Prévention de la mort fœtale par l'interleukine 3 dans le syndrome antiphospholipide expérimental. Le syndrome associant anticorps antiphospholipides (notamment anticardiolipine), anticoagulant de type lupique (c'est-à-dire antiprothrombinase, allongeant le temps de thromboplastine) et mort fœtale récidivante est connu depuis plusieurs années. La physiopathologie de ce syndrome est mal comprise et la spécificité des anticorps a été contestée. Le groupe de Y. Shoenfeld (Tel Hashomer, Israël) a développé deux modèles expérimentaux de ce syndrome chez la souris, immunisée activement ou passivement par des anticorps anticardiolipine. Dans l'étude de P. Fishman *et al.* [1] des souris ont été immunisées de façon passive, puis fécondées. Il en résulte une thrombopénie modérée (comme souvent dans le syndrome humain), un allongement net du temps de thromboplastine, un taux faible de fécondité et souvent la mort des fœtus. L'administration d'interleukine 3 murine recombinante (mr IL-3) aux jours 6,5, 8,5 et 10,5 de la grossesse prévient ces anomalies ; notamment le taux de résorption fœtale s'abaisse de 32 à 4 %. La mr IL-3 stimule également la croissance de l'embryon. La mr IL-3 exerce plusieurs effets : elle est capable d'augmenter le nombre de plaquettes *in vitro* et *in vivo* en stimulant la production *de novo* des mégacaryocytes ; elle participe à l'expansion et à l'invasion trophoblastiques, et à la régulation de la croissance du placenta. L'invasion par les cellules trophoblastiques de l'utérus et des vaisseaux sanguins est possible grâce à l'urokinase qui convertit le plasminogène en plasmine, capable de dégrader tous les composants de la matrice extracellulaire. Les anticorps antiphospholipides inhibent l'activateur du plasminogène. L'IL-3 préviendrait la résorption fœtale précoce en stimulant cette activité enzymatique. Il est à noter enfin que l'aspirine et l'héparine de bas poids moléculaire préviennent également la résorption fœtale dans ce modèle, mais moins efficacement que l'IL-3.
[1. Fishman P, *et al. J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1834-7.]

Un nouveau membre de la famille du TNF s'associe à la lymphotoxine. Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) et la lymphotoxine (LT) sont des cytokines apparentées fréquemment impliquées dans des réactions immunologiques *in vivo*. Le TNF joue un rôle déterminant dans l'inflammation et est synthétisé par des cellules d'origine variée. La lymphotoxine, essentiellement synthétisée par les lymphocytes activés, semble mimer, avec une efficacité moindre, les effets du TNF *in vitro*, mais sa fonction *in vivo* reste hypothétique. Certaines cytokines solubles, comme le TNF, existent aussi sous une forme membranaire grâce à une région transmembranaire supplémentaire. La présence de LT à la surface cellulaire dépend de son association à une glycoprotéine transmembranaire de 33 kDa (p33) dont le gène vient d'être cloné [1]. Il s'agit d'un nouveau membre de la famille TNF qui est localisé à proximité du *locus* TNF-LT dans la région de classe III du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette protéine p33 a été dénommée LTβ et la lymphotoxine est devenue LTα. p33 fut d'abord purifiée et les extrémités NH2 et COOH séquencées de façon à définir des oligonucléotides dégénérés, utilisés ensuite pour isoler des clones à partir d'une banque d'ADNc d'un hybridome T activé. A la place de l'ATG habituel, le site d'initiation de la traduction semble être un codon CTG. LTβ présente des homologies avec TNF, LTα et le ligand du récepteur CD40 *(m/s n° 4, vol. 9, p. 456)*. LTβ est exprimé par les lymphocytes périphériques activés avec des anticorps anti-CD3 ou de l'IL-2. De manière générale, l'expression de LTβ semble suivre celle de LTα. Les expériences de transfection confirment que LTα soluble est retenue à la surface cellulaire par son association avec LTβ transmembranaire. Il est probable que ce complexe LTα-LTβ joue un rôle différent et complémentaire de celui de l'homotrimère LTα sécrété. En particulier, la capacité du complexe LTα-LTβ à transmettre des signaux d'activation et son implication dans l'induction d'apoptose sont des points importants qu'il reste à élucider.
[1. Browning JL, *et al. Cell* 1993 ; 72 : 847-56.]

