

Le deuxième récepteur des lymphocytes T prend de la consistance !

Marie-Paule Lefranc décrivait en détail, récemment [1], le gène TRG- γ (T-cell rearranging gene), dont le réarrangement au cours de la différenciation de certains lymphocytes T suggérait qu'il pouvait lui aussi coder pour une sous-unité d'un récepteur T, alternatif ou associé au récepteur déjà décrit et composé des sous-unités α et β .

Fin 1986, le polypeptide codé par le gène TRG- γ fut découvert au niveau de sous-populations particulières de cellules T murines et humaines. Son association à une chaîne polypeptidique (dénommée δ) et aux molécules CD-3 renforçait l'hypothèse de l'existence de ce deuxième type de récepteur [2].

A un congrès récent (fin avril 1987, UCLA, USA) Y. H. Chien et M. Davis, de Stanford viennent de rapporter l'existence d'un gène qui est un candidat fort acceptable pour être le gène de la chaîne δ . Ce nouveau gène est situé dans le locus du gène TCR- α , entre les segments V α et J α ; il se réarrange au cours de la différenciation lymphocytaire T et a le potentiel de coder pour une protéine de 31 000 daltons, soit un peu moins que la masse moléculaire du polypeptide δ (34 à 37 000)... qui pourrait être glycosylé, ce qui expliquerait la divergence entre la masse moléculaire déduite de la séquence codante du gène et celle mesurée par électrophorèse en gel dénaturant. La preuve définitive que le nouveau gène caractérisé correspond en effet au polypeptide δ exigera néanmoins une comparaison directe entre les séquences nucléotidiques du gène et les séquences en acides aminés de la protéine.

La fonction du nouveau récepteur γ - δ est inconnue. Il apparaît, chez la souris, au cours de la différenciation thymique, dans des cellules CD4⁻, CD8⁻, distinctes de celles exprimant le récepteur α - β . Chez l'adulte, une population minoritaire de cellules T (moins de 5 % du total) exprime également le récepteur γ - δ . Les cellules possédant le nouveau récepteur peuvent être stimulées et synthétisent alors le récepteur de l'interleukine-2 ; elles ont des propriétés cytolytiques évidentes, mais il semble que leur stimulation et la potentialisation du pouvoir cytolytique qui s'ensuit, soient indépendantes de l'antigène et non restreintes dans le système majeur d'histocompatibilité.

Il a donc été proposé que ce récepteur pourrait caractériser les natural killer cells, ou cellules NK (voir lexique m/s, n° 6, vol. 3, p. 360) [3].

Malgré les incertitudes persistantes quant au rôle fonctionnel du récepteur γ - δ , son existence est maintenant certaine, définissant une (ou des) nouvelle(s) sous-classe(s) de lymphocytes T apparaissant tôt dans le développement et formant une population minoritaire chez l'adulte.

A.K.

1. Lefranc MP. Organisation, réarrangement et diversité des gènes TRG gamma dans les lymphocytes T humains. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 150-6.
2. Marx JL. The T cell receptor family is growing. *Science* 1987 ; 236 : 1187-8.
3. Alarcon B, de Vries JD, Pettey C, et al. The T-cell receptor γ chain-CD3 complex : Implication in the cytotoxic activity of a CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ human natural killer clone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 3861-5.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Contrairement aux résultats récemment publiés par Logothetis et al. (m/s n°4, vol. 3, p. 232), ce serait bien la sous-unité α , et non les sous-unités β - γ de la protéine G κ qui serait active dans l'ouverture des canaux potassiques. Selon Codina et al., qui ont purifié les sous-unités α et β - γ de cette G-protéine, les résultats de Logothetis et al. seraient expliqués par une contamination de la préparation β - γ de ces auteurs par des sous-unités α qui, comme pour les autres G-protéines communes, seraient seules actives. Naturellement, cette assertion est contestée par Logothetis et al...

A suivre.

[Codina J, et al. *Science* 1987 ; 236 : 442-5.]

■■■ Une mutation ponctuelle du 12^e codon de l'oncogène c-K-ras peut être détectée dans au moins 30 à 40 % des tumeurs colorectales humaines à l'aide des techniques dont nous avons parlé dans nos lexiques (*suppl. au n° 7, vol. 3, p. 12-3*) : hybridation avec un oligonucléotide de synthèse, avec ou sans amplification enzymatique préalable du segment d'ADN étudié [1], et protection d'une sonde radioactive ARN contre la dégradation par la ribonucléase A [2]. La mutation, transformant la glycine en position 12 en un autre acide aminé, n'est pas corrélée au stade invasif de la tumeur et est détectée dans des tumeurs bénignes précancéreuses (adénome, tumeurs villeuses). Dans tous les cas, cette mutation est « somatique », l'oncogène ras des tissus non tumoraux étant normal. Ces résultats confirment qu'une mutation de l'oncogène c-K-ras joue probablement un rôle essentiel à un stade très précoce de la cancérogenèse colique.

