathyroïdie. Les auteurs ont remarqué que lorsque la protéine mutante

était transférée dans des cellules cultivées à 37 °C, elle était très instable, du fait probablement de sa faible affinité pour le GDP. La demi-vie de la protéine mutante est aussi beaucoup plus courte que celle de la protéine sauvage. Cela rend compte du syndrome d'hypofonctionnement endocrinien. La démonstration trouve toute son élégance lorsque les auteurs étudient la stabilité de la protéine mutante à 33 °C, température proche de celle du testicule. Dans ces conditions, la demi-vie de la protéine mutante est identique à celle de la protéine sauvage. Ainsi la différence de température entre le testicule et le reste du corps explique pourquoi, dans un cas, il s'agit d'une hyperactivité endocrine dérégulée et dans l'autre, d'une hypoactivité. Une sérine à la place d'une alanine se traduit donc en un syndrome endocrinien relativement complexe et, en apparence, paradoxal.

[1. Iiri T, *et al. Nature* 1994 ; 371 : 164-8.]

■■■ **L'encéphalite de Rasmussen est une maladie auto-immune avec des anticorps contre le récepteur du glutamate.**

Une équipe de chercheurs américains, venant de différents laboratoires des côtes Est et Ouest, a constaté que des lapins recevant des injections de récepteur du glutamate recombinant présentaient des signes neurologiques associant une modification du comportement, des convulsions et, à l'examen histologique, des signes rappelant ceux de l'encéphalite de Rasmussen humaine. Cette dernière maladie apparaît chez l'enfant et s'aggrave progressivement, entraînant une épilepsie sévère, des hémiplégies, des signes de démence et, à l'examen anatomopathologique, des infiltrats inflammatoires du cerveau. De fait, Rogers *et al.* [1] ont démontré la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur GluR3 chez trois malades atteints d'encéphalite de Rasmussen évolutive. En re-

vanche, un quatrième malade chez lequel l'affection n'était pas évolutive, n'avait pas d'anticorps. La présence d'anticorps anti-GluR3 semble exceptionnelle en l'absence de cette maladie. Chez un malade atteint de forme sévère, des plasmaphères répétées réalisées dans le but de diminuer le titre des anticorps devaient se révéler partiellement efficaces sur les signes neurologiques. L'encéphalite de Rasmussen rejoint donc les nombreuses maladies auto-immunes avec anticorps dirigés contre des récepteurs, parmi lesquels on peut rappeler la myasthénie (anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine), la maladie de Basedow (anticorps contre le récepteur de la TSH), etc.

[1. Rogers SW, *et al. Science* 1994 ; 265 : 648-51.]

■■■ **L'inhibition de TGF β par l'apolipoprotéine (a), facteur clé de l'athérogenèse.**

Les lipoprotéines (a) sont formées de LDL (*low-density lipoproteins*) associées à l'apolipoprotéine (a), un homologue du plasminogène qui inhibe l'activation du plasminogène en plasmine et bloque l'activation protéolytique du précurseur du TGF β en sa forme active. Or, le TGF β est un inhibiteur autocrine de la croissance des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire chez l'homme. Grainger *et al.* (Cambridge, GD et Stanford, CA, USA) [1] montrent maintenant que des souris transgéniques synthétisant l'apolipoprotéine (a) humaine, et qui sont sensibilisées à l'effet athérogène d'un régime riche en lipides, ont un défaut d'activation du TGF β au niveau de la paroi vasculaire, aboutissant à une activation anormale des cellules musculaires lisses, quel que soit le régime. La sensibilité au développement des lésions vasculaires semble donc due, primitivement, à cette activation des cellules musculaires lisses, constituant un point d'appel pour la formation des dépôts lipidiques.

[1. Crainger DJ, *et al. Nature* 1994 ; 370 : 460-2.]