Production d'érythropoïétine par les cellules d'un méningiome avec polyglobulie. Diverses tumeurs peuvent être à l'origine d'une polyglobulie, secondaire à la synthèse d'érythropoïétine (Epo) par des cellules tumorales (cancers du rein, hémangioblastomes du cervelet, ou tumeurs du foie, de l'utérus, de l'ovaire ou de la surrénale). Bruneval *et al.* (Paris) [1] ont étudié un cas de méningiome frontal compliqué de polyglobulie. L'ARNm de l'Epo extrait de la tumeur semble être de la taille normale de l'ARNm de l'Epo humaine. En hybridation *in situ*, le signal est observé dans toutes les cellules tumorales, mais de façon hétérogène. En immunochimie, la fixation d'un anticorps anti-Epo est négative, comme sur les cellules d'un cancer du rein produisant de l'Epo. Cela s'explique probablement par une sécrétion très rapide de l'Epo. Au contraire, dans les hémangiomes cérébelleux qui s'associent dans 20 % des cas au maximum à une polyglobulie, l'Epo a été détectée en immunohistochimie. Le mécanisme précis de l'activation du gène de l'Epo dans les cancers du rein n'est pas bien compris : il n'y a pas de réarrangement du gène, ni d'ARNm de taille anormale. Le mystère est encore plus grand pour les cellules d'une tumeur bénigne comme le méningiome, qui ne sont impliquées ni dans les conditions physiologiques ni, au cours du développement, dans la synthèse d'Epo. L'expression anormale du gène de l'Epo peut donc survenir dans certaines tumeurs, qu'elles soient malignes ou bénignes.
[1. Bruneval P. *Blood* 1993 ; 81 : 1593-7.]

Régulation du transport apical par les protéines Gs. Dans les cellules polarisées épithéliales, l'hémagglutinine (HA) est transportée vers la surface apicale alors que la glycoprotéine du virus de la stomatite vésiculeuse est une protéine basolatérale. Ces deux protéines ont été utilisées comme marqueurs dans l'étude de la régulation des voies de transport apical et basolatéral. Le rôle des grandes protéines G a d'abord été approché par traitement des cellules épithéliales MDCK avec des agents connus pour modifier leur activité [1]. Les effets du fluorure d'aluminium (AIF), de la toxine pertussique et du tétradécapeptide du venin d'abeille confirment les observations antérieures montrant que le transport vers la surface basolatérale est inhibé par des protéines G de la classe Gi (inhibitrices de la production d'AMPc). Parmi les différents produits agissant sur les protéines G, l'AIF et la toxine du choléra sont les deux seuls à stimuler le transport apical. Cela suggère que, si des protéines G règlent le transport apical, elles appartiennent à la classe Gs (stimulatrices de la production d'AMPc). L'évidence directe du rôle d'une protéine Gs est apportée par un système *in vitro* dans lequel le transport de l'HA, du réseau transgolgien vers la surface apicale, dépend de la température et d'un apport d'énergie et de cytosol. Les protéines G (Gi et Gs) sont constituées de trois sous-unités α, β, γ. Les sous-unités α et β sont communes et la spécificité est portée par les sous-unités γ. Lorsque le cytosol est préincubé avec des anticorps dirigés contre la région NH2 de la sous-unité Gαs, l'apparition de l'HA à la surface apicale est inhibée. Les anticorps dirigés contre la région COOH de la sous-unité Gαs n'ont pas d'effet. Aucun effet inhibiteur des anticorps n'est observé sur le transport de l'HA du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. Ce résultat confirme la validité et la spécificité du sytème car les protéines apicales et basolatérales ne se séparent qu'à partir du réseau transgolgien où elles entrent dans des vésicules différentes. L'ensemble des expériences indique que les protéines Gi et Gs participent à la spécificité du transport vésiculaire du réseau transgolgien vers la surface par des mécanismes encore inconnus.

[1. Pimplikar SW, *et al. Nature* 1993 ; 362 : 456-8.]

