

■■■ L'interféron  $\alpha$  active la phospholipase A2 et la production d'acide arachidonique. L'interféron  $\alpha$  agit en se fixant à un récepteur membranaire dont l'ADNc a été récemment cloné (*m/s n° 4, vol. 6, p. 398*). Une équipe canadienne de Toronto (Ontario) vient maintenant de montrer que la « transduction » du signal interféronique mettait en jeu une activation de la phospholipase A2 et une augmentation de la production d'acide arachidonique [1]. Le bromure de bromophénacyl inhibe la phospholipase A2 et bloque l'induction par l'interféron  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) d'un facteur de transcription se fixant sur un élément d'ADN conférant à un gène adjacent la réponse à IFN  $\alpha$ . Il bloque aussi la transcription de gènes contrôlés par cet élément d'ADN ISRE (*interferon-stimulated response element*) en présence d'interféron. Le complexe se fixant à ISRE lors d'une stimulation par l'interféron s'appelle ISGF3 (*ISRE-specific transacting factor*) et est formé de l'association entre deux sous-unités cytoplasmiques, ISGF3  $\alpha$  et ISGF  $\gamma$ . Le traitement par l'interféron induit la formation du complexe ISGF3 et sa translocation dans le noyau où il va se fixer sur ISRE et activer la transcription des gènes contrôlés par cet élément d'ADN. La nature du second messager responsable de la constitution du complexe ISGF3 est inconnue. Il est peu probable qu'il s'agisse de l'acide arachidonique lui-même, compte tenu de la spécificité d'action de l'IFN. Il ne s'agit pas non plus de prostaglandines ou de leucotriènes, car les inhibiteurs des enzymes à l'origine de ces médiateurs (respectivement cyclooxygénase et lipoxygénase) augmentent la réponse à l'IFN  $\alpha$  au lieu de la diminuer. Le mécanisme d'action résumé ci-dessus est donc un nouvel exemple de l'activation par un second messager d'un facteur de transcription préexistant (*m/s n° 9, vol. 3, p. 546*), ici par l'intermédiaire de sa transduction du cytoplasme vers le noyau (*m/s n° 8, vol. 6, p. 803*).

[1. Hannigan GE, Williams BRG. *Science* 1991 ; 251 : 2047.]

#### HLA DE CLASSE II et DIABÈTE

La détermination précise des gènes HLA de prédisposition au diabète insulino-dépendant est cruciale à plusieurs égards. Du point de vue fondamental, elle permet de définir au niveau moléculaire les modalités de la présentation des peptides de l'auto-antigène insulaire aux cellules T. Du point de vue clinique, elle assure la qualité de la prédiction, temps préalable indispensable de tout programme d'immunothérapie préventive de la maladie.

Les travaux et l'hypothèse rapportés dans l'article de I. Khalil *et al.* sont intéressants car ils étendent à la chaîne HLA DQ $\alpha$  les considérations avancées par Todd et McDevitt pour la chaîne DQ $\beta$  autour de l'idée qu'un résidu particulier de ces chaînes doit se lier au peptide auto-antigénique pour lui conférer son immunogénicité.

La donnée nouvelle rapportée par I. Khalil est la présence anormalement fréquente d'une arginine au 52<sup>e</sup> résidu de la chaîne DQ $\alpha$  chez les diabétiques. Des résultats récemment obtenus dans notre laboratoire par Sophie Caillat-Zucman sur une série de 96 diabétiques nous ont indiqué que cette fréquence anormale était due pour l'essentiel, ou peut-être même pour la totalité, à la fréquence particulière des sujets diabétiques homozygotes DR3 ou DR4 ou hétérozygotes DR3-DR4. Cette remarque, qui ressort aussi de la lecture des séquences d'acides aminés des différents haplotypes DRQ $\alpha$ , ne restreint pas pour autant l'intérêt du site Arg DQ $\alpha$ 52 en complément du site non Asp DQ $\beta$ 57 décrit par Todd et McDevitt. Peut-être, d'ailleurs, d'autres sites — sur l'une ou l'autre chaîne — seront-ils ultérieurement individualisés. La définition de la cavité HLA réceptrice des peptides auto-antigéniques insulaires sera alors élucidée, étape essentielle dans la recherche de ces peptides et des mécanismes de leur présentation aux cellules T.

Du point de vue clinique, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la valeur prédictive du résidu Arg DQ $\alpha$ 52. L'observation dans notre série de quatre sujets normaux Arg/Arg DQ $\beta$ 52 non Asp DQ $\beta$ 57 (4 molécules dans la terminologie de I. Khalil) et de 10 sujets ayant trois molécules P et une seule molécule S (Arg/non Arg DQ $\alpha$ 52 Asp/Asp ou non Arg/non Arg DQ $\alpha$ 52 Asp/Asp DQ $\beta$ 57) conduit à des risques relatifs inférieurs à ceux rapportés par I. Khalil. Mais ces malades étaient différents dans les deux séries (enfants dans la série de l'hôpital Saint-Louis, adolescents et jeunes adultes dans notre étude). Sans doute aussi le nombre de malades homozygotes DR3 ou DR4 ou hétérozygotes DR3/DR4 était-il plus élevé dans la série de I. Khalil *et al.* De façon plus générale, il conviendra d'évaluer l'apport de la détermination du résidu DQ $\alpha$ 52 au risque relatif en supplément du risque calculé sur le seul génotype DR3/DR4, en s'attachant autant au risque relatif de susceptibilité (essentiel pour mettre en place une immunothérapie précoce) qu'au risque relatif de protection (intéressant pour rassurer les familles inquiètes par la survenue d'un premier cas de diabète). Notons ici, pour ce qui concerne le résidu Asp DQ $\beta$ 57, que la prédiction apportée par l'analyse de ce résidu est nettement meilleure pour la protection que pour la susceptibilité.

En tout état de cause, ces résultats marquent l'émergence d'une approche fondamentalement nouvelle de la génétique du diabète, dans laquelle on ne se limite plus à l'étude d'un simple marqueur antigénique mais aux propriétés fonctionnelles du gène marqueur, ici le site de présentation de l'auto-antigène aux cellules T.

Jean-François Bach