■■■ **Amphioxus, le retour... ou un ancêtre vraiment nul.** L'amphioxus *Branchiostoma floridae* est un petit animal marin remarquable en ce qu'on trouve chez lui, présente de façon typique, l'embryogénie des vertébrés. Il revient à l'honneur aujourd'hui avec la description dans son génome d'un groupe de gènes *Hox*, homologue des quatre groupes de gènes *Hox* des vertébrés [1]. Rappelons qu'il existe une relation colinéaire entre leur position sur le chromosome, leur expression spatio-temporelle et le développement embryologique céphalo-caudal, et que chacun a un domaine d'expression qui s'étend des régions postérieures de l'embryon jusqu'à une limite antérieure très nette [2]. Chacun des gènes *Hox* d'amphioxus peut être assigné à un groupe de paralogues vertébrés et ils sont arrangés dans le même ordre. Une question aujourd'hui à la mode est de se demander si la duplication des groupes de gènes *Hox* chez les vertébrés a été nécessaire à l'apparition de structures qui manquent à amphioxus. Amphioxus a été très étudié, jusqu'à ce que la microscopie optique ne puisse plus rien révéler de nouveau. Sans yeux ni dents, sa proximité des vertébrés se définissait par la présence d'une notocorde, d'une corde nerveuse tubulaire dorsale et de somites appariés ; mais il semblait lui manquer un organe essentiel, la tête. Ce manque alimenta bien des spéculations : la tête des vertébrés est-elle élaborée à partir de la région antérieure des animalcules du genre de l'amphioxus ou l'apparition de la crête neurale produit-elle une structure entièrement nouvelle à l'extrémité frontale ? A la partie antérieure de la notocorde de l'amphioxus se trouve un très discret renflement, la vésicule cérébrale, et les somites du tronc occupent toute la partie antérieure de l'animal. Les gènes *Hox* ne s'expriment, chez les vertébrés, que jusqu'au niveau des rhombomères du cerveau postérieur : chez amphioxus, qui semble n'être qu'un tronc dépourvu de tête, ils devraient s'exprimer jusqu'à l'extrémité anté-

rieure de l'animal. Il n'en est rien : il existe une limite antérieure nette à l'expression des gènes *Hox* qui correspond à des marques morphologiques sur le corps, ce qui amène à penser qu'une partie importante de l'animal serait l'équivalent d'une « tête ». La tête ne serait donc pas une structure entièrement nouvelle chez les vertébrés, mais correspondrait à l'ajout des dérivés de la crête neurale sur un châssis déjà en place. De plus, les études en microscopie électronique de la vésicule cérébrale suggèrent qu'il s'agit d'un cerveau postérieur allongé, les taches oculaires seraient homologues à la paire d'yeux des vertébrés qui prend son origine dans le diencéphale. Mais de cerveau moyen et de télencéphale, il n'y a rien qui les préfigure [3]. Le groupe de gènes *Hox* d'amphioxus a l'avantage d'être unique et chacun des gènes *Hox* est donc ainsi accessible à une étude fonctionnelle par défaut après inactivation. Combiné au fait qu'il a un plan corporel de cordé et une grande proximité phylogénétique avec les vertébrés, l'avenir de l'intérêt porté à amphioxus n'est sans doute pas si nul !

[1. Garcia-Fernandez J, Holland PWH. *Nature* 1994 ; 370 : 563-6.]

[2. Jacob F. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 145-8.]

[3. Lacalli TC, et al. *Phil Trans R Soc* 1994 ; B344 : 165-85.]

■■■ **Production cutanée du VIH.** Il est généralement admis que le VIH est produit par les lymphocytes T CD4⁺ activés. Il faut maintenant considérer que des conjugués de cellules dendritiques et de lymphocytes T mémoires, habituellement trouvés dans les couches externes des organes impliqués dans la transmission sexuelle du VIH et dans le système lymphatique afférent, constituent un site d'infection et de production du virus. C'est en tout cas ce que l'on peut retenir d'un travail récent montrant que des cellules dendritiques d'origine cutanée, étroitement associées à des lymphocytes T, et mises au contact du virus, produisent des

