

Une nouvelle variété d'amylose

L'amylose généralisée est caractérisée par les dépôts dans de nombreux tissus d'une substance dite amyloïde reconnaissable à ses propriétés tinctoriales et à sa structure. Au cours des deux dernières décennies, les études biochimiques ont montré l'existence de plusieurs substances amyloïdes et ont permis d'identifier diverses protéines qui en sont les constituants principaux et qui possèdent chacune un précurseur plasmatique : la protéine AL qui dérive des chaînes légères des immunoglobulines, la protéine AA qui dérive d'une protéine présente dans le plasma, et la protéine AF qui dérive de la préalbumine. Ces résultats biochimiques ont conduit à une nouvelle classification des amyloses. Chez certains malades hémodialysés depuis de nombreuses années, on voit se développer un syndrome du canal carpien obligeant à une cure chirurgicale; une infiltration amyloïde est souvent mise en évidence. La surcharge amyloïde peut également atteindre d'autres articulations et, dans de rares cas, être généralisée [1]. Récemment, Gejyo *et coll.* ont isolé la substance amyloïde infiltrant le canal carpien d'un tel malade : la protéine isolée est différente des protéines amyloïdes jusqu'alors identifiées; son poids moléculaire est d'environ 11 000 daltons; sa composition est très proche de celle de la β_2 -microglobuline; la séquence des 16 acides aminés qui forment l'extrémité N-terminale est totalement identique à celle de la β_2 -microglobuline [2]. D'autre part, Connors *et coll.* ont montré que la β_2 -microglobuline humaine peut après dialyse et concentration, se transformer in vitro en des fibrilles non ramifiées de 8 à 10 nm de diamètre possédant les caractères tinctoriaux et ultrastructuraux de la substance amyloïde [3]. Enfin, Bardin *et collaborateurs* ont utilisé la technique d'immunofluorescence pour démontrer que dans six cas sur

sept l'antisérum anti- β_2 microglobuline se fixait sur les dépôts amyloïdes synoviaux provenant de malades hémodialysés [4]. On dispose donc de preuves convaincantes que l'amylose des malades hémodialysés dérive — et est constituée en grande partie — de β_2 -microglobuline. En cas d'insuffisance rénale, la concentration plasmatique de cette protéine est élevée; l'hémodialyse périodique à l'aide de certains dialyseurs ne permet pas de ramener ce taux à la normale. Peut-on prévenir l'amylose des hémodialysés en assurant une meilleure épuration de la β_2 -microglobuline grâce à l'emploi de membranes de dialyse plus perméables?

J.-P. G.

1. Hervé JP, Clèdes J, Bourbigot B, *et al.* Systemic amyloidosis in the course of maintenance haemodialysis. *Nephron* 1985; 40 : 494-5.
2. Gejyo F, Yamada T, Odani S, *et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic haemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129 : 701-6.
3. Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fenves A, Cohen AS. In vitro formation of amyloid fibrils from intact β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131 : 1063-8.
4. Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, *et al.* Synovial amyloidosis and β_2 -microglobulin in long-term haemodialysis patients. *Arthritis Rheum* (sous presse).

Albinisme et voies optiques

Les malades atteints d'albinisme ont un bon champ visuel mais une vision binoculaire défectueuse. Chez le sujet normal une grande partie des axones provenant des cellules ganglionnaires de la rétine temporale passent du même côté du cerveau que l'œil d'origine; il en résulte une vision controlatérale. Chez l'albinos la plupart de ces fibres gagnent le côté du cerveau opposé à l'œil d'origine, d'où une proportion trop élevée de vision ipsilatérale. On admet qu'il existe une relation, peut-être même de causalité, entre le défaut de pigmentation rétinienne et l'anomalie anatomique. S'il en est ainsi, les hétérozygotes de l'albinisme normalement pigmentés ne doivent pas présenter cette anomalie. On connaît de nombreux modèles animaux d'albinisme, notamment chez la

