

■■■ Le traitement de singes Rhésus infectés par SIV_{MAC} (un équivalent simien d'HIV, le virus du SIDA) par la protéine CD4 humaine soluble est efficace et sans conséquences apparentes sur l'état immunitaire de l'animal. L'infection de singes Rhésus de laboratoire par le virus simien SIV_{MAC} (*simian immunodeficiency virus* des macaques) entraîne l'apparition d'une maladie proche du SIDA. La protéine CD4 de la surface des lymphocytes T, jouant normalement un rôle dans l'interaction entre les cellules T CD4⁺ et les cellules présentatrices de l'antigène dans le contexte des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, est utilisé comme récepteur par les virus HIV et SIV. *In vitro*, la partie extracellulaire de CD4, obtenue par génie génétique, bloque l'infection des cellules T par le virus HIV, probablement en se fixant sur la glycoprotéine de surface gp120 d'HIV, bloquant donc ses sites de liaison au CD4 cellulaire. *In vivo*, des singes Rhésus ont été traités pendant 50 jours par des injections intramusculaires quotidiennes de 2 mg de CD4 humain. Aucune réaction adverse, aucune anomalie immunologique nouvelle n'a été observée chez les animaux traités qui, au contraire, ont vu leur état hématologique s'améliorer significativement. La virémie a également considérablement diminué pendant le traitement [1]. Une importante limitation d'un éventuel traitement par le CD4 soluble est sa courte durée de vie... et donc son élimination rapide de la circulation. Pour éviter cela, des équipes américaines associées (Genentech, San Francisco, CA ; NIH, Bethesda, MD ; Harvard Medical School, Boston, MA, USA) ont produit par génie génétique des molécules hybrides dans lesquelles tout ou partie de CD4 est fusionné aux parties constantes d'une immunoglobuline G (IgG), comportant notamment le fragment Fc [2]. Ces « immuno-adhésines » conservent *in vitro* les propriétés anti-infectieuses du CD4 et, *in vivo*, ont une durée de

vie très allongée (demi-vie jusqu'à 48 heures, contre 0,25 heures par le CD4 soluble seul et 113 heures pour une IgG native). La présence du fragment Fc devrait permettre un passage transplacentaire de l'immuno-adhésine, ce qui pourrait être d'un énorme intérêt chez les femmes enceintes séropositives. La limite de cette thérapeutique, sinon bien prometteuse, est que CD4 ne semble pas inhiber, *in vitro*, l'infection d'autres cellules telles les cellules musculaires et les cellules cérébrales qui pourraient donc jouer le rôle de réservoir inaccessible de virus.

[1. Wantanable M, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 267-70.]

[2. Capon DJ, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 525-31.]

[3. Clapham PR, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 368-70.]

■■■ Un mégacôlon chez des souris transgéniques exprimant à un niveau élevé le gène à boîte homéo Hox-1.4. Le mégacôlon est, chez l'homme, une maladie congénitale malformative caractérisée par une dilatation considérable du gros intestin avec de sévères troubles du transit intestinal. Parmi les nombreux gènes de mammifère possédant un domaine « homéo », clonés grâce à leur hybridation croisée avec des motifs semblables de gènes de développement chez la drosophile, Hox-1.4 est, normalement, particulièrement exprimé dans les cellules germinales mâles. Des souris transgéniques, possédant comme transgène la séquence de Hox-1.4 contrôlée par son propre promoteur et dont l'extrémité 3' non-codante a été remplacée par celle du gène codant pour l'antigène T du virus SV40, ont été obtenues. L'expression du transgène est dans l'ensemble similaire à celle du gène endogène, excepté dans l'intestin qui contient de grandes quantités du messenger transgénique et pratiquement pas de messenger endogène. Les différentes lignées de souris

transgéniques, correspondant à des sites d'intégration variés de la construction Hox-1.4, ont un mégacôlon dont elles meurent parfois avant l'âge adulte [1]. La maladie humaine (maladie de Hirschsprung) et de nombreux équivalents animaux semblent dus à l'absence des cellules neuronales ganglionnaires myotériques, dérivés de la crête neurale. Des études complémentaires sont indispensables pour déterminer si les souris « Hox-1.4 » sont un modèle possible de l'affection humaine.

[1. Wolgemuth DJ, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 464-7.]