quantités importantes de virus en quelques jours seulement. La répllication du VIH serait indépendante des signaux d'activation passant par le récepteur d'antigène des lymphocytes T et pourrait être induite par un autre système d'activation comme CD28/B7. Replacée dans son contexte, cette observation signifie qu'une production virale importante par ces conjugués cellulaires, localisés à proximité des sites de pénétration du virus, peut avoir lieu sans qu'il y ait d'activation antigénique spécifique. Par ce mécanisme les lymphocytes T de phénotype mémoire, dont la fonction et le nombre s'épuisent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, pourraient être infectés dans un environnement extravasculaire où ils sont très nombreux.

[Pope M, et al. *Cell* 1994 ; 78 : 389-98.]

■■■ **De nouveaux gènes de réparation modifiés dans des cancers du côlon.** Fin 1993, plusieurs équipes démontraient que le gène le plus fréquemment en cause dans le cancer colique familial non polyposique (parfois appelé syndrome de Lynch) était l'homologue humain de gènes caractérisés chez *E. coli* et *S. cerevisiae*, intervenant dans le système de réparation des mésappariements. Le premier gène localisé, semblant en cause dans près de 70 % des cas, était *hMSH2*, homologue du gène *mut S* chez *E. coli* (*m/s n°2*, vol. 10, p. 228). Cette découverte entraîna une course éperdue à la recherche d'autres homologues humains de ces gènes de réparation et, en particulier, l'équipe de Bert Vogelstein (Baltimore, MD, USA) décrivait au début 1994 un deuxième gène de susceptibilité, dénommé *hMLH1*, homologue des gènes bactériens et de levure *mutL*. [1]. C'est l'utilisation des EST (*expressed sequence tags*) de Craig Venter, réunis dans la banque de données du TIGR (*the institute for genomic research*, Gaithersburg, MD, USA) qui devait permettre d'identifier trois ADNc homologues des

gènes *mut L*, l'un d'entre eux étant *hMLH1* qui pourrait être en cause dans environ 20 % des formes non polyposiques des cancers colorectaux familiaux. Les deux autres clones identifiés ressemblaient particulièrement à l'homologue *mutL* de levure, dénommé γ *PMS1*, et furent donc désignés *hPMS1* et *hPMS2*. Dans un récent article de *Nature*, Nicolaïdes *et al.*, premier signataire d'un groupe réunissant des chercheurs des équipes de Bert Vogelstein, de Craig Venter et d'autres, ont étudié les gènes *hPMS1* et *hPMS2* chez 22 malades atteints de cancer colique familial non polyposique [2]. La méthode utilisée consista à transcrire et à traduire *in vitro* des fragments d'ADN complémentaire chevauchants contenant les séquences de *hPMS1* et *hPMS2*, et à analyser les produits protéiques. Cette méthode permet très facilement de détecter des délétions ou des codons stop sans séquençer systématiquement tous les fragments. Dans un cas, le gène *hPMS1* comportait une mutation non-sens transformant la glutamine 233 en codon stop. Cette mutation était associée à un phénomène d'épissage aberrant, éliminant l'exon contenant le codon stop, comme cela a déjà été décrit dans certains cas. Chez un autre malade, une délétion enlevant 1 230 paires de bases codantes était notée dans le gène *hPMS2*. Cette anomalie d'origine germinale s'associait, au niveau de tissus somatiques greffés à une souris immunodéprimée, à une altération, également délétionnelle, de l'autre allèle. Dans ce cas, comme dans les autres mutations des gènes de réparation du système *mutS/mutL*, une instabilité des microsatellites était retrouvée. Ainsi, l'anomalie des systèmes de réparation semble-t-elle être le mécanisme largement prédominant des cancers du côlon à dominante familiale, la polypose colique étant mise à part [3]. On peut supposer que l'alimentation et la prolifération microbienne dans l'intestin et le côlon soumettent la muqueuse colique à une agression mutagène permanente à

laquelle l'organe ne peut résister que grâce à l'intégrité de ces systèmes de réparation éliminant les mésappariements. Toute anomalie sensibiliserait la muqueuse colique à l'effet oncogénique des mutagènes alimentaires ou microbiens.