[Bos JL, et al. *Nature* 1987 ; 327 : 293-7.]

[Forrester K, et al. *Nature* 1987 ; 327 : 298-303.]

■■■ Les neurones du système nerveux central sont capables de faire croître des axones dans certaines conditions. On s'adressait jusqu'à présent à des greffes de cerveau fœtal ou de nerf périphérique. Une équipe californienne propose l'usage de membranes amniotiques humaines que l'on peut obtenir en abondance. Il s'agit de préparations cellulaires présentant une membrane basale intacte sur une face et une surface stromale sur l'autre. Deux types d'expériences ont été pratiquées : (1) In vitro, lorsque l'on attache à la membrane basale (et à elle seule) des neurones provenant du ganglion ciliaire du poulet, ils émettent des prolongements axonaux qui s'étendent le long de la surface. (2) In vivo, on sépare chez le rat les régions du septum et de l'hippocampe ; si dans une cavité que l'on forme chirurgicalement entre ces deux formations, on insère des membranes amniotiques humaines en exposant la membrane basale, on voit les axones cholinergiques en provenance du septum coloniser l'hippocampe en deux semaines. L'efficacité des membranes basales est attribuée à leur richesse en protéines d'adhésion et notamment en laminine. L'utilité de ces préparations qui, par ailleurs, semblent peu immunogènes pourrait s'avérer considérable dans les expériences de régénération du système nerveux. [Davis GE, *et al. Science* 1987 ; 236 : 1106-9.]

■■■ La mutation sur le codon 13 de l'oncogène *N-ras* est retrouvée dans des anémies réfractaires évoluant vers la leucémie aiguë. Cette mutation avait été initialement rapportée dans des cellules leucémiques myéloblastiques (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390), dont il n'était pas précisé si elles dérivait d'anémies

réfractaires « acutisées » (c'est-à-dire transformées en leucémies aiguës). Elle vient, selon la même technique que celle rapportée par le travail précédent de 1985, d'être démontrée dans trois cas sur huit « d'anémie réfractaire », ensemble de désordres médullaires constituant un véritable état pré-leucémique. Dans ces trois cas, la maladie devait évoluer vers l'acutisation myéloblastique dans l'année, la mutation du codon 13 de l'oncogène *N-ras* étant alors retrouvée au niveau de la population leucémique. Ces résultats confirment la spécificité myéloblastique (absolue ou relative ?) de ce type rare d'activation des oncogènes *ras*, plus habituellement modifiés sur les codons 12 et 61. [Hirai H, *et al. Nature* 1987 ; 327 : 430-3.]

■■■ La coopération d'oncogènes in vivo a été étudiée grâce à la création de lignées d'animaux transgéniques pour des oncogènes différents. Les souris possédant un transgène composé de l'oncogène *c-myc* contrôlé par les séquences régulatrices du virus de la tumeur mammaire MMTV développent, parfois, soit des tumeurs mammaires à la suite d'allaitements multiples, soit des lymphomes. L'intégration d'un transgène MMTV/*v-Ha-ras* conduit à la production, également assez tardive au cours de la vie de l'animal, d'adénocarcinomes de la glande mammaire ou des glandes salivaires, et de lymphomes. Il est possible, par croisement, de créer des animaux possédant les deux transgènes. Chez eux, les tumeurs apparaissent beaucoup plus précocement : l'âge moyen auquel la moitié des souris transgéniques a développé un cancer est de 325 jours pour la construction MMTV/*c-myc*, 168 jours pour MMTV/*v-Ha-ras* et 46 jours pour

l'association des deux. De plus, dans ce dernier cas, l'incidence des lymphomes devient très grande (30 % des tumeurs). Il faut remarquer, cependant, que tous les tissus exprimant les deux oncogènes ne deviennent pas cancéreux, les tumeurs continuant de n'intéresser qu'une petite fraction des cellules. En ce sens, au niveau cellulaire, la combinaison *v-Ha-ras* + *c-myc* ne fait qu'augmenter beaucoup les risques de transformation, transformation qui nécessiterait la survenue d'autres événements encore inconnus. [Sinn E, *et al. Cell* 1987 ; 49 : 465-75.]