■■■ La protéine liant la ciclosporine serait la peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase. La peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase catalyse l'isomérisation *cis-trans* des ponts peptidiques liés à la proline. Ce faisant, elle joue probablement un rôle important dans l'acquisition par les protéines de leur structure tridimensionnelle définitive. Deux équipes, l'une du Japon [1] et l'autre d'Allemagne (Halle, RDA ; Berlin, Regensburgen, RFA) [2] viennent de montrer que la région N-terminale de l'isomérase était identique à celle de la protéine se liant spécifiquement à l'immunosuppresseur ciclosporine, dénommée cyclophiline. La ciclosporine inhibe spécifiquement la transcription de certains gènes dont l'expression est caractéristique des lymphocytes T, ce qui semble *a priori* peu compatible avec un effet général sur le « repliement » des protéines. Cet effet peut néanmoins être observé *in vitro*. Des travaux complémentaires diront si l'action de la ciclosporine sur la structure des protéines et son effet transcriptionnel passent par le même mécanisme ou constituent deux actions indépendantes de ce produit.

[1. Takahashi N, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 473-6.]

[2. Fischer G, *et al. Nature* 1989 ; 337 : 476-8.]

■■■ **Hétérogénéité de la maladie de Tay-Sachs chez les Ashkénazes.** La maladie de Tay-Sachs est une affection redoutable, due au déficit d'une enzyme des lysosomes, la β -hexosaminidase. Celle-ci est formée de deux sous-unités α et β ; dans la maladie de Tay-Sachs classique, c'est la sous-unité α qui est inactive. Ce déficit est particulièrement fréquent chez les Juifs ashkénazes originaires d'Europe de l'Est. L'uniformité des tableaux clinique et biologique — apparition dès la première année, haute gravité, activité nulle de l'enzyme, absence de protéine immunologique et de messenger décelables — avait fait conclure qu'il devait s'agir d'une mutation unique dont la propagation relevait d'un effet fondateur. Des travaux récents montrent qu'il existe en fait deux lésions moléculaires différentes. La plus fréquente, trouvée dans 70 à 80 % des cas, a été décrite en décembre 1988 par Myerowitz et Costigan [1] (Bethesda, MD, USA). Elle consiste en une insertion de quatre bases dans l'exon 11 de ce gène de 40 kb qui compte en tout 14 exons. Cette insertion crée un décalage du cadre de lecture, ce qui aboutit à une terminaison précoce de la synthèse de la protéine. L'absence de messenger, malgré sa synthèse probable, est sans doute due à une instabilité, un phénomène déjà observé dans des β -thalassémies. L'autre type de lésion a été décrit simultanément dans trois laboratoires en mai-juin 1988 [2-4]. Il s'agit d'une mutation ponctuelle G \rightarrow C à la jonction 5' de l'intron 12; elle supprime un site d'épissage, empêchant la maturation du messenger. Cette mutation est trouvée dans 20 à 30 % des cas. Ces deux lésions moléculaires rendent compte de l'ensemble des malades, qui bien souvent sont des hétérozygotes composés, ayant hérité les deux allèles différents de leurs deux parents. Il semble enfin exister une troisième mutation, très rare, non encore identifiée. Des mutations différentes sont en cours d'étude dans d'autres ethnies. Ces résultats montrent que plusieurs

mutations peuvent affecter un même gène dans une même ethnie et sont à rapprocher de l'exemple de la drépanocytose (*m/s n° 1, vol. 3, p. 54*). Ils semblent être en faveur de la théorie de l'avantage sélectif de certaines mutations, opposée — ou juxtaposée — à celle de l'effet fondateur. [1. Myerowitz R, Costigan FC. *J Biol Chem* 1988; 263: 18587-9.] [2. Arpaia E, et al. *Nature* 1988; 333: 85-6.] [3. Ohno K, Suzuki K. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 463-9.] [4. Myerowitz R. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3955-9.]

■■■ **La télomérase (terminal-transférase des télomères) est une ribonucléoprotéine incluant une matrice interne des séquences télomériques.** Chez les ciliés (des protozoaires), l'enzyme responsable de la synthèse des télomères, évitant donc qu'ils ne perdent du matériel à chaque réplication d'ADN (*m/s n° 9, vol. 4, p. 592*), a été isolée: il s'agit d'une ribonucléoprotéine dont la partie ARN a été clonée [1, 2]. Il existe en fait deux espèces d'ARN dans la molécule de télomérase, de 159 et de 80 nucléotides. C'est l'ARN de 159 nucléotides dont la séquence a été analysée. Elle comporte, entre les positions 43 et 51, les bases CAACCCCAA qui sont complémentaires de l'élément répétitif de base des télomères, TTGGGG. Le clivage à ce niveau de l'ARN 159 inactive la télomérase [2]. Ces données suggèrent fortement que la télomérase allonge les extrémités télomériques en positionnant correctement son ARN matrice de telle sorte qu'il s'hybride partiellement avec l'extrémité télomérique simple brin qui sera alors allongée par l'activité ADN-polymérasique ARN-dépendante de la télomérase (une sorte de transcriptase inverse!). Des cycles successifs d'allongement, translocation, allongement..., etc. expliquent la possible