[1. Papadopoulos N, *et al. Science* 1994; 263 : 1625-9.]

[2. Nicolaïdes NC, *et al. Nature* 1994; 371 : 75-80.]

[3. Radman M, *et al. médecine/sciences* 1994; 10 : 1024-30.]

■■■ **Allèle e4 de l'apolipoprotéine E et prévalence de la maladie d'Alzheimer : étude épidémiologique finlandaise.** Depuis la mise en évidence d'une corrélation entre la présence de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E (apoE) et la prévalence de la maladie d'Alzheimer (*m/s n°10, vol. 9, p. 1142*, [1]) de nombreuses études ont été rapportées confirmant cette découverte. Mais la plupart de ces études, basées sur des séries de malades atteints d'Alzheimer, étaient critiquables au point de vue épidémiologique. Aujourd'hui, paraît une importante étude finlandaise basée sur une population tirée au hasard. On a recherché la maladie d'Alzheimer chez 980 vieillards de 69 à 78 ans de la ville de Kuopio à l'est de la Finlande (349 hommes et 631 femmes) et analysé les différentes isoformes de l'apoE. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été porté après examens neurologique et neuropathologique et scanner du cerveau, éliminant les démences d'une autre origine, en particulier après infarctus cérébraux multiples et dépression. On a dénombré 46 sujets présentant une maladie d'Alzheimer possible ou probable, soit 4,7 % de la population. L'allèle apoE4 était deux fois plus souvent présent chez les malades que chez les sujets non atteints (respectivement 35,9 % et 16,5 %). Chez les sujets n'ayant pas l'allèle apoE4, 2,9 % étaient atteints de la maladie d'Alzheimer, chez ceux ayant un allèle apoE4, 7,6 % et chez ceux qui avaient les deux allèles apoE4, 21,4 %. Une liaison entre Alz-

heimer et apoE4 est donc là encore mise en évidence, dépendante du nombre d'allèles. Un deuxième élément intéressant est rapporté : le nombre de malades n'est pas supérieur à celui observé dans de nombreux pays, malgré la fréquence supérieure à la naissance de la présence d'allèles e4 (24,4 % à 40 ans) : les sujets porteurs de ces allèles sont, en effet, plus sujets aux maladies cardiovasculaires ; à l'âge de la maladie d'Alzheimer, un nombre important est déjà mort de maladie coronarienne, et ils ne représentent plus que 17 % de la population !

[1. Corder EH, *et al. Science* 1993 ; 261 : 921-3.]

■■■ **Transformation *in vitro* de la protéine prion en la forme associée à la scrapie.** Les prions sont des agents infectieux non conventionnels responsables d'encéphalopathies progressives chez différents mammifères, scrapie des rongeurs, tremblante des moutons, maladie de Creutzfeld-Jakob humaine (*m/s n°10, vol. 2, p. 588*). Les particules infectieuses semblent se résumer à une protéine cellulaire, la protéine prion PrP dans une conformation particulière, sans qu'il ait été, jusqu'à présent, possible d'y trouver associés, de manière indiscutable, des acides nucléiques. La PrP existe sous deux formes, la forme cellulaire habituelle, PrP^C, et la forme associée à la scrapie, PrP^{Sc}. Ces deux formes peuvent être distinguées par leur sensibilité aux protéases, notamment à la protéinase K qui digère presque complètement PrP^C alors qu'un fragment de 143 acides aminés résistant à la protéolyse existe dans la conformation PrP^{Sc}. Des souris transgéniques déficientes en protéine prion sont insensibles à l'infection par l'agent non conventionnel (*m/s n°8-9, vol. 9, p. 989*). Tous ces résultats ont conduit Prusiner et son équipe à proposer que l'infectiosité de PrP^{Sc} serait due à son aptitude à induire, de proche en proche, la transformation de PrP^C en la protéine de conformation anormale asso-