souris; leurs voies optiques sont elles aussi déviées. Pour une telle étude, on a pris des chats, dont plusieurs variétés (en particulier les Siamois) ont la mutation albinos. A Salt Lake City, Leventhal *et coll.* ont utilisé des chats dépourvus, à l'état homozygote, de toute activité de tyrosinase, dont la rétine est donc complètement dépigmentée, mais qui ont à l'état hétérozygote une pigmentation apparemment normale. Par des méthodes biochimiques et électrophysiologiques ils ont pu détecter et même rendre visible la localisation rétinienne des fibres en relation avec les zones visuelles du cerveau, noyau géniculé dorsolatéral dans le thalamus, et cortex visuel. Chez les chats hétérozygotes, ils ont constaté qu'un nombre anormal de cellules répondent dans la rétine temporale controlatérale; il en résulte un certain degré de vision ipsilatérale. Ces résultats font penser que la modification de projection des fibres ne provient pas directement du défaut de pigmentation mais d'un effet, encore inconnu, du gène de l'albinisme ou d'un autre gène qui lui serait étroitement lié. Dans quelle mesure ces études expérimentales peuvent-elles s'appliquer à l'homme? On a décrit au moins six types différents d'albinisme oculocutané. Les deux principaux sont les types tyrosinase — avec complète absence de pigmentation (type IA) et tyrosinase + où la pigmentation est diminuée mais non absente (type II). Les observations sur le chat visent le type tyr —, dont la fréquence à l'état hétérozygote est évaluée à 1% dans la population humaine. Celle du type II est environ deux fois plus élevée. Une proportion de 1 à 3% de la population pourrait donc être soumise à des troubles modérés de la vision binoculaire en relation avec un gène de l'albinisme à l'état hétérozygote. Sur un plan plus général, ces travaux tendent à suggérer que des individus hétérozygotes pour une maladie apparemment récessive peuvent présenter des anomalies du système nerveux central, et cette notion ne se limite certainement pas à l'albinisme.

J.-C. D.

Leventhal AG, Vitek DJ, Creel DJ. Abnormal visual pathways in normally pigmented cats that are heterozygous for albinism. *Science* 1985; 229 : 1395-7.

Localisation de la zone épileptogène

Malgré de multiples recherches, il n'a pas été possible de localiser un foyer unique à l'origine des crises convulsives bilatérales. Des régions du cerveau, l'hippocampe ou l'amygdale notamment, ont fait l'objet d'explorations qui ont abouti à des conclusions contestées. C'est en examinant d'autres zones que Piredda et Gale à Washington (DC) pensent avoir résolu le problème grâce à une méthode stéréotaxique miniaturisée, assurant une précision inférieure à 1 mm. On sait que des crises peuvent être provoquées par des agents chimiques, avant tout par des antagonistes de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) comme la bicuculline mais aussi des cholinergiques (carbachol), des acides aminés (acide glutamique, ainsi que son analogue structural, l'acide kainique, 50 fois plus actif que lui). A l'aide de canules guidées par stéréotaxie, ils ont pratiqué dans le cerveau des microinjections unilatérales de ces convulsivants à des doses de l'ordre de la picomole, et étudié les résultats cliniques et électroencéphalographiques.

Une seule zone, située dans le cortex profond prépiriforme, répond par des crises cloniques bilatérales. Les doses employées sont environ 20 fois plus faibles que celles qui provoquaient une réponse, habituellement unilatérale, dans les zones antérieurement suspectées. De plus, la précision de la localisation est remarquable puisqu'il suffit de s'en écarter de 1 à 2 mm pour que les effets disparaissent. Enfin, l'application préalable d'un agoniste du GABA, le muscimol, empêche l'apparition des crises déclenchées par tous les agents actifs, alors que l'atropine ne prévient que celles qui sont dues au carbachol.

Les auteurs concluent que le cortex profond prépiriforme pourrait être l'origine d'excitations adressées aux structures limbiques et corticales sensibles. En outre, si ce foyer

déclenche des crises sous l'influence d'agents différents, il pourrait représenter un dénominateur commun pour des modèles de crises considérées jusqu'alors comme dépendantes de circuits neuronaux distincts. Si ces résultats sont confirmés, il restera à établir les connexions fonctionnelles entre ce site et d'autres zones excitables notamment dans la région limbique, puis à déterminer si les données expérimentales obtenues chez le rat peuvent, s'appliquer à l'homme, grâce aux travaux parallèles obtenus par la méthode stéréotaxique. **J.-C. D.**

Piredda S, Gale K. A crucial epileptogenic site in the deep prepiriform cortex. *Nature* 1985; 317: 623-5.

