

## La cachectine

Le nom évocateur de cachectine est celui d'une protéine que vient d'isoler le groupe de Cerami à la Rockefeller University [1]. Elle semble être identique au *Tumor Necrotizing Factor* cloné chez l'homme par les mêmes auteurs [2], facteur qui aurait la propriété de faire régresser certains cancers murins mais sur lequel peu de détails ont encore été publiés. La cachectine est produite par les macrophages stimulés par une endotoxine. Mise en présence d'une lignée de préadipocytes de souris, elle empêche leur maturation. Sur une lignée déjà différenciée elle fait disparaître les triglycérides. Dans les deux cas, les ARN messagers spécifiques de la différenciation adipocytaire cessent d'être synthétisés. L'effet biochimique consiste en une chute de l'activité des principales enzymes lipogéniques et la suppression de la synthèse de la lipoprotéine lipase. La cachectine semble être également un intermédiaire dans l'effet de choc provoqué chez la souris par les endotoxines bactériennes puisqu'un antisérum dirigé contre elle atténue les effets de ces endotoxines. Au total, cette protéine de 17 000 daltons empêche l'accumulation et stimule la mobilisation des lipides, pouvant aboutir au développement de la cachexie qui peut accompagner cancers et infections. Son mécanisme d'action sur les tumeurs ne paraît pas encore élucidé. Ces travaux, *in vivo* comme *in vitro*, ont été effectués sur des souris mais des expériences [3] avec le « TNF » humain recombinant ont montré que ce facteur possède les mêmes propriétés que la cachectine sur les lipides.

J.-C. D.

## 1 agent fibrinolytique spécifique

Une thrombose coronaire est très souvent à l'origine de l'infarctus du myocarde. Or la plasmine capable de dissoudre le thrombus présente un inconvénient sérieux : la conversion du plasminogène en plasmine par la streptokinase ou l'urokinase risque de provoquer une fibrinogénolyse généralisée, source d'hémorragies sévères. Le problème est donc de trouver un agent qui s'attaque à la fibrine en épargnant le fibrinogène; ce problème semble désormais résolu, tout au moins *in vitro*.

Bode et al. à Boston [1] ont préparé un anticorps monoclonal dirigé contre un peptide de synthèse représentant les sept résidus voisins de l'extrémité N-terminale de la chaîne  $\beta$  de la fibrine humaine. Cet anticorps qui ne réagit pas avec le fibrinogène a été couplé à l'urokinase. Urokinases libre

et conjuguée sont ensuite comparées dans un système *in vitro* dans lequel du fibrinogène, immobilisé sur du Sépharose, a été transformé en fibrine par la thrombine. Dans ces conditions, l'urokinase conjuguée est 100 fois plus active que l'urokinase libre, sans doute parce que l'anticorps monoclonal oriente l'urokinase vers sa cible et en augmente la concentration locale. L'addition au système de fibrinogène non transformé ne modifie pas la vitesse de la réaction, et surtout le fibrinogène lui-même n'est pas attaqué. Il reste bien entendu à appliquer la méthode *in vivo*, ce qui ne semble pas avoir été encore tenté. Si cela s'avère possible, la dose d'urokinase nécessaire à la lyse du thrombus ne risquerait plus de provoquer la fibrinogénolyse, danger majeur de la thérapeutique.

J.-C. D.

## Un marqueur du rein polykystique

La maladie polykystique rénale de l'adulte est une affection dominante autosomique atteignant une personne sur mille environ. Elle conduit vers la cinquantaine à une insuffisance rénale terminale, nécessitant la dialyse périodique et concerne environ 10 % des malades dialysés chroniques. L'échographie permet un diagnostic préclinique mais laisse échapper un certain nombre de cas, notamment chez les sujets jeunes. Une équipe anglo-néerlandaise [1] vient d'en localiser le gène à proximité de l' $\alpha$  globine sur le bras court du chromosome 16.

Neuf familles porteuses du gène (totalisant 183 individus) ont été explorées à l'aide de sondes très polymorphes. Une réponse positive a été obtenue avec une sonde provenant d'une région située légèrement en aval de l'ensemble (cluster) des gènes de l' $\alpha$  globine, appelée 3'HVR. Le polymorphisme de cette sonde résulte sans doute d'un

nombre variable d'éléments répétitifs selon un modèle déjà décrit dans *médecine/sciences*, dont l'importance se vérifie de plus en plus. Elle peut montrer jusqu'à 10 allèles différents. La distance de recombinaison avec le locus du rein polykystique est d'environ cinq unités. Bien que cette étude ne soit pas terminée et réclame la mise au point d'autres sondes encore plus proches du locus de la maladie, il devrait être bientôt possible d'identifier les sujets atteints à un stade précoce, de proposer un conseil génétique et d'envisager, si on le croit justifié, un diagnostic prénatal. Plus important encore, on pourra désormais rechercher s'il existe des relations avec la forme infantile. En identifiant son produit protéique, s'il en existe un, le clonage du gène lui-même permettra une meilleure compréhension de la maladie et, peut-être enfin, la découverte d'un traitement efficace qui fait actuellement complètement défaut. J.-C. D.