ciée à la scrapie [1]. Cependant, une autre hypothèse pouvant expliquer toutes les données publiées jusqu'alors était que PrP fût un récepteur d'un agent infectieux conventionnel encore non caractérisé [1]. Manquait à l'hypothèse de Prusiner une expérience fondamentale : la démonstration directe de la transformation de PrP^C en PrP^{Sc} *in vitro* en présence de PrP^{Sc} servant de « germe », c'est-à-dire de catalyseur de la transconformation et se comportant ainsi comme une protéine chaperonne [2]. C'est à cette démonstration qu'a commencé de s'attacher Kocisko *et al.*, équipe associant des chercheurs du MIT (Cambridge, MA, USA) et du NIH (Hamilton, MN, USA) [3]. L'expérience consista à démontrer tout d'abord qu'il était possible de dénaturer complètement la PrP^{Sc} par le chlorure de guanidium, puis de la renaturer en une forme résistante à la protéinase K. Par ailleurs, lorsque la forme cellulaire PrP^C marquée au ³⁵S est incubée avec un excès de 50 fois de PrP^{Sc} non marquée, elle est partiellement convertie en une forme résistante aux protéases qui peut être précipitée par un anticorps monoclonal spécifique. Cette conversion ne se fait pas en l'absence de PrP^{Sc} ou en présence de cette protéine totalement dissociée par un prétraitement dans du chlorure de guanidium 6M, indiquant que la conformation PrP^{Sc} doit servir de centre de nucléation à la transconformation de la forme cellulaire PrP^C. Cette expérience ne peut être considérée comme totalement définitive, cependant. En effet, elle est réalisée en présence d'un très large excès de la forme infectieuse, ce qui ne correspond pas aux conditions d'une contamination *in vivo*. De plus, ce large excès de formes associées à la scrapie dans les mélanges réactifs empêche de tester directement le pouvoir infectieux de la PrP radioactive ayant subi la transconformation en PrP^{Sc}. Il n'empêche que ce résultat constitue un argument de plus pour penser que les prions constituent bien des agents infec-

tieux vraiment non conventionnels, agissant comme des protéines chaperonnes capables de convertir la forme native cellulaire normale de ces protéines en un complexe résistant aux protéases, responsable de l'encéphalite.

[1. Pagès J. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1404-8.]

[2. Liautard J. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 55-57.]

[3. Kocisko DA, *et al. Nature* 1994 ; 370 : 471-4.]

■■■ **FK506, un traitement d'attaque de l'accident vasculaire cérébral (AVC)?** L'action immunosuppressive bien connue n'est pas apparemment le seul effet biologique utilisable à des fins thérapeutiques de cette molécule. L'an dernier, Dawson et ses collaborateurs [1] avaient rapporté que le FK506 bloquait en culture, à des doses thérapeutiques, la neurotoxicité d'analogues du glutamate. Sur cette base, il était logique que l'on cherche à établir *in vivo* l'effet du FK506 sur des lésions ischémiques puisque, en dehors d'une zone centrale nécrotique, il est aujourd'hui admis que l'extension de ces lésions dépend d'atteintes neuronales secondaires découlant, notamment, de mécanismes excitotoxiques. Sharkey et Butcher [2], du *Fujisawa Institute of Neuroscience of Edimburg* (UK), observent ainsi une réduction de 55 à 65 % de la taille de la lésion corticale après occlusion de l'artère cérébrale moyenne immédiatement suivie d'une injection de FK506 à dose thérapeutique (0,1 à 1 mg/kg). Le résultat le plus important de cette étude est sans doute la démonstration de la persistance de l'effet lorsque le FK506 n'est injecté qu'une heure après l'accident ischémique car cette observation ouvre potentiellement la voie à une utilisation thérapeutique comme traitement d'attaque de l'AVC.

[1. Dawson TM, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 9808-12.]

