

fos et la division cellulaire, un ester de phorbol et l'ionophore calcique A23187 [5]. Le premier agent agit par activation directe de la protéine kinase C (figure 1), le second augmentant la perméabilité membranaire au calcium et entraînant donc une augmentation du calcium cytoplasmique.

En conclusion, on peut définir, parmi les phénomènes impliqués dans la stimulation de la division cellulaire, ceux qui sont « obligatoires », constituant un véritable tronc commun, et ceux qui sont optionnels. Dans le tronc commun, il faut ranger l'alcalinisation, l'augmentation du Ca<sup>++</sup> cytoplasmique, la phosphorylation de la protéine S<sub>6</sub>, l'hyperexpression d'oncogènes cellulaires et le déclenchement de la synthèse d'ADN. Les mécanismes de mise en jeu de ces modifications métaboliques ne sont pas univoques et peuvent être regroupés en deux voies de stimulation mitogénique. L'une, représentée par les effets de PDGF ou de la bombésine, implique l'activation de la phospholipase C, l'hydrolyse du phosphatidyl inositol 4,5 diphosphate et l'activation de la protéine kinase C. L'autre, illustrée par les effets d'EGF et de FGF, est indépendante de ces réactions et l'enchaînement des phénomènes y est moins connu.

**A. K.**

1. Rozengurt E. Early signals in the mitogenic response. *Science* 1986 ; 234 : 161-6.
2. Magnaldo L, L'Allemain G, Chambard JC, Moenner M, Barritault D, Pouységur J. The mitogenic signaling pathway of fibroblast growth factor is not mediated through polyphosphoinositide hydrolysis and protein kinase C activation in hamster fibroblasts. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 16916-22.
3. Treisman R. Transient accumulation of c-fos RNA following serum stimulation requires a conserved 5' element and c-fos 3' sequences. *Cell* 1986 ; 42 : 889-902.
4. Treisman R. Identification of a protein-binding site that mediates transcriptional response of the c-fos to serum factors. *Cell* 1986 ; 46 : 567-74.
5. Prywes R, Roeder RG. Inducible binding of a factor to the c-fos enhancer. *Cell* 1986 ; 47 : 777-84.

# **A**nomalie de la régulation du métabolisme de l'acide arachidonique dans la mucoviscidose

*L'analyse génétique de la mucoviscidose (ou fibrose kystique) a fait d'importants progrès. Elle a notamment abouti à un diagnostic prénatal et à la localisation du gène sur le bras long du chromosome 7 (m/s n° 8, vol. 1, p. 440 et n° 1, vol. 3, p. 47). Par contre le mécanisme physiologique reste inconnu. Une voie d'investigation explorée depuis quelques années est celle du métabolisme des acides gras. Parmi les travaux publiés, on peut citer ceux qui montrent sur des globules rouges en suspension une accélération du turnover de certains acides gras [1]. Une attention particulière s'est portée sur les acides gras à plusieurs doubles liaisons, dits essentiels, car l'organisme ne peut en faire la synthèse. Les travaux actuels se centrent sur l'acide arachidonique qui compte vingt carbonés et quatre doubles liaisons et qui est le précurseur de nombreux composés actifs tels que prostaglandines et thromboxane. Partant de l'hypothèse qu'un défaut de régulation de l'acide arachidonique pourrait être à la base de la mucoviscidose, Carlstedt-Duke et al. ont étudié en Suède [2] l'effet des glucocorticoïdes sur la libération de l'acide arachidonique dans des cellules de sujets normaux et de malades.*

*Des lymphocytes isolés du sang périphérique sont incubés dans un milieu de base ne contenant pas de sérum, en présence d'acide arachidonique marqué. Celui-ci s'incorpore dans des phospholipides de la membrane, dont il est ensuite libéré. L'addition de 1µM de dexaméthasone abaisse d'environ 70 % la libération de l'acide arachidonique à partir des cellules témoins. Elle n'a aucune action sur celles des malades. Ce résultat n'est pas dû à une perte de sensibilité des cellules de mucoviscidose aux glucocorticoïdes ; en effet le nombre des récepteurs et l'affinité pour le ligand sont normaux ; il en va de même pour l'effet inhibiteur de la dexaméthasone sur l'incorporation de thymidine. Il n'y a enfin aucune différence*

*de répartition de l'acide arachidonique dans les différentes fractions des phospholipides. L'anomalie portant sur la régulation du métabolisme de l'acide arachidonique est donc la seule observée dans la mucoviscidose et prend ainsi toute son importance.*

*On connaît le mécanisme d'action normal des glucocorticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique (m/s n° 9, vol. 2, p. 522). L'acide gras est libéré des phospholipides sous l'action de la phospholipase A<sub>2</sub>. Cette enzyme peut être inhibée par une (peut-être plusieurs) protéine appelée lipocortine ou lipomoduline dont la production est induite par les glucocorticoïdes. On peut donc émettre l'hypothèse d'une anomalie primitive portant sur la lipocortine ou sur la phospholipase. Ces deux protéines n'ont pas encore été localisées sur un chromosome chez l'homme, mais le récent clonage de la lipocortine (m/s n° 9, vol. 2, p. 522) devrait rapidement permettre de savoir si elle est impliquée dans la maladie.*

*L'acide arachidonique et ses dérivés jouent un rôle dans le transport et l'équilibre du chlore et du calcium, ainsi que dans la sécrétion du mucus, qui sont perturbés dans la mucoviscidose. Les prostaglandines, en particulier, ont été impliquées dans les anomalies de l'eau et des électrolytes dans les tissus exocrines. Ces constatations renforcent l'opinion des auteurs, qui font jouer un rôle primordial au déficit en acides gras essentiels dans la genèse des symptômes cliniques de la maladie, et peut-être même dans son origine.*

**J.-C. D.**

1. Rogiers V, Dale I, Michotte Y, et al. Abnormal fatty acid turnover in the phospholipids of the red blood cell membranes of cystic fibrosis patients (in vitro studies). *Pediatr Res* 1984 ; 18 : 704-9.
2. Carlstedt-Duke J, Brønnegard M, Strandvik B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis : The putative basic defect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 9202-6.