Infection des cellules NK par le virus Herpès 6. Le virus Herpès 6 humain (HHV-6) agit sur le système immunitaire en infectant les lymphocytes T CD4$^+$, et CD8$^+$ et en inhibant l'expression du CD3. Il apparaît maintenant que l'infection des cellules immunocompétentes par HHV-6 peut s'étendre à la population tueuse naturelle (NK) [1]. La population NK représente pour l'individu un moyen de lutte indispensable contre les cancers et les virus. Les cellules NK fraîchement isolées peuvent lyser la lignée K562 et des cellules mononucléées du sang périphérique (PBL) infectées par HHV-6. Ces cellules sont infectables *in vitro* par HHV-6, mais aucun signe de réplication virale n'est alors observé. En revanche, le virus peut se répliquer dans des cellules NK laissées en culture pendant plus de cinq semaines avant l'infection et ayant probablement perdu leur activité lytique dirigée contre des PBL infectés. Cette population NK capable de lyser K562 mais pas les PBL infectés par HHV-6 existe *in vivo* et peut être isolée. Alors que l'infection par HHV-6 des clones NK lytiques pour K562 et les PBL infectés n'aboutit pas à la réplication virale, HHV-6 peut se répliquer dans les clones NK n'ayant pas la capacité de tuer les PBL infectés. La réplication de HHV-6 est donc inhibée dans les cellules NK reconnaissant des cellules autologues infectées. La mort des cellules NK infectées par HHV-6 doit probablement affaiblir l'immunité naturelle antivirale de l'hôte. Comme pour les lymphocytes T CD8, l'expression du CD4 est induite au cours de l'infection des clones NK par HHV-6. L'expression *de novo* du CD4 rend ces clones NK susceptibles à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et à la réplication du virus. L'activité défectueuse de la population NK est associée au syndrome de fatigue chronique et au SIDA, pour lequel HHV-6 pourrait être un cofacteur. Les études *in vivo* permettront sans doute de définir la contribution de HHV-6 dans l'établissement d'une immunosuppression.

[1. Lusso P, *et al. Nature* 1993 ; 362 : 458-62.]

La variation génétique du virus d'Epstein-Barr permet son échappement à la reconnaissance cytotoxique. La réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8 dirigée contre le virus d'Epstein-Barr est majoritairement attribuée à un peptide de 9 acides aminés appartenant à la protéine EBNA-4 lorsque celui-ci est présenté par l'allèle HLA-A11 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Dans les populations où HLA-A11 est un allèle rare, cet épitope EBNA-4 est conservé. En revanche, il vient d'être montré que cet épitope a disparu des souches virales isolées à partir des populations dans lesquelles l'allèle HLA-A11 est fréquemment représenté [1]. Cette situation se trouve en particulier en Nouvelle-Guinée et se traduit par l'absence de reconnaissance, par des clones cytotoxiques *in vitro*, des cellules HLA-A11 infectées. La perte de cet épitope correspond à une mutation qui change une lysine en une thréonine en position 9 du peptide antigénique. Les auteurs tirent avantage du fait que le transport intracellulaire des molécules HLA de classe I est dépendant de leur association à des peptides antigéniques pour montrer que le peptide muté possède une affinité réduite pour HLA-A11 par rapport au peptide sauvage. La réponse cytotoxique anti-EBV polyclonale permet l'établissement d'une relation stable virus-hôte malgré ou grâce à la perte de l'épitope dominant. Ces résultats suggèrent que le virus a évolué sous l'influence du polymorphisme HLA.

[1. De Campos-Lima, *et al. Science* 1993 ; 260 : 98-100.]

La résistance aux hormones corticoïdes est caractérisée par une élévation du cortisol sanguin, avec son cortège d'effets secondaires, mais sans syndrome de type Cushing. Elle est due à une anomalie du récepteur de ces hormones, hGR, dont le gène est localisé sur le chromosome 5. A ce jour, deux mutations ponctuelles ont été identifiées sur hGR, qui compte 777 acides aminés et dans lequel deux domaines principaux ont été caractérisés *(figure 1)* : l'un médian, zone de liaison avec l'ADN ; l'autre, C-terminal, de liaison avec l'hormone. C'est dans ce dernier domaine que se trouvent les deux mutations identifiées dans deux formes familiales : l'une [1] provoque un changement Asp 641 → Val, l'autre [2] un changement Val 729 → Ile. Toutes deux engendrent l'apparition du syndrome complet à l'état homozygote, et de signes mineurs à l'état hétérozygote.

[1. Hurley DM, *et al. J Clin Invest* 1991 ; 87 : 680-6.]
[2. Malchoff DM, *et al. J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1918-25.]