[2. Sharkey J, Butcher SP. *Nature* 1994 ; 371 : 336-9.]

■■■ **Liaison entre le récepteur du TGFβ et le ligand de l'immunosuppresseur FK506.** Les immunosuppresseurs FK506 et rapamycine se fixent tous deux à une protéine appartenant à la famille des immunophilines qui sont des relais de leur action. Cependant, la fonction normale de cette protéine de liaison, dénommée FKBP12 (*FK506 binding protein*) n'est pas connue. Une équipe de Boston (MA, USA) [1] démontre maintenant, grâce à une méthode de génétique de la levure, que FKBP12 se fixe à l'une des sous-unités du récepteur de TGFβ. Ce récepteur est un hétérotétramère composé de quatre sérine/thréonine kinases transmembranaires. La chaîne R1 se fixe à la FKBP, probablement au même site que le FK506 puisque tous deux entrent en compétition pour cette fixation. Ces résultats ont un intérêt pratique et de probables implications quant aux mécanismes d'action du TGFβ et des immunosuppresseurs. Sur le plan pratique, des expériences *in vitro* de compétition entre des produits testés pour leur pouvoir immunosuppresseur et la chaîne R1 du récepteur de TGFβ vis-à-vis de leur liaison à FKBP pourraient constituer une méthode de criblage aisée de nouveaux médicaments potentiels. Sur le plan de la compréhension des mécanismes biologiques, ces résultats pourraient renseigner sur la voie de transmission du signal passant par le récepteur de TGFβ et sur le mode d'action des immunosuppresseurs FK506 et rapamycine. Rappelons que, dans la grande majorité des cellules, TGFβ se comporte comme un inhibiteur de prolifération, ce qui pourrait, naturellement, être lié à l'inhibition de la réponse proliférative de lymphocytes T à l'antigène induite par le FK506 et la rapamycine.

[1. Wang T, *et al. Science* 1994 ; 265 : 674-9.]

■■■ **Nac protège les protéines nouvellement synthétisées d'une fausse route.** Normalement, les protéines membranaires ou sécrétées possè-

dent un peptide signal du côté amino-terminal qui, dès qu'il est synthétisé, se lie à la particule SRP (*signal recognition particle*) qui bloque la traduction jusqu'à ce que le complexe formé par le ribosome, l'ARN messager, la chaîne polypeptidique naissante et la SRP fixée sur le peptide signal se fixe à la membrane du réticulum endoplasmique par l'intermédiaire d'un récepteur de la SRP (*docking protein*) et d'un récepteur des ribosomes (*m/s n° 6, vol. 2, p. 341*). La traduction reprend alors, et le peptide signal s'engage à travers la membrane du réticulum endoplasmique vers la lumière, puis est clivé par une signal-peptidase. La particule SRP est elle-même complexe, composée de plusieurs protéines et d'un ARN 7SL. Brigitte Wiedmann, travaillant à New York (USA) [1], démontre maintenant que la spécificité du SRP pour le peptide-signal est faible en l'absence de l'assistance d'un complexe Nac (*nascent polypeptide-associated complex*) qui se lie au domaine polypeptidique émergent du ribosome, à moins que ce dernier ne comporte un peptide-signal. En l'absence de Nac, la SRP peut se fixer au polypeptide naissant, même dépourvu de peptide signal et, soit bloquer la traduction, soit entraîner, quoique avec une faible efficacité, le passage dans la lumière du réticulum endoplasmique.

[Wiedmann B, *et al. Nature* 1994 ; 370 : 434-40.]