addition de plusieurs centaines d'éléments répétés. La réaction ne sera initiée que si le brin d'ADN qui doit être allongé a des caractéristiques lui permettant de s'hybrider partiellement à l'ARN matrice. La télomérase des ciliés représente un nouveau type d'ADN polymérase. On ne sait pas encore si la formation des télomères de mammifère, et même de levure, obéit aux mêmes règles. [1. Szostak JW, et al. *Nature* 1989; 337: 303-4.] [2. Greider CN, Blackburn EH. *Nature* 1989; 337: 331-7.]

■■■ **Des séquences d'ADN du virus HTLV-1 (human T lymphotropic virus) ont été amplifiées par PCR à partir des monocytes circulants de six malades atteints de sclérose en plaque** alors que, chez 20 témoins, ce test ne s'est révélé positif que dans un cas [1]. De plus, une petite proportion de ces cellules exprime, chez les six malades, le peptide p19-gag du lymphocyte T; le fait de le détecter dans des cellules de type macrophagique chez les malades souffrant de sclérose en plaque pourrait indiquer que ce sont des virus à tropisme modifié qui sont associés à cette maladie. Ces résultats, associés aux arguments faisant intervenir HTLV-1 dans les paraparésies spastiques tropicales et dans certaines formes de myélopathie [2], associés aussi aux atteintes neurologiques du SIDA [3], accroissent le sentiment que plusieurs maladies neurologiques de l'homme pourraient être d'origine rétrovirale (*m/s n° 3, vol. 4, p. 155*). Rappelons aussi que des souris transgéniques exprimant la protéine Tax d'HTLV-1 développent... des neurofibromes (*m/s n° 10, vol. 3, p. 626*). [1. Reddy Ep, et al. *Science* 1989; 243: 529-33.] [2. Gessain A, de Thé G. *médecine/sciences* 1987; 3: 471-8.] [3. Gray F. *médecine/sciences* 1989; 5: 145-51.]

■■■ **La dystrophine, dernières nouvelles...** Chaque mois apporte quelque donnée nouvelle sur la myopathie de Duchenne et la dystrophine, protéine dont les anomalies caractérisent cette maladie. Depuis la dernière « brève » qui lui a été consacrée ici (n° 7, vol. 4, p. 453), trois informations nous paraissent mériter d'être mentionnées. (1) Le messageur de la dystrophine est ubiquitaire. Utilisant la technique d'amplification par PCR (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 515), une équipe française [1] a montré, qu'à côté du muscle et du cerveau, l'ARNm de la dystrophine peut être détecté dans toutes les cellules, y compris en culture, ouvrant ainsi des perspectives considérables puisqu'il ne serait plus nécessaire d'avoir recours aux biopsies pour étudier un transcrite anormal. Cette transcription « illégitime » peut probablement s'étendre à de nombreux gènes et peut-être à tous. Bien que le gène de la dystrophine soit unique, le messageur et la protéine elle-même peuvent varier : une équipe israélienne [2] montre que le produit de transcription diffère dans sa région 5' entre muscle et cerveau : les 12 premiers acides aminés de la dystrophine musculaire sont remplacés par trois autres dans le cerveau, par utilisation de deux promoteurs différents. Chez le fœtus de souris, un groupe anglais [3] a observé que la taille du messageur est plus grande que chez l'adulte. Le travail n'a pas encore élucidé le mécanisme, promoteurs différents ou épissage alternatif. Le remplacement du messageur foetal par la forme adulte n'est pas sous influence nerveuse car il n'est pas modifié par la section du nerf moteur. Les auteurs suggèrent que la traductibilité du messageur foetal pourrait être plus grande, car une abondance d'ARNm beaucoup plus faible dans le muscle foetal correspond à une quantité de dystrophine du même ordre que chez l'adulte. (3) Chez la souris mdx, modèle murin de la maladie de Duchenne, une tentative de thérapeutique locale a été entreprise par une équipe anglo-américaine [3]. Des cellules

mononuclées, préparées à partir de muscles de nouveau-nés normaux, ont été injectées dans des muscles de souris atteintes. Les cellules précurseurs fusionnent avec des fibres musculaires mdx en induisant la synthèse de dystrophine, apportant ainsi une « guérison » locale de ces fibres. Il est encore trop tôt pour évaluer l'impact possible de cette observation que les auteurs considèrent comme très encourageante.