Diabète insulinodépendant transmis par greffe de moelle osseuse. La revue *Lancet* relate [1] (Lampeter *et al.*, Allemagne) l'histoire d'une femme atteinte d'anémie aplasique à 21 ans, compliquée trois ans plus tard par un syndrome myélodysplasique avec anomalies chromosomiques. Elle reçut alors une greffe de moelle osseuse de son frère, HLA identique ; le frère, connu comme diabétique insulinodépendant depuis huit ans, appartenait comme sa sœur à un groupe HLA à risque pour le diabète au *locus* HLA-DQ. Il était toutefois négatif pour les anticorps anti-îlots. La greffe évolua de façon favorable mais, quatre ans plus tard, la malade présenta les signes d'un diabète insulinodépendant. Elle avait un titre élevé d'anticorps anti-îlots mais restait négative pour toute une série d'autres auto-anticorps, excluant une poussée générale d'auto-immunisation. L'emploi de sondes spécifiques du chromosome Y montra un chimérisme complet des cellules sanguines mononucléées, qui étaient toutes Y positives. Il semble donc que le diabète ait été transféré à la sœur par la moelle de son frère. On ne peut toutefois être totalement affirmatif ; ayant le même groupe HLA que le donneur, le receveur pouvait avoir une prédisposition au diabète. Cependant, la différence de date d'apparition (plus de douze ans) ne plaide pas en faveur de cette interprétation. La période de latence de quatre ans n'est pas non plus favorable à l'hypothèse d'une réactivation de cellules T du donneur, cellules que l'on n'avait pas tenté d'éliminer. On sait, depuis quelques années, que le diabète insulinodépendant peut être transféré par la moelle osseuse dans des modèles animaux, comme le rat BB [2] et la souris NOD [3], ce qui a été regardé comme une preuve du rôle de l'immunité dans la genèse de ces diabètes. Cette observation, quasi expérimentale, confirme cette notion dans l'espèce humaine.

[1. Lampeter EF, *et al. Lancet* 1993 ; 341 : 1243-4.]
[2. Nakano K, *et al. Diabetes* 1988 ; 37 : 320-5.]
[3. Wicker LS, *et al. J Exp Med* 1988 ; 167 : 1801-10.]

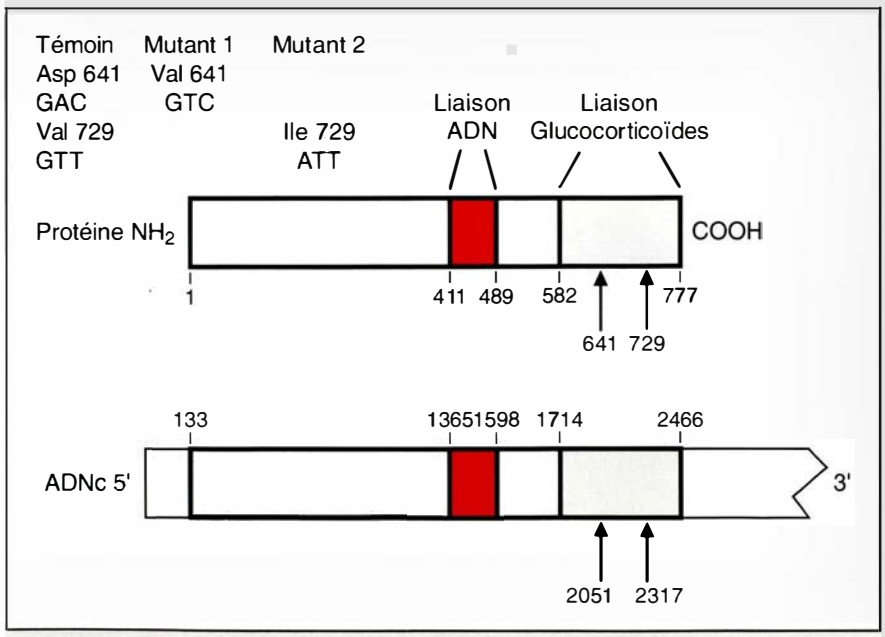

Figure 1. ***Structure schématique de la protéine et de l'ADNc du hGR.*** *Nature et position des mutations. (Modifié d'après [2].)*