

■■■■ Le gène de l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) code pour une tyrosine kinase. Plusieurs équipes associées de Suède et d'Angleterre viennent de remporter un beau succès en parvenant à identifier le gène modifié dans l'agammaglobulinémie de Bruton. Cette forme de déficit immunitaire de la lignée B, liée à l'X, est la première à avoir été caractérisée [1]. Les auteurs ont commencé par établir une cartographie très précise du *locus* morbide, grâce à des marqueurs polymorphiques génétiquement liés à la transmission de l'affection. Ainsi put être isolé un chromosome artificiel de levure qui fut utilisé dans deux directions. Directement comme sonde, il permit d'isoler des cosmides contenant des fragments d'ADN situés dans la même région. Immobilisé sur des filtres, il permit par hybridation de sélectionner des clones d'ADN complémentaire hybridant à des gènes localisés sur ce YAC. Les clones d'ADNc ainsi isolés servirent alors de sondes pour reconnaître ceux des cosmides contenant des gènes exprimés dans les cellules B à l'origine de la banque d'ADNc. Les clones furent rangés par catégories en fonction des cosmides auxquels ils s'hybridaient. Chaque groupe servit alors à rechercher, chez les malades atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X, des réarrangements géniques. Un ADN complémentaire pleine longueur correspondant aux ADNc détectant des réarrangements fut isolé et étudié. La séquence en acides aminés déduite de sa séquence nucléotidique montra que le gène de la maladie de Bruton codait pour une tyrosine kinase dénommée Atk (*agammaglobulinemia tyrosine kinase*) de la même famille que p60<sup>src</sup> [2]. Cependant, Atk a de sérieuses différences avec p60<sup>src</sup> et les autres tyrosine kinases de ce type : elle est dépourvue de la séquence *consensus* aminoterminale de myristoylation et ne possède pas une tyrosine phosphorylable carboxyterminale qui, dans d'autres molécules de la famille *src*, joue un rôle régulateur négatif très important sur l'activité

kinasique. En revanche, Atk est étrangement semblable à deux kinases décrites très récemment : Tec, exprimée dans le foie, et Itk, exprimée dans les lymphocytes T [2, 3]. Le transcrit *atk* mesure 2,6 kb et est détecté dans les lymphocytes B, le poumon et le pancréas adulte, mais seulement très faiblement dans d'autres tissus comme le cœur, le cerveau, le foie, le rein ou le muscle squelettique. Chez un malade atteint d'agammaglobulinémie de Bruton sans réarrangement du gène *atk*, une mutation ponctuelle dans le domaine kinase du produit Atk fut détectée. Le gène *atk* est le premier gène codant pour une tyrosine kinase cytoplasmique dont une mutation associée à une maladie humaine a pu être détectée. En revanche, d'autres tyrosine kinases de la famille *src* (p56<sup>lck</sup>, p59<sup>lyn</sup>) ont déjà été démontrés jouer un rôle très important dans la différenciation de lymphocytes T. Des études ultérieures diront si, comme cette dernière kinase, Atk est impliquée dans une voie de signalisation nécessaire à la différenciation des lymphocytes B. De même, il sera très intéressant d'étudier d'éventuelles mutations du gène *atk* dans des proliférations malignes des lymphocytes B.

[1. De Saint-Basile G, Fischer A. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 562-71.]

[2. Vetric T. *Nature* 1993 ; 361 226-32.]

[3. Desiderio S. *Nature* 1993 ; 361 202-3.]

■■■■ Effet anxiolytique du neuropeptide Y. L'activité des différents neurotransmetteurs qui modulent le fonctionnement du système nerveux central restait jusqu'à présent très difficile à identifier tant que l'on ne disposait pas d'antagonistes spécifiques de leurs récepteurs respectifs. Ainsi, en était-il pour le neuropeptide Y (NPY), l'un des neurotransmetteurs les plus abondants du cerveau, présent dans l'hypothalamus, le système limbique et le cortex des mammifères. Les effets de l'administration du

peptide avaient fait suggérer qu'il participait au contrôle du rythme circadien, de la prise alimentaire et pouvait avoir un rôle anxiolytique. L'utilisation d'oligonucléotides antisens, complémentaire d'une portion de l'ARN messager d'un récepteur, capable, de ce fait, d'en bloquer spécifiquement la production, constitue une nouvelle méthode pour déterminer le rôle des ligands se fixant sur ce récepteur. Ainsi, en utilisant un oligodésoxynucléotide de 18 bases, complémentaire de l'extrémité 5' de l'ARN messager du récepteur Y1 du NPY, Wahlestedt *et al.* de l'Université de Göteborg en Suède [1], ont, dans un premier temps, démontré que la liaison NPY sur des neurones en culture incubés en présence de l'oligodésoxynucléotide était fortement diminuée. L'oligodésoxynucléotide fut ensuite administré *in vivo* par injection intraventriculaire. Dans ces conditions, une douzaine d'heures après la dernière injection, les rats placés dans des conditions anxiogènes, présentèrent un niveau de *stress* supérieur aux rats témoins, démontrant que le rôle anxiolytique du NPY était relayé par le récepteur Y1, récepteur couplé aux protéines G. En revanche, aucun effet ne fut observé sur la prise alimentaire. Ainsi, les récepteurs du NPY relayant le contrôle de la prise alimentaire et ceux relayant les effets anxiolytiques doivent-ils être de nature différente. Outre ces informations fondamentales, l'intérêt de ces expériences est double : elles démontrent qu'une approche antisens pourrait remplacer nombre d'études fondées sur l'utilisation d'antagonistes spécifiques et elles confortent la place des oligodésoxynucléotides antisens comme molécules thérapeutiques. Il est à noter que l'administration intraventriculaire de ces oligodésoxynucléotides peut expliquer qu'ils n'aient pas été soumis à une dégradation aussi importante que celle observée après injection intraveineuse de ce type de molécules.

[1. Wahlestedt C, *et al.* *Science* 1993 259 : 528-31.]