[1. Chelly J, et al. *Nature* 1988 ; 333 : 858-60.]

[2. Nudel U, et al. *Nature* 1989 ; 337 : 76-8.]

[3. Partridge TA, et al. *Nature* 1989, 337 : 176-9.]

Dernière minute : il vient d'être démontré que la dystrophine s'unit étroitement à une glycoprotéine de la membrane. Sa fonction pourrait donc être de lier cette glycoprotéine au cytosquelette sous-jacent et de préserver ainsi la stabilité de la membrane. [Campbell KP, Kahl SD. *Nature* 1989 ; 338 : 259-62.]

■■■ **L'angiotensine est, dans le cerveau, un « gliopeptide »** qui n'est synthétisé que par certains astrocytes, même si on le retrouve sous sa forme finale dans quelques neurones. En combinant l'hybridation *in situ* et l'immunocytochimie, Stornetta et al. [1] ont en effet démontré que les ARN messagers correspondant à l'angiotensinogène, précurseur de l'angiotensine, sont présents dans les cellules immunoréactives pour la GFAP (*glial fibrillary acid protein*) — c'est-à-dire des astrocytes — et pas dans celles immunoréactives pour MAP-2, un marqueur spécifique des neurones. Des études immunocytochimiques précédentes avaient pourtant démontré que l'angiotensine était présente non seulement dans des cellules gliales, mais aussi dans quelques neurones et dans les espaces extracellulaires. Il est donc possible qu'un système de recapture existe et que l'angiotensine présente dans le tissu puisse être utilisée par certains neurones. De nombreux travaux avaient suggéré un rôle de cer-

tains astrocytes dans la neurotransmission, en particulier comme « réservoirs » d'ions K⁺. La démonstration de la synthèse gliale d'un peptide potentiellement utilisé dans la neurotransmission par certains neurones laisse penser que le rôle des astrocytes pourrait être plus direct qu'on ne le supposait précédemment. Les travaux de la même équipe sont intéressants à un autre titre car ils soulignent la grande hétérogénéité des populations astrocytaires. Seule la glie de certains noyaux de l'hypothalamus, du mésencéphale et du tronc, est en effet capable de synthétiser l'angiotensine. Alors qu'on a souvent tendance à opposer la grande homogénéité astrocytaire à l'évidente hétérogénéité morphologique, chimique et fonctionnelle des neurones, un tel résultat — qui va dans le sens de plusieurs études réalisées sur des préparations en culture — suggère l'existence de populations gliales très différenciées... pour l'identification desquelles manquent surtout, aujourd'hui, les outils.

[1. Stornetta RL, et al. *Science* 1988 ; 242 : 1444-6.]

■■■ **Une maladie par anomalie d'un facteur transcriptionnel : le syndrome d'immunodéficience héréditaire avec défaut d'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).** B. Lisowska-Grospierre et C. Griscelli ont décrit, dans *médecine/sciences*, le déficit immunitaire combiné sévère avec anomalie d'expression des molécules de classe II du CMH, hérité comme une maladie autosomique récessive [1]. Le locus morbide n'étant pas lié aux gènes du CMH sur le chromosome 6, ils formulaient à l'époque l'hypothèse d'une anomalie portant sur un activateur diffusible du promoteur des gènes de classe II. Ce promoteur comporte, aux environs des nucléotides -100 et -68 en amont du site d'initiation de la transcription, deux motifs d'ADN très conservés dans les différentes espèces, dénommés boîtes X et Y. Toute altération de ces boîtes per-

