

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le calcitonin gene related peptide (CGRP) n'est pas un neurotransmetteur classique.** *m/s* avait signalé que le CGRP, co-libéré au niveau de la jonction neuromusculaire avec un neurotransmetteur classique, l'acétylcholine, jouait un rôle très original à ce niveau (*m/s* n° 4, vol. 4, p. 255). L'équipe de Jean-Pierre Changeux avait en effet démontré que le neuro-peptide accentuait la réponse de la fibre musculaire à l'action du neurotransmetteur en favorisant l'expression du gène codant pour la sous-unité  $\alpha$  du récepteur cholinergique. Un nouvel exemple de modulation de l'expression d'un gène par le même neuropeptide est aujourd'hui apporté, au niveau d'une synapse entre neurones du système nerveux central cette fois [1]. Les axones des neurones sensoriels de l'épithélium olfactif transmettent leurs informations à des cellules « mitrales » dans le bulbe olfactif, relais suivant vers les centres encéphaliques. Dans le bulbe, une autre population de neurones — qui joue un rôle modulateur strictement local — reçoit également de tels contacts. Ces « interneurones » contiennent de la dopamine et son enzyme de synthèse, la tyrosine hydroxylase (TH). Lorsque l'on sectionne, *in vivo*, les axones sensoriels afférents, l'expression du gène TH diminue considérablement dans ces neurones. Suzanne Denis-Donini démontre que le facteur en cause dans ce contrôle est le CGRP, normalement contenu dans les axones sensoriels et libéré au niveau synaptique. Le CGRP est co-localisé dans ces axones avec d'autres substances, un neuropeptide (la substance P) et vraisemblablement un neurotransmetteur classique. Dans le bulbe olfactif, comme au niveau de la synapse neuromusculaire, le CGRP n'agirait donc pas comme un neurotransmetteur classique mais en modifiant la réponse post-synaptique à l'action d'un neurotransmetteur. Cette confirmation du rôle original du CGRP invite à se poser le problème de l'ensemble des neuropeptides présents dans le système nerveux sous un angle nouveau, en cessant de les

considérer *a priori*, comme on le fait depuis bientôt vingt ans, comme des « neurotransmetteurs » présomptifs simplement encore mal caractérisés. [1. Denis-Donini S. *Nature* 1989 ; 339 : 701-3.]

■■■ **La substance grise péri-aqueducale bonne à tout faire ?** Que ne fait-elle pas ? On peut se le demander lorsque l'on voit l'ensemble des fonctions que l'on module en modifiant l'activité des neurones de la substance grise péri-aqueducale (SGPA). Sensibilité à la douleur, phénomènes végétatifs variés, sexualité... la liste est déjà longue des rôles que l'on attribue à cette étroite zone de substance grise allongée autour de l'aqueduc de Sylvius dans le mésencéphale. On y ajoute aujourd'hui un contrôle neuronal de la réponse immunitaire [1]. La morphine et plus généralement les opiacés exercent d'importants effets modulateurs sur la réponse immunitaire *in vivo*. Certains agonistes diminuent la production d'anticorps, altèrent la réponse leucocytaire à des agents mitogènes et font décroître l'activité cytotoxique des cellules NK (*natural killer*). Les expériences rapportées ici démontrent que la SGPA joue un rôle direct dans ces effets immunosuppresseurs. Les auteurs ont effectué, chez des rats éveillés, des micro-injections de morphine dans la SGPA ou dans d'autres régions cérébrales. Les animaux injectés dans la SGPA (et pas ailleurs, notamment pas dans l'hypothalamus) ont présenté une suppression très importante de l'activité des cellules NK. L'effet est spécifique puisqu'il peut être évité par blocage sélectif des récepteurs opiacés à l'aide d'une injection systémique de naltrexone. Il sera cependant difficile de définir précisément le circuit par lequel s'effectue ce contrôle, car la SGPA est connectée massivement avec de nombreux autres centres nerveux, en particulier avec l'axe hypothalamo-hypophysaire (et, à partir de là, avec les glandes surrénales) ainsi qu'avec les centres de contrôle du

système sympathique périphérique. [1. Weber R.J., Pert A. *Science* 1989 ; 245 : 188-90.]

