

■■■ **Activation de la phospholipase A2 par les MAP kinases.** Les MAP kinases (*mitogen activated protein kinases*) sont des effecteurs aval de nombreuses voies de signalisation passant par les protéines Ras et la protéine kinase C (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1097*). Des signaux issus de récepteurs hormonaux ou de facteurs de croissance convergent vers cette voie. La phospholipase A2 joue également un rôle important dans la réponse à certains signaux inflammatoires ou mitotiques. Elle provoque l'hydrolyse de phospholipides membranaires et la production de PAF acétyl (*platelet-activating factor*) et d'acide arachidonique, qui est le précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. On savait que l'activité phospholipase A2 pouvait être attribuée à deux isoformes, une enzyme sécrétée et une enzyme cytosolique. Cette dernière est activée par le calcium, qui stimule sa translocation du cytosol vers la membrane. Des chercheurs du Massachusetts (USA) [1] démontrent maintenant que la phospholipase A2 est également substrat des MAP kinases. L'enzyme phosphorylée sur le résidu sérine 505 est activée. Une mutation remplaçant cette sérine 505 par une alanine rend la phospholipase A2 incapable de répondre à des stimulations cellulaires. Ces résultats suggèrent donc que l'activation cellulaire, passant par la phospholipase C ou les protéines Ras, aboutit à la phosphorylation de la phospholipase A2, modification qui, en coopération avec le calcium favorisant la translocation de l'enzyme phosphorylée à la membrane, provoque une activation de l'hydrolyse de lipides membranaires et la libération des médiateurs actifs, PAF acétyl et dérivés d'acide arachidonique.

[1. Lin LL, *et al. Cell* 1993 ; 72 : 269-78.]

■■■ **Régénération des cellules ciliées de l'oreille interne après destruction toxique.** L'atteinte toxique des cellules ciliées de l'oreille interne, cellules sensorielles de l'audition

frappe, dans le monde, des milliers de personnes traitées par les aminoglycosides, famille d'antibiotiques à laquelle appartient la streptomycine [1]. Les premières études concernant cette atteinte sensorielle toxique et l'évolution clinique associée avaient conduit à la conclusion que la destruction des cellules sensorielles était irréversible. Dans deux articles publiés dans le numéro du 12 mars de *Science*, une équipe anglaise, de Londres, et américaine, de Charlottesville (VA), démontrent que les cellules ciliées peuvent régénérer *in vivo* et en culture. Certaines des nouvelles cellules formées semblent innervées. La régénération serait provoquée par des facteurs de croissance libérés en réaction à la destruction toxique des cellules sensorielles. Quoique cette démonstration qu'une certaine régénération est possible après atteinte ototoxique par la streptomycine ne signifie pas que pourra être rétablie une fonction normale, cette dernière exigeant un câblage correct, ces travaux vont néanmoins stimuler les recherches destinées à favoriser la régénération et à analyser les possibilités associées de récupération.

[1. Tran Ba Huy. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 36-41.]

[2. Forge A, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1616-8.]

[3. Warcholme ME, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1619-22.]

■■■ **Délétion du gène codant pour le facteur de transcription IRF1 dans des leucémies et des syndromes myélodysplasiques humains.** IRF1 (*interferon regulated factor*) est un activateur transcriptionnel des gènes codant pour les interférons α et β , et également pour d'autres gènes inductibles par l'interféron. Le gène *IRF1* est lui-même inductible par l'interféron et pourrait donc constituer l'un des éléments essentiels de la réponse à ces cytokines. Une équipe américano-japonaise [1] a pu localiser le gène *IRF1* sur le bras long

du chromosome 5. Or, 30 % des syndromes myélodysplasiques avec anémie réfractaire, 50 % des leucémies aiguës myéloblastiques compliquant l'évolution des syndromes myélodysplasiques et un certain nombre de leucémies apparaissant primitives possèdent une anomalie cytogénétique intéressant ce même bras long du chromosome 5, la plus petite région constamment modifiée étant localisée en 5q31. Une analyse quantitative en *Southern blot*, par rapport à d'autres gènes uniques, indique qu'un allèle d'*IRF1* semble délété dans les globules blancs myélodysplasiques ou leucémiques de malades ayant une altération cytogénétique en 5q. Cette délétion d'un allèle a été confirmée dans un grand nombre de cas par hybridation *in situ*. Les interférons ont un effet anti-prolifératif mis à profit pour le traitement de certains cancers, par exemple la leucémie à tricholeucocytes. De ce fait, *IRF1*, activateur transcriptionnel de l'interféron et intermédiaire de l'activation transcriptionnelle par l'interféron, peut être considéré comme un anti-oncogène. Cette notion est confirmée par H. Harada *et al.*, Osaka, Japon qui montrent que l'hyperexpression d'*IRF2*, un antagoniste d'*IRF1* agissant en se fixant au même site et en empêchant l'activation par *IRF1*, provoque la transformation de cellules murines en culture [2]. Cette transformation pouvait être bloquée par l'hyperexpression concomitante d'*IRF1*. Les résultats de Willman *et al.* [1] concernant la délétion d'un allèle d'*IRF1* dans différentes formes d'hémopathies suggèrent qu'une réduction de 50 % de la concentration de la protéine *IRF1* pourrait suffire à perturber le contrôle de la prolifération des cellules hématopoïétiques, peut-être en déséquilibrant les influences respectives d'*IRF2*, oncogénique, et d'*IRF1*, anti-oncogénique.

[1. Willman CL, *et al. Science* 1993 ; 259 : 968-71.]

[2. Harada H, *et al. Science* 1993 ; 259 : 971-4.]