turbe gravement la transcription du gène [2]. Les boîtes X et Y lient des facteurs transcriptionnels dénommés NF-X et NF-Y, respectivement (aussi désignés RF-X et RF-Y par d'autres auteurs); tous deux sont présents dans toutes les cellules, celles exprimant de manière constitutive les molécules de classe II comme les lymphocytes B, ou simplement après stimulation par l'interféron γ ou le TNF comme les fibroblastes [2, 3]. NF-X/RF-X n'est pas fonctionnel chez les malades avec le défaut d'expression des molécules de classe II [3]. Le gène codant pour NF-X a été cloné par l'équipe de B. Mach (Genève, Suisse); il n'est pas délété chez les malades, et est même transcrit en un message de taille normale. Il est probable qu'une mutation de ce messager altère soit sa traductibilité (mutation non-sens), soit modifie les propriétés de NF-X/RF-X, l'empêchant de se lier à l'ADN (mutation faux-sens). En l'absence de NF-X/RF-X chez les malades, les gènes de classe II ont une structure chromatinienne particulière, caractéristique des gènes « inactifs » [4]. Ainsi vient, pour la première fois, d'être décrite une maladie humaine par altération d'une protéine de contrôle de l'expression des gènes... c'est-à-dire par mutation d'un gène « régulateur ».

[1. Lisowska Groszpiere B, Griscelli C. *médecine/sciences* 1987; 3: 19-26.]

[2. Koch W, et al. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 303-11.]

[3. Reith W, et al. *Cell* 1988; 53: 897-906.]

[4. Gönczy P, et al. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 296-302.]

■■■■ Les axones diffèrent des dendrites dès leur naissance. Lorsqu'on observe le développement de neurones embryonnaires en culture, on suit essentiellement la pousse de « neurites » qui naissent du corps cellulaire et s'étendent au loin grâce

à un élément spécialisé, le cône de croissance. Il n'était pas aisé de distinguer, dans une culture cellulaire, les neurites précurseurs des dendrites et ceux qui allaient donner un axone. Une telle donnée étant tout de même fondamentale, les résultats obtenus par Goslin *et al.* [1] sont particulièrement bienvenus. Ces auteurs ont analysé au niveau subcellulaire la distribution d'une protéine, de poids moléculaire voisin de 43 000, que l'on trouve en grande quantité dans le système nerveux central en cours de développement — et beaucoup moins chez l'adulte —, à laquelle on a donné le nom de *growth associated protein* (GAP). Ils ont ainsi démontré que GAP 43 n'est en fait présente que dans les cônes de croissance axonaux et pas dans ceux des « neurites dendritiques ». Pour faire cette démonstration, ils ont utilisé des cultures de cellules hippocampiques pour lesquelles la polarité cellulaire permet de distinguer les futurs dendrites du futur axone et identifié GAP 43 par immunocytochimie. Le neurone en développement est donc une cellule compartimentalisée dès l'origine, du point de vue moléculaire. Il reste une petite question toujours non résolue, malgré des années d'efforts; à quoi sert donc GAP43 ?

[1. Goslin K, et al. *Nature* 1988; 336: 672-4.]

■■■■ Dégout de l'alcool et déficit en aldéhyde déshydrogénase. Dans une de ses premières livraisons, *m/s* (n° 3, vol. 1, p. 159) relatait l'existence de déficits en certaines enzymes du métabolisme de l'alcool. Parmi elles la plus importante semble être l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale (ALDH2) en raison de sa très grande affinité pour son substrat, l'acétaldéhyde; ce dernier, produit primaire de l'oxydation de l'alcool

éthylque, est toxique. Le déficit en ALDH2 explique les incidents (rougeur de la face, nausées) qui suivent la prise d'alcool chez nombre d'Orientaux (Japonais, Chinois) et aussi d'Indiens d'Amérique du Sud; ces incidents restent exceptionnels chez les Blancs. L'analyse de l'ALDH2 mitochondrial a montré qu'une mutation ponctuelle (Glu \rightarrow Lys) en position 487 inactive l'enzyme, malgré la production de protéine immunoréactive en quantités normales. Jusque-là, pas de surprise. Mais sur ce fond enzymologique classique se greffent deux observations étonnantes. (1) Les maladies enzymatiques sont le plus souvent récessives et on considèrerait ce déficit comme tel, bien que des études cliniques aient fait évoquer une transmission dominante [1]. Or deux groupes américains [2, 3] ont construit des oligonucléotides permettant de distinguer les génotypes ALDH2 + et -. Tous deux ont formellement conclu que les hétérozygotes avaient une activité faible ou nulle. Quelle interprétation donner à cette dominance inhabituelle? L'enzyme est sous forme de tétramère, et il faut admettre que l'introduction, ne fût-ce que d'une sous-unité déficiente, suffit à inactiver l'ensemble. (2) Des études reliant le phénotype de l'ALDH2 et l'alcoolisme ont montré que moins de 3 % des alcooliques avec atteinte hépatique au Japon avaient le phénotype ALDH2 -, contre 41 % dans la population générale du pays. Il semble que les réactions à l'alcool des sujets déficients soient dissuasives; le déficit en ALDH2 diminue considérablement les risques pour un individu de devenir alcoolique. On a donc là un exemple d'un déficit enzymatique qui confère un avantage sélectif de survie à celui qui en est porteur [3].

