

■■■ **Une souris transgénique comme modèle d'étude du neuroSIDA.** Mucke et une équipe collaborative américaine (La Jolla et Boston) viennent d'élaborer une souris transgénique qui devrait être fort utile pour des approches thérapeutiques à visée neuroprotectrice dans le neuroSIDA [1]. L'atteinte cérébrale est très précoce et très répandue chez les patients infectés par le VIH [2]. En l'absence de réplication virale dans les neurones, plusieurs auteurs ont impliqué l'action de facteurs diffusibles sécrétés par des cellules gliales, notamment microgliales, dans l'effet neuropathogène du virus. La protéine d'enveloppe gp120 est l'un des candidats les plus prisés — même s'il est discuté — parce que son injection par voie intracérébro-ventriculaire chez le rat sain provoque effectivement des lésions neuronales [3]. Afin d'établir un modèle permettant l'étude de la neurotoxicité induite par la gp120, les auteurs ont créé une série de lignées de souris transgéniques chez lesquelles le gène de la gp120 a été associé aux séquences régulatrices d'un gène codant pour la protéine des filaments intermédiaires des astrocytes, la GFAP (*glial fibrillary acid protein*). Le résultat de cette manipulation s'est révélé positif puisque les souris ont présenté des atteintes neuronales assez diffuses dont les caractéristiques (vacuolisation somato-dendritique, réduction des arborisations axonales terminales) reproduisent certains aspects de la pathologie humaine. Il n'est certes pas possible d'exclure, à partir de ces résultats, l'existence d'autres facteurs neurotoxiques agissant au cours de l'infection VIH ; ces souris ne tranchent donc pas un débat déjà ancien sur le rôle exact de la gp120 dans les phénomènes pathologiques. Telles qu'elles sont, les souris transgéniques *GFAP-gp120* représentent toutefois un des très rares modèles d'atteinte neurotoxique liée à la présence d'une protéine virale. L'utilité en est évi-

dente pour la recherche de thérapeutiques neuroprotectrices dont l'intérêt est d'autant plus grand qu'il ne semble pas exister d'atteinte neuronale directe par le virus et que l'on devrait donc parvenir, grâce à elles, à assurer une qualité de vie bien supérieure aux malades.

[1. Toggas SM, *et al. Nature* 1994 ; 367 : 188-93.]

[2. Bélec L, *et al. médecine/sciences* 1992 ; 8 : 1057-64.]

[3. Kimes AS, *et al. Exp Neurol* 1991 ; 112 : 224-8.]

■■■ **Le facteur de transcription *nur77* est impliqué dans l'apoptose des lymphocytes.** La délétion clonale des lymphocytes T autoréactifs dans le thymus est un exemple classique d'apoptose induite lors de l'association du récepteur de l'antigène avec son ligand. Cette sélection négative des thymocytes fournit un matériel de choix pour étudier la mort cellulaire qui, en général, nécessite l'expression *de novo* d'un certain nombre de gènes tels que *c-myc*, *p53*, *bcl-2* ainsi que la présence de protéines membranaires comme PD-1 et Fas. En mimant l'association du récepteur de l'antigène avec son ligand à l'aide d'anticorps anti-récepteur ou anti-CD3, deux groupes américains ont développé des stratégies de clonage de gènes impliqués dans l'apoptose [1, 2]. Tous deux montrent que *nur77*, un facteur de transcription dont le domaine de liaison à l'ADN contient deux doigts de zinc, est fortement exprimé par les thymocytes et les hybridomes T apoptotiques. En outre, l'inhibition de la synthèse ou de la fonction de *nur77* bloque le déclenchement de l'apoptose des hybridomes T. *nur77* est également exprimé lorsque les cellules sont stimulées à proliférer par des esters de phorbol ou un ionophore de calcium. Dans ce cas,

l'expression du gène *nur77* est contrôlée par des régions différentes de son promoteur et les ARNm ont une structure spéciale (absence de queue poly(A)+). La synthèse des ARNm est donc réglée différemment par des signaux apoptotiques et mitotiques. Au niveau fonctionnel, les immunologistes savent bien que les limites entre l'induction de la prolifération, de l'anergie et de l'apoptose des lymphocytes ne sont pas franchement établies. Cela se retrouve au niveau moléculaire avec des gènes, comme *nur77*, qui participent aussi bien à la mitose qu'au processus d'apoptose.

[1. Woronicz JD, *et al. Nature* 1994 ; 367 : 277-81.]

[2. Liu ZG, *et al. Nature* 1994 ; 367 : 281-4.]