

■■■ Délétion d'un gène de la stéroïde 5 $\alpha$ -réductase 2 dans des pseudohermaphrodismes masculins. Deux causes principales sont à l'origine des pseudohermaphrodismes masculins : la résistance aux androgènes par défaut des récepteurs (*m/s* n° 7, vol. 7, p. 697) et le déficit en 5 $\alpha$ -réductase, enzyme indispensable à la conversion du précurseur testostérone en hormone active dihydrotestostérone. En 1986, *m/s* publiait un article qui prédisait l'existence de plus d'une forme de cette enzyme (n° 5, vol. 2, p. 267). Des travaux récents viennent de confirmer cette hypothèse. En effet, un ADNc isolé de prostate humaine, codant pour une protéine appelée 5 $\alpha$ -réductase 1, était mise hors de cause chez des malades déficients [1]. Un groupe de Dallas (TX, USA), a identifié [2], à partir d'une banque d'ADNc de prostate humaine, un nouvel ADNc codant pour une 5 $\alpha$ -réductase 2. Il s'agit d'une protéine hydrophobe de 254 acides aminés, dont la séquence est similaire à 50 % à celle de la 5 $\alpha$ -réductase 1. Les deux enzymes diffèrent par leur pH optimal d'action, basique pour la forme 1, acide pour la forme 2, et surtout par l'action d'inhibiteurs des  $\alpha$ -réductases, agents thérapeutiques potentiels dans les hyperplasies prostatiques : c'est ainsi que le MK-906 (4-azastéroïde finastéride) inhibe fortement l'enzyme 2 et très peu l'enzyme 1. Les auteurs ont criblé par la méthode de *Southern blot*, l'ADN de sujets déficients. Une délétion du gène a été trouvée chez deux hermaphrodites apparentés d'une tribu papoue de Nouvelle-Guinée. Toutefois, aucun autre réarrangement n'a pu être détecté dans 19 autres familles et il faudra s'adresser à des méthodes plus fines pour évaluer fréquence et importance d'anomalies de la 5 $\alpha$ -réductase 2 dans cette maladie. De ce travail on peut donc conclure qu'il existe chez l'homme au moins deux gènes fonctionnels de 5 $\alpha$ -réductase. L'enzyme majeure, exprimée aux taux les plus élevés, et dont le déficit paraît impliqué dans certains cas de pseudohermaphrodisme,

est la 5 $\alpha$ -réductase 2, alors que le rôle éventuel de l'enzyme 1 n'est pas encore connu. Beaucoup reste encore à faire pour parvenir à la connaissance détaillée de ces gènes, des lésions moléculaires non délétionnelles — probablement les plus fréquentes — dans les déficits, et dans l'interaction des deux agents, 5 $\alpha$ -réductase et récepteur des androgènes, dans le développement normal du système génital masculin.

[1. Andersson S, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 3640-4.]

[2. Andersson S, *et al. Nature* 1991 ; 354 : 159-61.]

■■■ Régulation de l'activité de la tyrosine kinase p60<sup>src</sup> par une cascade de phosphorylations. La protéine kinase p60<sup>src</sup>, spécifique des résidus tyrosine, est le produit de l'oncogène *src*. L'oncogène viral *v-src* est le gène transformant du virus du sarcome aviaire de Rous. La phosphorylation d'une tyrosine 527 est extrêmement importante dans la régulation de l'activité tyrosine kinase du proto-oncogène cellulaire p60<sup>src</sup> : ce résidu n'est pas phosphorylé dans les protéines p60<sup>v-src</sup> ; sa phosphorylation réduit d'au moins dix fois l'activité de p60<sup>v-src</sup> ; au niveau de cette dernière protéine, enfin, le remplacement de la tyrosine par un résidu non phosphorylable exacerbe l'activité transformante. Aucun résultat probant n'avait, jusque-là, déterminé si la protéine kinase responsable de la phosphorylation de cette tyrosine 527 était p60<sup>src</sup> elle-même ou une autre protéine kinase. Pour répondre à cette question, J. S. Brugge (Philadelphie, PA, USA) et P. Soriano (Houston, TX, USA) ont utilisé des lignées fibroblastiques dérivées des souris transgéniques dont les deux allèles *src* ont été inactivés par mutagenèse insertionnelle après recombinaison homologue [1]. Ces animaux, obtenus par P. Soriano, ont un phénotype dominé par une

symptomatologie d'ostéopétrose [2]. Ces fibroblastes *src* (-) ont alors été infectés par un rétrovirus recombinant codant pour une variante de p60<sup>src</sup> dont la lysine 295 a été remplacée par une arginine, mutation qui supprime l'activité tyrosine kinase. Néanmoins, cette protéine mutante, synthétisée dans des fibroblastes déficients en activité p60<sup>src</sup>, est phosphorylée sur la tyrosine 527. La seule explication plausible de ce phénomène est l'intervention d'une autre protéine kinase jouant un rôle dans la régulation de l'activité du produit du gène *src*. Ces résultats sont un exemple de plus des phénomènes de contrôle mettant en jeu des cascades de phosphorylations catalysées par des protéine kinases différentes ; ils sont également une illustration de la grande valeur en biologie des lignées cellulaires qui pourront être établies à partir des animaux porteurs de mutations par recombinaison homologue, quand bien même ces mutations ont des conséquences phénotypiques relativement modérées.

[1. Thomas JI, *et al. Science* 1991 ; 254 : 560-71.]

[2. Soriano P, *et al. Cell* 1991 ; 64 : 693-702.]

