

■■■■ **Rôle de la protéine SLP-76 dans l'ontogénie des lymphocytes T.**

La protéine SLP-76, synthétisée par les lymphocytes T et les cellules myéloïdes, est un substrat des kinases ZAP 70 et Syk. Elle est phosphorylée à la suite de l'activation des lymphocytes T par le récepteur T et permet la transmission du signal d'activation, par son interaction avec Vav et Grb2, vers les voies Ras et JNK. La surexpression de SLP-76 entraîne une augmentation de la production d'IL-2 et de l'activation des lymphocytes T par la voie du récepteur T. Le rôle de la SLP-76 dans l'ontogénie des lymphocytes T a été mis en évidence [1] par la production de souris déficientes pour ce gène. Une mortalité importante des souris a été notée dans les premières semaines de la vie. Celle-ci est liée à des hémorragies sous-cutanées et intrapéritonéales secondaires à une thrombopénie. Cette observation est vraisemblablement corrélée à l'expression normale de SLP-76 par les plaquettes. On a observé un blocage de la différenciation des thymocytes (CD25<sup>+</sup>, CD44<sup>-</sup>) double négatifs (CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>) avec une absence totale de thymocytes double positifs (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>). Cet arrêt de la différenciation n'est pas lié à l'absence d'expression du récepteur pré-T par les cellules CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>, qui ont réarrangé le locus TCR β et expriment les molécules TCRβ/CD3ε. L'injection d'anticorps anti-CD3ε à ces souris ne permet pas de rétablir la différenciation des thymocytes et l'apparition de cellules doublement positives CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> contrairement à ce qui est observé chez les souris déficientes en RAG ou TCRβ. Cela suggère que SLP-76 joue un rôle majeur dans la transmission du signal par le récepteur pré-T. Ces résultats permettent de compléter les données obtenues antérieurement sur le rôle du récepteur pré-T et des kinases impliquées dans la transmission du signal par ce récepteur dans l'ontogénie des lymphocytes T. En effet, les souris déficientes en Lck, Fyn, ZAP-70, et

récepteur pré-T ont un blocage incomplet de la différenciation des thymocytes soulignant le caractère redondant de l'activité de certaines de ces molécules. L'observation d'un blocage total de la transition de cellules CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> vers le stade CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> chez les souris déficientes en SLP-76 suggère que l'ensemble des signaux transmis par le récepteur pré-T, nécessaire à la maturation des thymocytes, converge vers LSP-76. Ces souris vont permettre d'étudier le rôle de LSP-76 dans l'exclusion allélique du réarrangement des gènes du récepteur T et celui des molécules de signalisation, impliquées dans la transmission des signaux en aval de LSP-76, dans la différenciation des thymocytes.

[1. Pivniouk V, *et al. Cell* 1998 ; 94 : 229-38.]

■■■■ **Immunité antitumorale dans les leucémies aiguës.** Deux articles récents [1, 2] apportent des données nouvelles sur l'existence potentielle d'antigènes de tumeurs dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM). La translocation 12;21 est fréquente dans les LAL pré-B de l'enfant. Le groupe de P. Langlade-Demoyen (Institut Pasteur, Paris) a proposé l'hypothèse selon laquelle la protéine de fusion ETV6-AML1, issue de cette translocation, serait un antigène de tumeur [1]. La zone de jonction de cette protéine est homogène chez l'ensemble des patients et possède des sites d'ancrage pour la molécule HLA A2-1. Des peptides synthétiques recoupant cette jonction ont été utilisés pour induire *in vitro* des lignées de lymphocytes T cytotoxiques (LTC) à partir de sujets sains ou leucémiques. Les LTC obtenues lysent les cellules leucémiques autologues des patients et également des lignées leucémiques pré-B HLA-A2-

1. La fréquence des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des cellules leucémiques, évaluée dans un cas, est de l'ordre de 1/100. Cela suggère que la protéine ETV6-AML1 est apprêtée et présentée *in vivo* par les cellules de LAL. La recherche d'un antigène tumoral des LAM a été réalisée par une autre approche par l'équipe de J.G. Guillet (ICGM, Paris) [2]. Les peptides présentés par les molécules HLA de classe I exprimées par les cellules tumorales ont été élués dans un cas de LAM pour lequel il n'existait pas d'antigène tumoral candidat (absence de translocation chromosomique). Les peptides se liant aux molécules HLA-A2 ou B7 ont été sélectionnés. Des lignées CTL ont pu être obtenues *in vitro* à partir de cellules de sujets normaux de phénotype HLA-A2 et B7, commun avec le patient leucémique. Les CTL obtenues lysent de manière spécifique les cellules leucémiques, et non les cellules normales, du patient. L'utilisation de peptides synthétiques d'un antigène tumoral « candidat », ou naturellement présentés par les cellules leucémiques, pourrait permettre d'engendrer des effecteurs T cytotoxiques à partir de donneurs sains ayant certaines molécules HLA en commun avec les sujets leucémiques. Ces effecteurs, partiellement alloréactifs, pourraient être utilisés dans une approche d'immunothérapie adoptive, ou pour augmenter l'efficacité des transfusions de lymphocytes dans l'induction d'une réaction GVL (*graft-versus-leukemia*) chez les patients ayant une LAM.