■■■ **Remplacement complet de l'ADN mitochondrial chez la drosophile.** L'introduction dans un organisme de mitochondries étrangères serait un bon moyen pour clarifier les mécanismes qui interviennent dans l'équilibre des mitochondries. De telles combinaisons ont été étudiées en culture. Un groupe japonais [1] a tenté d'y parvenir *in vivo* en s'adressant à des drosophiles. Des espèces comme *D. melanogaster* et *D. mauritiana* ne peuvent être croisées car les hybrides sont stériles. Les auteurs ont injecté une préparation riche en mitochondries, provenant de *D. mauritiana* dans des œufs de *D. melanogaster*. Les deux ADNmt, bien que très homologues, sont faciles à distinguer par l'enzyme de restriction HaeIII. Sur quatre lignées hétéroplasmiques au départ, maintenues à 25 °C, on a vu la proportion d'ADNmt du donneur augmenter. Pour deux d'entre elles, après une vingtaine de générations, seul restait présent l'ADNmt de *D. mauritiana*. Les animaux sont sains et fertiles, et la situation est restée stable depuis au moins 25 générations. L'absence d'ADNmt de *D. melanogaster* a été vérifiée sur de nombreux animaux de chaque lignée individuellement. Des tests portant sur l'ADN nucléaire ont montré qu'aucune contamination par l'ADN du donneur n'avait touché les receveurs. Il est curieux de constater que dans toutes les lignées c'est l'ADNmt étranger qui a pris le dessus, et qu'aucun problème de fonctionnement n'a été créé par la coexistence des deux génomes. Les auteurs s'efforcent maintenant de démontrer les mécanismes de la biosynthèse de ces mitochondries qui sont des chimères, puisque codées par l'ADN nucléaire d'une espèce et l'ADN mitochondrial d'une autre.

[1. Niki Y, et al. *Nature* 1989 ; 341 : 551-2.]

■ ■ ■ **Prévalence élevée des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C chez les malades atteints d'hépatocarcinome en Espagne et en Italie.** Deux ensembles d'équipes, espagnoles (Barcelone) [1] et italo-américaines (Milan, Italie et laboratoire Chiron, Emeryville, Californie, USA) [2], viennent de rapporter dans la revue *Lancet* leurs études concernant la fréquence d'une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C (anti-VHC) dans les observations de cancers primitifs du foie. Quels que soient les résultats de la recherche sur les marqueurs du virus de l'hépatite B, une grande proportion des malades souffrant d'hépatocarcinome dans les populations espagnole et italienne possède des anticorps anti-VHC (respectivement 75 % et 65 %). De tels anticorps sont également fréquents dans les maladies connues pour prédisposer à l'hépatocarcinome (hépatite chronique non A, non B et cirrhoses avec ou sans intoxication éthylique). Le virus de l'hépatite pourrait donc, en Europe du Sud au moins, jouer un rôle essentiel dans l'émergence des cancers du foie, peut-être en association avec le virus de l'hépatite B. En effet, l'étude italienne montre une fréquente co-positivité des malades ayant un hépatocarcinome pour les anti-VHC et des anticorps anti-HBC (dirigés contre l'antigène C du virus de l'hépatite B).

[1. Bruix J, *et al. Lancet* 1989; ii: 1004-6.]

[2. Colombo M, *et al. Lancet* 1989; ii: 1006-8.]

