

■■■■ **Le long voyage axonal rétrograde du NGF.** Le développement et la survie de nombreuses populations neuronales dépendent de facteurs trophiques sécrétés par leur tissu cible. Tel est le cas des neurones sympathiques et de certains neurones sensoriels centraux qui sont sous la dépendance du NGF (*nerve growth factor*), premier facteur historiquement caractérisé de la famille des neurotrophines (NGF, BDNF, NT 3, NT 4/5) [1]. Le NGF exerce ses effets trophiques en se liant à son récepteur à forte affinité, TrkA [2]. Cette liaison induit la dimérisation de TrkA et son autophosphorylation sur des résidus tyrosine. Il existe ensuite une chaîne d'événements inconnus dont résultent finalement la modulation de l'expression de nombreux gènes. L'un des effecteurs nucléaires connus est le facteur CREB (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1258*), phosphorylé sur la sérine 133 et activé en réponse au NGF. Mais comment le signal se transmet-il depuis la terminaison du neurone sympathique vers le noyau, parfois distant de plus d'un mètre? Un élégant système de neurones en culture primaire étendant leurs neurites au travers de compartiments ou chambres de perfusion individualisées, a permis à l'équipe de David Ginty (Baltimore, MD, USA) d'apporter de forts arguments en faveur d'un transport rétrograde d'un complexe NGF-TrkA phosphorylé [3]. Ils montrent par ailleurs que l'activité tyrosine kinase de TrkA est nécessaire à la transmission du signal du NGF. Ce mécanisme n'est peut-être pas le seul. Une activité TrkA peut en effet être mise en évidence dans le noyau rapidement après addition du NGF, une latence trop courte pour un transport rétrograde du complexe [4]. Il pourrait donc également exister une chaîne d'activation en cascade de forme cytosolique intraxonale de TrkA transmettant, peut-être par transphosphorylation, plus rapidement le message de la synapse vers le noyau.

- [1. Onténiente B. *Med Sci* 1995; 11: 1141-3.]
- [2. Lamballe F. *Med Sci* 1995; 11: 1071-80.]
- [3. Riccio A, *et al. Science* 1997; 277: 1097-100.]
- [4. Senger DL, Campenot RB. *J Cell Biol* 1997; 138: 411-21.]

■■■■ **Le transducisome, un complexe multimoléculaire des différents composants d'une cascade de transmission du signal.** Nous nous sommes plusieurs fois étonnés dans *médecine/sciences* de la spécificité des réponses à des stimulus particuliers, impliquant des cascades de transmission du signal dont beaucoup des composants sont communs. Ainsi, de nombreuses hormones ont-elles comme second messenger l'AMP cyclique ou des phosphoinositides, et on ne comprend pas bien comment, néanmoins, l'action de ces agents peut demeurer spécifique. Les solutions proposées pour résoudre ce dilemme tournent en général autour de l'idée de compartimentation, impliquant que la spécificité d'un signal soit liée à celle d'un compartiment particulier isolant les différents composants de la cascade de transmission de ce signal. Les interactions par l'intermédiaire de domaines protéiques particuliers (SH2, SH3, PH, PTB, PDZ, etc. (tels que revus dans le numéro du mois de mai 1997 de *médecine/sciences*) entre les molécules impliquées aux différentes étapes d'une cascade de transmission sont des exemples maintenant bien connus. Ainsi, des récepteurs de cytokine ou des récepteurs à activité de tyrosine-kinase sont-ils liés, directement ou par l'intermédiaire d'adaptateurs, à des molécules intervenant en aval dans la transmission du signal [1]. C'est sur une configuration un peu différente qu'attire maintenant l'attention Tsunoda *et al*, de La Jolla (CA, USA)

et de Tokyo (Japon) [2]. Ces auteurs étudient en effet le gène *inaD* de drosophile dont la mutation entraîne un déficit de la photo-transduction. Chez la drosophile, la photo-transduction comporte l'activation de la rhodopsine, aboutissant à la stimulation d'une protéine G, puis à celle de la phospholipase C- β qui entraîne la production d'inositol trisphosphate et de diacylglycérol conduisant à l'ouverture et à la modulation de canaux ioniques, ce qui engendre l'influx nerveux. Une combinaison de méthodes génétiques, biochimiques et physiologiques permet aux auteurs de montrer que la protéine InaD comporte 5 domaines PDZ distincts qui interagissent avec les différents composants de la voie de photo-transduction: les canaux ioniques activés par la lumière, la phospholipase C- β et la protéine-kinase C qui intervient dans le phénomène de désensibilisation. En quelque sorte, la protéine InaD constitue le squelette d'une particule de transmission de la photo-transduction aux canaux ioniques, appelée *transducisome*. La phospholipase C activée en réponse à la stimulation lumineuse agit ainsi à proximité immédiate des effecteurs aval du signal. Des domaines PDZ (*postsynaptic density protein, disc-large, p30-1*) ont maintenant été décrits dans un grand nombre de protéines formant des complexes multimoléculaires. Par exemple, la protéine PSD-95 (*postsynaptic density protein*) assure la formation de complexes entre les récepteurs NMDA du glutamate et des canaux ioniques potassiques. De tous ces résultats émerge l'image d'une spécificité biologique fréquemment assurée par un système de câblage physique: les synapses et les canaux jonctionnels en ce qui concerne le câblage intercellulaire et les *transducisomes* en ce qui concerne le câblage intracellulaire.