■■■ **Expression du gène *fosB* dans la réponse hypertrophique des cellules musculaires lisses artérielles.** L'hypertension pulmonaire s'accompagne d'un remodelage de l'arbre vasculaire pulmonaire caractérisé par la prolifération et l'hypertrophie des cellules musculaires lisses (CML) artérielles pulmonaires. L'hypertrophie cellulaire s'observe principalement au niveau des grandes artères pulmonaires, alors que l'hyperplasie s'avère le pro-

cessus prédominant dans les petits vaisseaux de résistance. Les mécanismes responsables de ces désordres de croissance des CML demeurent inconnus. D'autre part, les études *in vitro* montrent que certains facteurs de croissance comme le PDGF (*platelet-derived growth factor*) et le FGF (*fibroblast growth factor*) basique stimulent la prolifération des CML aortiques en culture, tandis que d'autres facteurs comme la thrombine et l'angiotensine II induisent l'hypertrophie de ces cellules [1]. Dans le but d'identifier des événements de signalisation spécifiques à la réponse hypertrophique et hyperplasique, Rothman *et al.* [2] ont examiné les effets du PDGF et de la thrombine sur l'expression des gènes de réponse précoce dans une lignée cellulaire clonale (PAC1) dérivée de CML d'artères pulmonaires. Dans les cellules PAC1, la thrombine induit une hypertrophie qui se traduit par une augmentation de la synthèse de protéines et du contenu protéique par cellule, sans changer le nombre de cellules. A l'inverse, le PDGF stimule la prolifération des cellules sans changer le contenu protéique. L'analyse de l'expression des gènes de réponse précoce révèle que la thrombine et le PDGF augmentent l'expression des ARN messagers de *egr-1*, *c-fos*, *c-jun*, *junB* et *fra-1* avec des cinétiques d'induction similaires. Aucun des deux facteurs ne modifie l'expression du gène *junD*. Cependant, les deux facteurs de croissance diffèrent très significativement quant à leur effet sur l'induction du gène *fosB*, un autre membre de la famille des gènes *fos*. Ainsi, la thrombine stimule fortement l'expression du gène *fosB*, tandis que le PDGF est sans effet. Ces résultats ont été confirmés par des expériences réalisées sur des CML artérielles pulmonaires non clonales qui montrent que seules la thrombine et l'angiotensine II sont capables d'induire l'expression de l'ARN messager de *fosB*. En revanche, les facteurs hypertrophiques, de même que le PDGF et le FGF basique, sont tous capables de stimuler l'induction du gène *egr-1*

dans ces cellules. Ces travaux suggèrent que le gène *fosB* pourrait jouer un rôle important dans la réponse hypertrophique.

[1. Van Obberghen-Schilling E, Pouyssegur J. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1043-9.]

[2. Rothman A, *et al. J Biol Chem* 1994 ; 269 : 6399-404.]

■■■ **Thérapie génique du cancer par sensibilisation à la chimiothérapie.** L'agent anticancéreux cyclophosphamide est normalement activé dans le foie par des hydroxylases microsomiales, particulièrement le P450 2B1. L'hydroxy-cyclophosphamide ainsi produit est instable et se décompose spontanément en composés cytotoxiques, l'acroléine et la moutarde phosphoramidate, qui entraînent la formation de lésions covalentes entre les brins d'ADN quelle que soit la phase du cycle cellulaire.

A la division cellulaire suivante, ces dommages de l'ADN entraîneront la destruction des cellules. Cependant, le cyclophosphamide n'est pas très efficace dans les cancers du système nerveux central parce que, dans les méningites carcinomateuses, par exemple, les produits actifs ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et les cellules du système nerveux central sont dépourvues de cytochrome P450 2B1. Des chercheurs américains de Boston (MA, USA) montrent maintenant qu'il est possible de sensibiliser des cellules tumorales implantées dans le système nerveux central grâce à un transgène thérapeutique codant pour le cytochrome P450 2B1. Ce transgène peut être introduit, par exemple à l'aide d'un vecteur rétroviral, dans les cellules tumorales elles-mêmes ou dans des fibroblastes administrés dans le liquide céphalorachidien. Dans ces conditions, l'animal peut être efficacement traité par le cyclophosphamide qui entraîne une régression du tissu tumoral dérivé des cellules de gliome C6 injectées [1].

[1. Wei MX, *et al. Hum Gene Ther* 1994 ; 5 : 969-78.]