■■■ L'âge d'or des hématologistes a peut-être commencé... grâce à la disposition prochaine de facteurs de croissance d'origine humaine spécifiques des différentes lignées hématopoïétiques. Tous ont été obtenus par génie génétique. Nous avons fait état plusieurs fois, ici-même, de l'efficacité de l'érythropoïétine dans la correction de certaines anémies... principalement celles des insuffisants rénaux. Le G-CSF (*colony stimulating factor* spécifique des granulocytes), administré à des cancéreux soumis à une chimiothérapie, augmente considérablement la tolérance médullaire au traitement et devrait également raccourcir la durée de récupération des aplasies médullaires thérapeutiques. Administré à des malades atteints de SIDA avec leucopénie, le GM-CSF (CSF spécifique des granulocytes et des monocytes), peut aisément normaliser les leucocytes circulants. Un quatrième facteur humain est également disponible, le CSF spécifique de lignées multiples (*multilineage CSF*), ou interleukine 3. Son efficacité thérapeutique ne semble pas encore avoir été analysée. Enfin, le M-CSF (CSF spécifique des monocytes)

■■■ BRÈVES ■■■

humain reste en cours d'évaluation de son activité *in vitro* et n'a pas encore été utilisé *in vivo*. Les premiers résultats obtenus avec l'érythropoïétine, le GM-CSF et le G-CSF, témoignent d'une remarquable efficacité, pratiquement sans effet secondaire à court terme. C'est donc tout l'abord thérapeutique des aplasies médullaires, spontanées ou thérapeutiques, généralisées ou dissociées, qui devrait être révolutionné par ces produits.

[Kolata G. *Science* 1987 ; 236 : 517-9.]

[Clark SC, Kamen R. *Science* 1987 ; 236 : 1229-37.]

■■■ La neurofibromatose de von Recklinghausen est une maladie à transmission autosomique dominante qui frappe

environ une personne sur 2 500, et dont le taux de mutations nouvelles, très élevé, est voisin de celui de la myopathie de Duchenne. En plus des inconvénients esthétiques de ses manifestations, elle comporte un risque non négligeable de complications osseuses et neurologiques ainsi que de cancers. De nombreuses tentatives ont été faites pour en établir la localisation génique et un groupe américain vient d'y parvenir [1]. Il a travaillé sur 15 familles de l'Utah suivies pendant plusieurs générations par analyse de liaison, en utilisant essentiellement les polymorphismes de restriction de sondes anonymes. Le locus de la maladie est situé sur le chromosome 17 au voisinage du centromère.

La neurofibromatose de von Recklinghausen vient ainsi s'ajou-

ter à la liste des maladies dont on connaît la localisation du gène, ce qui permet d'en espérer le clonage à court terme. Notons toutefois que, pour confirmer l'unicité du locus, il sera nécessaire de poursuivre cette analyse sur des familles de malades originaires d'autres régions.

Très récemment, l'équipe du professeur Gusella [2], associée à 12 autres laboratoires et services hospitaliers, a pu démontrer que le gène de la neurofibromatose de von Recklinghausen serait situé à proximité du gène du NGF (*Nerve growth factor*) en 17q12 → 17q22. Il semble néanmoins certain que ces deux gènes sont distincts.

[1. Barker D, *et al* (20 auteurs). *Science* 1987 ; 236 : 1100-2.]

[2. Seizinger BR, *et al*. *Cell* 1987 ; 49 : 589-94.]

COURRIER

Monsieur,

Vous avez fait paraître dans un des derniers numéros de *médecine/sciences* (n° 3, vol. 3, p. 176), un commentaire concernant une anomalie éventuelle de la régulation de l'acide arachidonique dans la mucoviscidose, décrite par Carlstedt-Duke *et al.* (*Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 9202-6).

Dans cet article, vous écrivez : « On connaît le mécanisme d'action normal des glucocorticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique. L'acide gras est libéré des phospholipides sous l'action de la phospholipase A₂. Cette enzyme peut être inhibée par une (ou plusieurs) protéine appelée lipomoduline dont la production est induite par les glucocorticoïdes... » cette affirmation appelle quelques commentaires :

m/s n° 7 vol. 3, septembre 87



1) Si les glucocorticoïdes *in vitro* diminuent généralement la libération de l'acide gras et la synthèse de prostaglandines, on a décrit plusieurs situations où :

- les glucocorticoïdes stimulent la synthèse de prostaglandines (Erman A, *et al. J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 239 : 206-301 et Honna Y, *et al. J Cell Physiol* 1980 ; 104 : 349-57)

- les glucocorticoïdes augmentent la libération de l'acide arachidonique, probablement en bloquant le phénomène de réacylation (Duval D, *et al. Biochim Biophys Acta* 1986 ; 887 : 204-13).

2) Un article récent de Davidson *et al.* (Davidson FF, *et al. J Biol Chem* 1987 ; 262 : 1698-1705) a étudié le mécanisme d'action des lipocortines et de leurs homologues, les calpactines. Cet article semble indiquer que ces familles de protéines ne se lient pas directement à la (ou aux) phospholipase A₂, mais exercent vraisemblablement leur action inhibitrice en liant les phospholipides, servant de substrat à cette enzyme (*substrate depletion model*).

Ceci suggère que le modèle d'action des glucocorticoïdes via l'induction de lipocortines, aussi séduisant soit-il, demande à être complété pour rendre compte, dans leur totalité, des effets pharmacologiques de ces stéroïdes.

D. Duval
Inserm U.7, hôpital Necker,
161 rue de Sèvres, 75015 Paris