

(IFN  $\alpha$  et  $\gamma$ ). Quant à la réponse aux cytokines de la famille de l'IL-6, utilisant la chaîne commune gp130, elle est présente, ce dont témoigne l'activation de STAT3, mais est très diminuée et n'entraîne pas de réponse biologiquement efficace, du moins dans les cardiomyocytes et les neurones. La constatation « biochimique » de l'activation d'un signal de transduction n'est donc pas le garant d'une réponse cellulaire efficace.

L.C.  
D.D.

1. Vignais ML. Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire. *Med Sci* 1997; 13: 1277-84.  
2. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and

nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998; 93: 373-83.

3. Parganas E, Wang D, Stravopodis D, et al. JAK2 is essential for signaling through a variety of cytokines receptors. *Cell* 1998; 93: 385-95.

4. Neubauer H, Cumano A, Müller M, et al. JAK 2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* 1998; 93: 397-409.

5. Teglund S, McKay C, Schuetz E, et al. STAT5a and Stat5b proteins have essential and nonessential, or redundant, roles in cytokines responses. *Cell* 1998; 93: 841-50.

6. Nosaka T, van Deursen JM, Tripp RA, et al. Defective lymphoid development in mice lacking JAK3. *Science* 1995; 270: 800-2.

7. Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, Levy DE. Targeted disruption of the mouse *STAT1* gene results in compromised innate immunity to viral disease. *Cell* 1996; 84: 443-50.

8. Takeda K, Noguchi K, Shi W, et al. Targeted disruption of the mouse *STAT3* gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3801-4.

9. Thierfelder WE, van Deursen J, Yamamoto K, et al. Requirement for STAT4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature* 1996; 382: 171-4.

10. Liu X, Robinson GW, Wagner KU, Garrett L, Wynshaw-Boris A, Hennighausen L. STAT5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 179-86.

11. Feldman GM, Rosenthal LA, Liu X, et al. STAT5A-deficient mice demonstrate a defect in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced proliferation and gene expression. *Blood* 1997; 90: 768-76.

12. Udy GB, Towers RP, Snell RG, et al. Requirement of STAT5b for sexual dimorphism of body growth rates and liver gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7239-44.

13. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. STAT6 is required for mediating responses to IL-4 and for the development of Th2 cells. *Immunity* 1996; 4: 313-9.

14. Shimoda K, van Deursen J, Sangster MY, et al. Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted *STAT6* gene. *Nature* 1996; 380: 630-3.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La sclérose tubéreuse, un trouble de l'endocytose?** La sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC) est restée longtemps une maladie mystérieuse car il ne semblait pas exister de lien évident entre les principaux signes: retard mental avec épilepsie, adénomes sébacés du visage et hamartomes\* siégeant dans de nombreux organes (cerveau, reins, cœur, peau, entre autres). Bien qu'il existât de nombreux cas sporadiques, la présence de familles avec cas multiples de transmission autosomique dominante ne laissait pas de doute sur la nature génétique de la TSC (*m/s* 1994, n° 5, p. 601). Deux locus furent trouvés par clonage positionnel, puis deux gènes. Le premier, *TSC2*, fut isolé en 1993 par le *European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium* dans la région 16p13 (*m/s* 1995, n° 4, p. 636). Il code pour la tubérine. Le second, *TSC1*, se situe en 9q34 et code pour une pro-

téine appelée hamartine [1]. L'équipe hollandaise ayant isolé *TSC1* vient de démontrer que tubérine et hamartine s'associent *in vivo* pour interagir dans les cellules [2]. Le travail de ce groupe est d'autant plus convaincant que le produit des deux gènes (impliqués chacun dans environ 50 % des cas de TSC) a été étudié à l'aide de trois méthodes différentes. (1) Par la méthode des doubles hybrides en levure, il mit en évidence une forte interaction, spécifique, limitée au domaine *coil-coiled* de l'hamartine et de la tubérine. (2) Dans plusieurs lignées cellulaires transfectées par *TSC1* et *TSC2*, l'examen en immunofluorescence montrait une co-localisation des deux protéines dans certaines structures cytoplasmiques. (3) Enfin, à l'aide des antisérums spécifiques, après immunoprécipitation des protéines endogènes, l'hamartine a pu être récupérée par le sérum anti-tubérine et *vice versa*. Ainsi, on peut supposer que, dans la TSC, des mutations de *TSC1* ou *TSC2* empêchent la formation d'un complexe protéique fonctionnel.

On sait par ailleurs que la tubérine a une région homologue de la protéine GAP3 (*GTPase activating protein*) et qu'elle interagit avec la rabaptine 5, protéine cytosolique effectrice de la petite GTPase Rab5 endosomique [3]. Il est donc possible que les produits des gènes *TSC1* et *TSC2* entrent dans la composition d'un complexe protéique réglant les phénomènes de fusion endocyttaire. Dans cette hypothèse, il faudrait chercher si d'autres protéines entrent aussi dans la formation de ce complexe afin de comprendre les mécanismes de ce dysfonctionnement et quel lien pourrait exister entre un trouble de l'endocytose et les différentes manifestations cliniques de la TSC, en particulier la survenue des hamartomes.

[1. Van Stegtenhordst M, et al. *Science* 1997; 277: 805-8.]

[2. Van Stegtenhordst M, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1053-7.]

[3. Xiao GH, et al. *J Biol Chem* 1997; 272: 6097-100.]

\* Malformations pseudotumorales caractérisées par un excès de cellules présentes normalement dans le tissu concerné.