■ ■ ■ **Guérison de myotubes de souris atteintes de dysgénésie musculaire par fusion avec des fibroblastes normaux.** La souris mdg (*muscular dysgenesis*) est un mutant à hérédité récessive autosomique, dont les fibres musculaires sont paralysées par suite d'un défaut du couplage excitation-contraction. La lésion moléculaire paraît porter sur le gène codant pour le récepteur des dihydropyridines, composés organiques intervenant dans le fonctionnement des canaux calciques lents (*m/s* n° 2, vol. 5,

p. 126). Une équipe unissant des chercheurs français (Bordeaux) et américains a montré récemment que l'addition de fibroblastes normaux *in vitro* restaure le couplage dans un certain nombre de myotubes [1]. Un groupe du Colorado [2] vient de préciser le mécanisme de ce « sauvetage »: des fibroblastes en culture sont capables de fusionner spontanément avec des myoblastes, à condition que la constitution de myotubes ne soit pas trop avancée. Les fibroblastes peuvent être normaux ou provenir de lignées immortalisées comme NIH 3T3; le fait qu'il s'agit d'un phénomène cellulaire est confirmé par l'inefficacité d'extraits de fibroblastes à remplacer les cellules intactes. La question qui se pose maintenant est de savoir si une telle fusion serait possible *in vivo*; et, dans ce cas, si des fibroblastes, plus faciles d'accès que des myoblastes ou des cellules satellites musculaires, ne pourraient servir de donneurs de cellules dans le traitement de maladies du muscle.

[1. Courbin P, *et al. Neuron* 1989; 2: 1341-50.]

[2. Chaudari N, *et al. Nature* 1989; 341: 445-7.]

■ ■ ■ **Les habits de circonstance des lentivirus du type HIV/SIV.** La très grande propension des virus de l'immunodéficience des primates humains (HIV) et simiens (SIV) à modifier leur génome est connue. Elle est à la base des difficultés rencontrées pour imaginer un vaccin qui serait actif sur les différentes souches de virus. Une observation de chercheurs américains de Boston (MA), Rockville (MD), Palo Alto (CA), Covington (LO), et d'un chercheur français de Tours illustre encore de façon spectaculaire cette donnée: lorsque le virus simien SIV<sub>MAC</sub> est adapté à l'infection de cellules humaines, il possède un codon stop qui interrompt son gène d'enveloppe, donnant une glycoprotéine transmembranaire de 32 kDa au lieu de 41 pour HIV-1. Le même

virus passant sur des cellules de singe possède une glycoprotéine transmembranaire de 41 kDa, le codon stop étant supprimé par une mutation. Lorsque, par recombinaison *in vitro* d'ADN, on crée des espèces de SIV<sub>MAC</sub>, avec et sans le codon stop, on observe que la première est mieux adaptée aux cellules humaines et la seconde aux cellules simiennes. Des virus codant initialement pour la glycoprotéine de 41 kDa et introduits malgré tout dans des cellules humaines subissent une mutation faisant apparaître le « stop » prématuré [1]. Ces résultats indiquent qu'une forte sélection positive s'exerce en faveur de virus dont la glycoprotéine membranaire est compatible avec les cellules infectées, sans que la base moléculaire de cette compatibilité soit connue; ils soulignent aussi combien il est difficile d'étudier les caractéristiques d'un lentivirus infectieux en se fondant sur celles des virus cultivés *ex vivo*.

[1. Hirsch VM, *et al. Nature* 1989; 341: 573-4.]

■ ■ ■ **Transfert de gène par l'intermédiaire des spermatozoïdes: des résultats non reproductibles.** Une équipe italienne dirigée par C. Spadafora (Rome), en juin 1989, décrit dans la revue *Cell* une méthode permettant de créer des souris transgéniques uniquement en incubant de l'ADN avec des spermatozoïdes, puis en pratiquant une fécondation *in vitro* [1]. Ce résultat était suffisamment sensationnel pour justifier d'être annoncé dans un *flash* publié par *m/s*. Las! une bonne vingtaine de laboratoires dans le monde ont, depuis, produit près de 2 000 souris obtenues par un tel procédé: aucune n'était transgénique ([2, 3, 4] et résultats non publiés).

[1. Lavitrano M, *et al. Cell* 1989; 57: 717-23.]

[2. Barinaga M. *Science* 1989; 246: 446.]

[3. Maddox J. *Nature* 1989; 341: 686.]

[4. Brinster, *et al. Cell* 1989; 59: 239-41.]