- [1. Chardin P. *Med Sci* 1994; 10: 709-12.]
- [2. Tsunoda S, *et al. Nature* 1997; 388: 243-9.]

■■■■ **Œstrogènes et maladie d'Alzheimer.** Depuis plusieurs décennies, on sait que les œstrogènes agissent au niveau du SNC: ils influent sur les états affectifs et interviennent dans le contrôle des fonctions sensori-motrices en modifiant des neurotransmissions catécholaminergiques. Récemment, des études biochimiques et cliniques ont montré que les œstrogènes étaient également capables d'améliorer les fonctions cognitives et, en particulier, de retarder l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer chez les femmes [1]. Confirmant les travaux pionniers de Fillit dans les années 1980, l'équipe de R. Mayeux (New York, NY, USA) [1] vient en effet de publier à ce sujet une étude épidémiologique réalisée sur 1 124 femmes ménopausées d'environ 75 ans (en bonne santé au début de l'étude). Les résultats semblent montrer clairement que le déclenchement de la maladie d'Alzheimer est retardé de manière significative (de plusieurs années en moyenne) chez les femmes traitées par les œstrogènes et que, d'autre part, le risque relatif d'apparition des symptômes est réduit chez ces patientes (5,8% parmi les femmes traitées par les œstrogènes contre 16% chez les non-traitées). La durée du traitement œstrogénique semble également jouer un rôle important. Quelles sont les bases biochimiques susceptibles d'expliquer ce phénomène? Luine et McEwen (New York, NY, USA) avaient observé que les œstrogènes augmentaient les taux de choline acétyltransférase (ChAT) des neurones du cerveau antérieur projetant vers l'hippocampe et le cortex cérébral (zones du cerveau particulièrement importantes dans la mémorisation et l'apprentissage) (pour revue, voir [2]). D'autre part, une perte massive des neurones cholinergiques dans les noyaux du cerveau antérieur a été décrite chez les malades atteints de maladie d'Alzheimer. Les œstrogènes pourraient ainsi restaurer une partie de la transmission cholinergique défectueuse. Les

œstrogènes semblent également capables d'augmenter le nombre de contacts synaptiques dans l'hippocampe, ainsi que la quantité de récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) impliqués dans la potentialisation synaptique à long terme (LTP) (*m/s n° 8, vol. 8, p. 870*). Ces données pourraient constituer un support biochimique à l'amélioration des fonctions cognitives par le stéroïde. Une des théories actuelles concernant le mode d'action des œstrogènes sur la régénération neuritique serait une coopération entre l'hormone et la voie de transmission du signal d'une des principales neurotrophines, le NGF (*nerve growth factor*, facteur de croissance du nerf). Cette théorie met en jeu le récepteur nucléaire des œstrogènes et l'activation de gènes spécifiques (tels le récepteur du NGF ou l'enzyme ChAT) [2]. Très récemment, Behl *et al.* (Munich, Allemagne) [3] ont montré un effet neuroprotecteur direct des œstrogènes sur des neurones d'hippocampe vis-à-vis de la toxicité de la protéine β -amyloïde (s'accumulant dans les plaques séniles des patients atteints de la maladie d'Alzheimer) et des acides aminés excitateurs tels le glutamate. Il s'agirait d'une activité anti-oxydante du stéroïde, se traduisant par une diminution de l'accumulation de peroxydes intracellulaires impliqués dans la dégénérescence neuronale. Les effets protecteurs des œstrogènes vis-à-vis du stress oxydatif sont partagés par d'autres dérivés stéroïdiens possédant un groupement hydroxyle dans une position définie d'un des anneaux de la molécule et n'impliquent pas l'activation du récepteur nucléaire des œstrogènes. Cette découverte semble de première importance pour la conception de nouvelles molécules stéroïdiennes à visée thérapeutique (dépourvues des effets secondaires des œstrogènes, notamment chez les hommes) dans la maladie d'Alzheimer ou d'autres maladies neurodégénératives liées au stress oxydatif.

- [1. Tang MX, *et al. Lancet* 1996; 348: 429-32.]
- [2. Wickelgren I. *Science* 1997; 276: 675-8.]
- [3. Behl C, *et al. Mol Pharmacol* 1997; 51: 535-41.]

Accès à la base de données internationale en Immunogénétique : IMGT

La base de données internationale ImMunoGeneTics, IMGT, initiée et coordonnée par Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France, est accessible sur le serveur WWW du CNUSC (<http://imgt.cnusc.fr:8104>). IMGT comprend deux bases de données: LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) et MHC/HLA-DB. IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 19 000 séquences (13 798 séquences d'Immunoglobulines et 5 850 séquences de récepteurs T) de 78 espèces différentes. Les fichiers à plat sont accessibles sur le serveur ftp anonyme d'EMBL-EBI (<ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>).

Contact :

Prof. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT
 Tel. : +33 (0)4 67 61 36 34 - Fax : +33 (0)4 67 04 02 31/45
 E-mail : lefranc@igm.crbm.cnrs-mop.fr