Angiogénine

C'est dans une revue spécialisée de biochimie qu'en trois articles [1-3] Bert Vallee et coll. (Harvard) ont décrit l'isolement et le clonage d'une protéine humaine, l'angiogénine. Pourtant cette découverte semble d'une importance telle qu'elle a très rapidement fait l'objet d'éditoriaux dans *Science* et dans *Nature* [4, 5]. Il s'agit en effet de la première protéine capable de stimuler la croissance des vaisseaux sanguins dont on ait identifié et la séquence et le gène. Ce travail qui vient d'aboutir a commencé voici dix ans, lorsque la Monsanto C^{ie} a offert une subvention de 23 millions de dollars, destinée aux recherches de Judah Folkman sur le tumor angiogenesis factor; l'idée de départ était que les cancers solides devaient, pour se développer, posséder un facteur capable de leur assurer une vascularisation suffisante. Les efforts poursuivis pour isoler ce facteur à partir de cultures endothéliales de rat n'avançant que lentement, l'équipe de Vallee se sépara de celle de Folkman et choisit comme matériel les cellules de carcinome du colon humain en culture. De 2000 litres de milieu de culture, elle isole un milligramme d'une protéine pure, d'une masse moléculaire de 14 000, formée de 123 acides aminés dont elle détermina la séquence. Il suffit de 3,5 picomoles, (une picomole = 10^{-12} mole), pour induire la formation de vaisseaux dans la cornée du lapin. Un oligonu-

cléotide construit d'après un fragment de la séquence des acides aminés a permis l'obtention de l'ADN complémentaire issu d'une banque de foie humain, puis du gène. La séquence complète des nucléotides de l'ADNc et du gène a été analysée. Elle réservait deux surprises : le gène ne contient pas d'introns; d'autre part il présente, comme la protéine d'ailleurs, 35% d'homologie avec la ribonucléase pancréatique; ce degré d'homologie implique une origine commune, bien qu'aucune des deux protéines ne possède les fonctions de l'autre. L'angiogénine a été isolée à partir de cellules tumorales, mais elle existe probablement, à des concentrations plus faibles, dans des tissus normaux et a déjà été mise en évidence dans le foie fœtal. Elle n'est bien entendu pas le seul facteur de l'angiogenèse, mais elle suffit à la déclencher, et sa présence semble nécessaire pour la maintenir : en effet, les vaisseaux sanguins induits par un implant d'angiogénine dans la cornée du lapin régressent si on retire l'implant. Le clonage de l'angiogénine permettra d'en obtenir de grandes quantités et donc à la fois d'en préciser le rôle et probablement d'analyser la régulation de l'angiogenèse. Surtout, on voit se dessiner des espoirs thérapeutiques : il devrait être possible, en activant ou en inhibant la production d'angiogénine, de modifier la croissance des vaisseaux sanguins et d'agir sur celle des tumeurs en réduisant leur vascularisation. On ne peut encore prévoir les développements dans ce domaine, mais si l'angiogénine possède effectivement un avenir thérapeutique, les 23 millions de dollars de la Monsanto n'auront pas été une subvention à fonds perdus...

J.-C. D.

1. Fett JW, Strydom DY, Lobb RR, et al. Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein from human carcinoma cells. *Biochemistry* 1985; 24 : 5480-6.
2. Strydom DJ, Fett JW, Lobb RR, et al. Amino acid sequence of human tumor derived angiogenin. *Biochemistry* 1985; 24 : 5486-94.
3. Kurachi K, Davie EW, Strydom DJ. Sequence of the cDNA and gene for angiogenin, a human angiogenesis factor. *Biochemistry* 1985; 24 : 5494-9.
4. Marx JL. The 23-million dollar quest pays off. *Science* 1985; 230 : 161.
5. Liotta L. Isolation of a protein that stimulates blood vessel growth. *Nature* 1985; 318 : 14.

S E T T E N O M