

■■■ *In vivo*, des mutations du récepteur de l'insuline affectant l'activité tyrosine kinase de la chaîne β entraînent un diabète insulino-résistant. Nous avons récemment signalé dans *m/s* plusieurs observations de diabètes secondaires à des mutations du récepteur de l'insuline (*m/s* n°3, vol. 5, p. 179). Nous avons aussi longuement discuté du rôle de l'activité tyrosine kinase des sous-unités β du récepteur dans la transduction du signal hormonal (*m/s* n°2, vol. 5, p. 117). Deux observations récentes de malades atteints de l'association rare d'un diabète insulino-résistant et d'un *Acanthosis nigricans* permettent de confirmer le rôle essentiel de l'activité kinasique du récepteur dans la transduction du signal insulinique *in vivo*. L'un des malades a hérité de sa mère (qui a les mêmes symptômes que lui) d'un allèle réarrangé codant pour le récepteur, avec délétion carboxyterminale de la chaîne β supprimant l'activité kinasique [1]. L'autre malade a une mutation ponctuelle de la glycine⁹⁶ en valine, intéressant le site probable de fixation de l'ATP; cette mutation diminue considérablement l'activité d'autophosphorylation du récepteur [2]. Dans la première observation, la maladie est dominante, ce qui signifie que la présence à côté de récepteurs normaux des molécules mutantes suffit à perturber la fonction de l'ensemble. Ce phénomène est aisément compréhensible si on se rappelle que la fixation de l'insuline sur le récepteur aboutit à la formation d'« agrégats » de ces récepteurs et que l'autophosphorylation des sous-unités β semble indispensable à cette agrégation. Le mélange de molécules autophosphorylables et de molécules ayant perdu cette propriété pourrait également inhiber l'agrégation, empêchant la transmission transmembranaire du signal insulinique. Un phénomène du même type pourrait être en cause dans nombre de diabètes non insulino-dépendants chez l'homme : une diminution de l'activité kinasique du récepteur, acquise ou aggravée

par des facteurs surajoutés tels l'obésité, semble y être très fréquente [3]. Des études ultérieures testeront l'hypothèse selon laquelle une certaine proportion de ces diabètes non insulino-dépendants pourrait correspondre en fait à des variations de séquence du récepteur altérant légèrement l'activité kinasique et conduisant au diabète en cas de conjonction avec des facteurs extérieurs de risque.

[1. Taira M, et al. *Science* 1989 ; 245 : 63-6.]

[2. Odawara M, et al. *Science*. 1989 ; 245 : 66-8.]

[3. Caro JF et al. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1330-7.]

■■■ Une nouvelle méthode d'ablation génétique conditionnelle d'une population cellulaire donnée chez des souris transgéniques. La création de souris transgéniques exprimant une toxine intracellulaire sous le contrôle de régions régulatrices spécifiques d'un type particulier de différenciation cellulaire permet de supprimer sélectivement des cellules d'un type donné (*m/s* n°9, vol. 7, p. 557; n°3, vol. 4, p. 194; n°10, vol. 4, p. 654). Une amélioration de cette technique vient d'être décrite par l'équipe de R.M. Evans (Salk Institute, CA, USA). Le principe est de créer des lignées de souris exprimant un transgène composé de la séquence codante du gène de la thymidine kinase de virus *Herpes simplex* sous le contrôle des régions régulatrices normalement actives dans les cellules que l'on désire détruire. La thymidine kinase de virus herpès, mais pas celle de mammifère, peut transformer par phosphorylation des analogues de nucléosides en nucléotides toxiques qui seront alors intégrés dans le matériel génétique où ils perturberont la synthèse d'ADN et conduiront à la mort cellulaire. Les analogues, tels l'acyclovir ou le ganciclovir, sont d'ailleurs des antiviraux actifs, détruisant les cellules infectées par le virus herpès. De même, le traitement des animaux transgéniques par ces produits

détruira les cellules qui synthétisent la thymidine kinase virale. C'est ainsi que des animaux synthétisant cette enzyme sous le contrôle du promoteur et du *enhancer* de gènes d'immunoglobulines ont été créés. Leur traitement par le ganciclovir en perfusion continue provoque une destruction massive de populations lymphocytaires B et T. Les cellules souches n'étant pas détruites, l'arrêt du traitement est suivi d'une récupération grâce au recrutement de nouvelles cellules différenciées à partir des précurseurs. Même si l'atteinte des lymphocytes T est un peu mystérieuse dans le cas présent, il est évident que cette approche est potentiellement très intéressante pour détruire à un moment donné une population cellulaire particulière et étudier ensuite les étapes de la régénération à partir des précurseurs.

[1. Heyman RA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2698-702.]

■■■ LFA-1, une protéine d'adhérence leucocytaire accessoire intervient dans les phénomènes de fusion cellulaire induits par le virus HIV. La protéine d'adhérence LFA-1 est exprimée à la surface des lymphocytes où elle joue un rôle important en stabilisant les interactions intercellulaires spécifiques, en coopération avec d'autres systèmes, par exemple CD4/molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. L'un des ligands de LFA-1 est la protéine ICAM (*I-cell adhesion molecule*) exprimée par différentes cellules intervenant dans la réponse immune. Un anticorps monoclonal dirigé contre LFA-1 inhibe la formation de syncytium induite par l'interaction entre des lymphocytes CD4⁺ et des cellules infectées par HIV et exprimant à leur surface la protéine de surface virale gp 120. Les résultats indiquent que, outre l'interaction CD4/gp 120, une autre interaction, du type LFA-1/ICAM, pourrait être importante pour que se produise ce phénomène de fusion cellulaire.

[1. Hildreth JEK, Orentas RJ. *Science* 1989 ; 244 : 1075-8.]