■■■ Sclérose en plaques et TNF- $\alpha$ , les liens se resserrent. L'effet toxique du TNF- $\alpha$  sur les oligodendrocytes et la myéline du système nerveux central, ainsi que sa participation éventuelle aux mécanismes physiopathologiques de la sclérose en plaques ont été récemment signalés à plusieurs reprises dans *médecine/sciences* ([1, 2] et n° 9, vol. 7, p. 983). L'équipe qui avait démontré le rôle oligodendrotoxique de cette cytokine libérée par les macrophages au cours des réactions inflammatoires a poursuivi son étude en recherchant les effets sur la démyélinisation d'un blocage du TNF- $\alpha$  par injection d'anticorps spécifiques. Ils ont ainsi traité quotidiennement par injection intrapéritonéale d'anticorps polyclonaux

anti-TNF- $\alpha$ , des souris chez lesquelles une encéphalite allergique était induite par injection de lymphocytes T sensibilisés à la protéine basique de la myéline [3]. Les résultats de cette étude sont remarquablement positifs puisque aucune des dix souris traitées n'a présenté de lésions du système nerveux central alors que huit sur neuf des souris des groupes témoins ont développé une encéphalite allergique démyélinisante. Les anticorps n'agissent pas sur les lymphocytes sensibilisés mais en aval, sur la production de TNF- $\alpha$  elle-même, c'est-à-dire à une étape secondaire au déclenchement de la réponse immunitaire. A côté des anti-inflammatoires stéroïdiens - largement utilisés -, une thérapeutique anti-cytokine ciblée pourrait bientôt voir le jour dans le traitement de la sclérose en plaques.

[1. Gumpel M, et al. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 782-9.]

[2. Dusart I, et al. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 790-8.]

[3. Selmaj K. et al. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 694-700.]

■■■ Le gène humain de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase est localisé sur le chromosome 1. Le récepteur de type 1 (minéralocorticoïde) a des affinités identiques *in vitro* pour le cortisol et l'aldostérone. On a suggéré que la sélectivité de l'aldostérone dans la régulation du métabolisme du sodium dépend de l'activité d'une enzyme microsomiale, la 11  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11-HSD) : en effet cette enzyme convertit le cortisol en son métabolite inactif, la cortisone, ce qui empêche la liaison du cortisol au récepteur de type 1. Tannin *et al.* (New York et New Delhi) [1] ont isolé des clones d'ADNc humain codant pour la 11-HSD à partir d'une banque d'ADNc provenant de testicule humain, par hybridation avec un clone d'ADNc de 11-HSD de rat. L'ADNc contient un cadre

ouvert de lecture de 876 bases, ce qui prédit une protéine de 292 acides aminés. La séquence est identique à 70 % au niveau des acides aminés à celle du rat. L'ARNm est exprimé dans beaucoup de tissus mais le taux d'expression est maximal dans le foie. Fait surprenant, l'expression est plus faible dans le rein (site d'action privilégié de l'aldostérone), égale à celle détectée dans le testicule. Le gène unique correspondant *HSD11* a été localisé au chromosome 1 ; ce gène contient 6 exons et a une longueur d'au moins 9 kb. La séquence protéique attendue ressemble à celle d'autres déshydrogénases rencontrées chez l'homme, les bactéries et les eucaryotes, suggérant l'existence d'une superfamille de gènes codant pour ces enzymes. Enfin, les résultats concernant *HSD11* devraient faciliter l'analyse des rares familles avec un « excès apparent de minéralocorticoïdes », maladie héréditaire autosomique récessive due à un défaut d'activité de la 11-HSD.

[1. Tannin GM, *et al.* *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 16653-8.]

■■■ Identification du produit protéique du gène de la neurofibromatose NF1. Le gène dont l'altération provoque la NF1 a été identifié sur le chromosome 17 et analysé en 1990 (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 815). Le transcrite code pour une protéine de 2 818 acides aminés, dont une partie ressemble aux protéines activatrices des protéines G (GAP). Utilisant les méthodes qui ont abouti à la découverte de la dystrophine, l'équipe de F. Collins (Ann Arbor, MI, États-Unis), a mis en évidence la protéine en cause. Gutmann *et al.* [1] ont synthétisé des peptides à partir d'oligonucléotides de l'ADNc. Deux peptides préparés, correspondant aux acides aminés 509-528 et 2798-2818, ont permis d'engendrer des anticorps reconnaissant tous deux une protéine de 250 kDa. Celle-ci est présente

dans tous les tissus et cellules de la souris, et aussi chez le rat et l'homme. Cette protéine, d'après sa séquence, devrait être très hydrophile et séjurer dans le cytoplasme. Sa distribution tissulaire ne fournit aucune explication à la prédominance neurologique de la maladie. La taille trouvée (250 kDa) est très inférieure à celle que prédit la séquence nucléotidique de l'ADNc, qui serait de 327 kDa. L'hypothèse la plus logique, une rupture protéolytique après synthèse d'une proprotéine, impliquerait une coupure de la partie aminotermine, étant donné la position des peptides ayant servi à l'identification immunologique. Quant à l'activité biologique possible de la protéine, rien n'est connu en dehors de la région 1125-1537, domaine catalytique du type GAP. Enfin, nulle allusion n'est faite dans cet article au sort de cette protéine chez les malades atteints de NF1, étude qui devrait logiquement être en cours.

[Gutmann DH, *et al.* *Proc. Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9658-62.]

## AVIS AUX AUTEURS DE TRAVAUX IMPORTANTS

*m/s* propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :  
*médecine/sciences*, 6, rue Blanche,  
 92120 Montrouge, France.  
 Tél. : (1) 47.35.85.52  
 Fax : 46.57.10.09