[1. Schwitters SY, et al. *Behav Genet* 1982; 12: 349-52.]

[2. Shibuya A, Yoshida A. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 741-3.]

[3. Crabb DW, et al. *J Clin Invest* 1989; 83: 314-6.]

■■■ **Le glutamate provoque l'activation de la chaîne métabolique conduisant à l'acide arachidonique dans certains neurones.** Le glutamate est le plus répandu des neurotransmetteurs excitateurs du système nerveux central. Libéré par les terminaisons axonales dans la fente synaptique, il agit au niveau des cellules-cibles en se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques. On distingue essentiellement trois types de récepteurs sur la base de leur affinité particulière — déterminée dans des études *in vitro* — pour l'acide kaïnique, l'acide quisqualique et l'acide N-méthyl D aspartique (NMDA). On savait jusqu'à présent que la fixation du glutamate sur le récepteur provoque une modification de la perméabilité ionique membranaire, induisant une altération de la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. L'équipe de Joël Bockaert (Montpellier, France) révèle aujourd'hui [1] un autre effet de cette fixation, la production et la libération d'acide arachidonique. L'application de glutamate sur des neurones striataux en culture provoque en effet l'activation de la phospholipase A₂ et l'augmentation concomitante de la libération d'acide arachidonique dans le milieu. Cet effet est lié spécifiquement à la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA. Le fait que ces récepteurs NMDA soient impliqués spécifiquement pourrait signifier un rôle de l'acide arachidonique dans certains phénomènes de « mémoire cellulaire ». Ces phénomènes, dits de potentialisation à long terme, se traduisent par une modification de longue durée (plusieurs heures) de l'efficacité synaptique à la suite d'une activation répétée. Les auteurs suggèrent que l'acide arachidonique, produit et libéré par la cellule-cible (post-synaptique) après activation par le glutamate, pourrait agir de façon rétrograde sur l'élément présynaptique lui-même pour faciliter la transmission en augmentant la libération de glutamate ou en inhibant sa recapture. Que cette dernière

hypothèse se vérifie ou non, la démonstration de la libération d'acide arachidonique lors de l'activation au glutamate complique déjà sensiblement les schémas que l'on pouvait se faire des phénomènes synaptiques dans le système nerveux central !

[1. Dumuis A, *et al. Nature* 1988 ; 336 : 68-70.]

■■■ **Mécanismes possibles d'action des anti-glucocorticoïdes.** La différence fonctionnelle existant entre les récepteurs stéroïdiens liés soit aux hormones, soit aux anti-hormones est restée longtemps mystérieuse. En 1987, Groyer *et al.* [2] montraient que le RU486 stabilisait le complexe cytoplasmique entre le récepteur des glucocorticoïdes et la protéine du choc thermique hsp 90 (de 90 kDa) alors que les glucocorticoïdes le dissociaient. Cette notion vient d'être étendue par une équipe lilloise (France) à tous les anti-glucocorticoïdes, stéroïdiens comme non-stéroïdiens [2]. De plus, ces auteurs travaillant sur cellules entières, les risques de résultats artéfactuels semblaient limités. L'absence de dissociation du complexe hsp 90/récepteur empêche ce dernier d'être transloqué dans le noyau et de se fixer à ses cibles d'ADN à proximité des gènes contrôlés par les glucocorticoïdes. Au niveau transcriptionnel, le laboratoire de Pierre Chambon (Strasbourg, France) a noté une autre différence entre les hormones et les anti-hormones : seules les premières activent le pouvoir de stimulation transcriptionnelle du récepteur lié à sa cible d'ADN [3]. Ainsi se peut-il que les anti-hormones agissent en fait à deux niveaux successifs, la translocation du récepteur vers le noyau et l'activation transcriptionnelle.

[1. Groyer A, *et al. Nature* 1987 ; 328 : 624-6.]

[2. Lefebvre P, *et al. Biochemistry* 1988 ; 27 : 9186-94.]

[3. Webster NJG, *et al. Cell* 1988 ; 54 : 199-207.]