[1. Yotnda P, *et al. J Clin Invest* 1998 ; 102 : 455-62.]

[2. Ostankovitch M, *et al. Blood* 1998 ; 92 : 19-24.]

■■■■ **Un vaccin ADN efficace contre la rage?** La rage est un danger très présent, tuant environ 40 000 personnes par an, surtout dans les pays en développement,

mais aussi dans le monde entier. Le seul traitement par vaccin, dérivé de cerveau animal ou, mieux, de culture cellulaire (HDCV pour *human diploid cell vaccine*), reste coûteux et contraignant. Un vaccin ADN était tentant, de préparation moins onéreuse, plus facile à stocker en l'absence d'une chaîne du froid, induisant une réponse immunitaire humorale et cellulaire à spectre large. Ce type de vaccin a été essayé chez des macaques par des équipes américaines du NIH dans le Montana et du CDC à Atlanta, en utilisant l'ADN codant pour une glycoprotéine du virus de la rage, par comparaison avec un vaccin HDCV classique [1]. Quatre animaux de chaque groupe ont été vaccinés, et ont subi une injection de rappel au 190<sup>e</sup> jour, avant l'essai d'une dose létale d'une souche virale naturelle responsable de deux morts. La montée des anticorps neutralisants, un peu plus faible initialement avec le vaccin ADN, atteignait cependant un taux efficace; elle a rejoint le taux du vaccin HDCV après le rappel, et s'est encore élevée après injection du virus. Aucun animal des deux séries n'est mort. La voie d'introduction du vaccin semble importante: les animaux vaccinés dans les régions axillaire et inguinale par canon à particules (*gene gun*) ont tous survécu, alors qu'une vaccination intradermique, efficace chez le rongeur, ne l'a pas été chez le macaque, soulignant la différence d'efficacité selon l'espèce. Les animaux immunisés l'avaient été par une souche connue comme virulente; leur pouvoir neutralisant a ensuite été testé *in vitro* contre 18 différentes souches virales: une neutralisation à 100% dans tous les cas témoigne sans doute d'un pouvoir de protection très étendu, et ouvre des perspectives pour la vaccination humaine.

[1. Lodmell DL, *et al. Nat Med* 1998; 4 : 949-52.]

## JOURNÉE ANNUELLE DE NUTRITION ET DE DIÉTÉTIQUE

Avant-Programme  
39<sup>e</sup> Journée Annuelle  
de Nutrition et de Diététique  
CNIT – Paris La Défense

VENDREDI 29 JANVIER 1999

Fondateurs :	Henri Bour, Maurice Dérot, Guy Héraud
Président :	Professeur Bernard Guy-Grand
Vice-Présidents :	Professeur Arnaud Basdevant Professeur Bernard Messing Professeur Gérard Slama
Secrétaire Générale :	Marie-France Carrié-Moyal
Membre d'Honneur :	Docteur Michel Rathery

### MATINÉE : LE PLAISIR ALIMENTAIRE ET SES AVATARS

1. Besoin, envie et plaisir alimentaires
2. Plaisir et prise alimentaire : aspects physiologiques
3. Plaisir et prise alimentaire : aspects neurobiologiques
4. La pathologie du plaisir alimentaire : le manque, la dépendance et la passion dans les désordres du comportement alimentaire
5. Alcool : plaisir et dépendance
6. Remise du Prix Benjamin-Delessert  
Lecture Benjamin Delessert : Axel KAHN

### APRÈS-MIDI : LES ALICAMENTS

Entre aliments et médicaments, où situer la frontière ?

7. Ce qui existe : les suppléments diététiques, entre aliments et médicaments
8. Ce qui se profile à court terme : les aliments à effets « santé » (enjeux industriels, enjeux de santé publique)
9. « De tes aliments tu feras ta médecine » : Hippocrate révisité
10. Ce qu'il importe de bien définir : l'utilisation des allégations nutritionnelles

Organisation-Secrétariat : Claire Bosc

30, rue de Lübeck 75116 Paris

Tél. : 33 1 45 53 41 69 – Fax : 33 1 44 05 13 37