

■■■ **Le gène des dégénérescences rétino-choroïdiennes.** Les identifications des lésions moléculaires responsables de maladies rétinienne se multiplient, comme l'atteinte du gène de la rhodopsine dans certaines rétinites pigmentaires (*m/s n° 4, vol. 6, p. 402*) ou, chez la souris, la découverte de la lésion de la dégénérescence de la rétine (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1015*). C'est aujourd'hui le tour de la choroïdérémie (ou dystrophie tapéto-choroïdale). Cette maladie atteint rétine et choroïde, provoquant une cécité progressive, complète dans la 3^e ou 4^e décennie. La maladie est récessive liée au sexe ; son gène a pu être localisé en Xq21 grâce à une série de délétions et à un cas unique de translocation chez une femme atteinte, translocation entre Xq21.2 et 13p12 [1, 2]. Un segment génomique de 45 kb a pu être cloné par une équipe de Nimègue, Pays-Bas [3]. Une banque d'ADNc de rétine a fourni des clones qui s'hybrident avec cette région et avec un messenger de 5,4 kb codant pour une protéine de 316 acides aminés, sans analogie avec des séquences connues. Le messenger est présent dans la rétine et la choroïde, mais aussi dans d'autres tissus et notamment dans des cellules B immortalisées par le virus d'Epstein-Barr, ce qui a permis de l'étudier chez des malades. On n'a pas encore découvert de mutants ponctuels, et la « candidature » de ce gène repose sur des délétions qui suppriment à la fois tout au partie du gène et la vision normale. L'argument actuellement le plus fort est que la translocation Xq21-13p12, mentionnée plus haut, reconnaît comme point de cassure une séquence intronique de l'ADN transcrit de ce gène. Quant au fait que ce transcrit, normalement, n'est pas limité aux cellules oculaires, il n'a rien d'exceptionnel. C'est le cas, par exemple, d'une affection voisine, l'atrophie gyriée, due à l'absence de l'enzyme ubiquitaire ornithine aminotransférase. Commentant ces résultats dans un article au titre suggestif (déficits « en vue » par l'approche du gène candidat), Dryja [4] prône la méthode du « gène candidat ». Tout gène identifié qui gouverne une fonction rétinienne doit être systématiquement exploré chez

tout malade présentant une lésion de la rétine. Il estime que des progrès très rapides sont en vue pour identifier les gènes responsables des rétinoopathies génétiques. Bien entendu, le concept ne se limite pas à la rétine et peut s'étendre à tous les types de cellules.

- [1. Merry DE, *et al. Am J Hum Genet* 1989 ; 45 : 530-40.]
- [2. Siu M, *et al. Hum Genet* 1990 ; 84 : 459-64.]
- [3. Cremers FPM, *et al. Nature* 1990 ; 347 : 674-7.]
- [4. Dryja TP. *Nature* 1990 ; 347 : 614.]

■■■ **Les leures du cytomégalo-virus : une pseudo-molécule HLA complexée à la $\beta 2$ microglobuline.** La séquence du génome de cytomégalo-virus (CMV) contient une phase ouverte de lecture ayant le potentiel de coder pour un analogue des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des eucaryotes supérieurs [1] et le virion lui-même peut fixer des molécules de $\beta 2$ microglobuline, qui est la chaîne légère constante des molécules du CMH [2]. Une équipe anglaise de Cambridge (GB) vient de démontrer que, la coexpression du gène viral codant pour la séquence de type CMH et du gène de $\beta 2$ microglobuline humaine, *via* l'infection de cellules par des vecteurs vaccine recombinés, aboutissait à l'expression — à la surface cellulaire — d'un complexe CMH viral/ $\beta 2$ microglobuline [3].

Des cellules naturellement infectées par le CMV possèdent une quantité normale de messenger des molécules HLA de classe I, mais n'expriment pas les molécules à leur surface. Cela suggère que les molécules de pseudo-CMH viral séquestrent la $\beta 2$ microglobuline cellulaire, la rendant indisponible pour l'association avec les produits du CMH endogène. De ce fait, les cellules infectées ne peuvent présenter les antigènes viraux dans le contexte de leurs propres molécules du CMH, et ne sont donc pas reconnues par les cellules T cytotoxiques normalement chargées de l'élimination des cellules infectées par des virus.

- [1. Beck S, Barrel BG. *Nature* 1988 ; 331 : 269-72.]

- [2. McKeating JA, *et al. J Gen Viral* 1987 ; 68 : 785-92.]

- [3. Browne H, *et al. Nature* 1990 ; 347 : 770-2.]

■■■ **Perforine et cytotoxicité des lymphocytes.** Le mécanisme d'action des cellules tueuses et des lymphocytes cytotoxiques (CTL) reste sujet à discussion (*m/s n° 1, vol. 5, p. 55*). Une protéine, la perforine, sécrétée par ces cellules, provoque l'apparition de pores de 15 à 20 nanomètres de diamètre dans les membranes des cellules cibles, mais son rôle *in vivo* est controversé. Deux articles récents tendent à authentifier ce rôle.

Le premier, dû à une équipe américano-chinoise (Boston, MA, USA, et Taïwan) porte sur le mécanisme des lésions de la myocardite aiguë [1]. Cette équipe a obtenu par cathétérisme des biopsies endomyocardiques chez 7 malades atteints de myocardite aiguë. Ils ont constaté la présence d'infiltrats lymphocytaires surtout formés de CTL et de cellules tueuses naturelles. Par des méthodes cytologiques (détection de pores néoformés) et surtout par des anticorps anti-perforine murine et humaine, la présence de perforine a été démontrée dans ces cellules. Les auteurs concluent que dans les myocardites aiguës virales ou idiopathiques l'atteinte myocardique pourrait être due à l'action de la perforine. Bien entendu, ces résultats n'excluent nullement l'intervention éventuelle d'autres effecteurs produits par les CTL et les cellules tueuses.

Le second travail, réalisé par une équipe de Lausanne, Suisse [2] a utilisé des cellules T dérivées de rate de souris et des lymphocytes humains, auxquels on ajoutait *in vitro* après stimulation des ARN antisens de perforine (16 ou 18 nucléotides). Dans ces conditions, tant l'expression de perforine que la cytotoxicité étaient réduites des deux tiers environ. Il s'agit là du premier travail expérimental qui tend à démontrer une action de la perforine dans la cytotoxicité des lymphocytes.

- [1. Youg LHY, *et al. Lancet* 1990 ; 336 : 1019-21.]

- [2. Acha-Orbea H, *et al. EMBO J* 1990, 9 : 3815-9.]

■■■■ **Influence de la protéine du choc thermique hsp 90 sur la fonction du récepteur des glucocorticoïdes.** Chez l'homme, plusieurs travaux, notamment ceux du laboratoire de E.E. Baulieu (équipe de M.G. Catelli), ont suggéré que le récepteur des glucocorticoïdes existait, avant son activation par l'hormone, sous la forme d'un complexe cytoplasmique avec hsp 90, une protéine du choc thermique [1]. L'hormone déplacerait le récepteur de ce complexe, permettant sa translocation dans le noyau et sa liaison aux cibles d'ADN, c'est-à-dire les éléments GRE (*glucocorticoid response element*). Cette vision, ou du moins sa contribution exclusive au maintien du récepteur sous une forme inactive en l'absence d'hormone, a été contestée par certains.

Deux équipes américaines de San Francisco (CA) et Chicago (IL) viennent de montrer que, chez la levure, l'équivalent de hsp 90 semblait indispensable à l'action du récepteur, mais ne contribuait pas à le maintenir sous une forme inactive [2].

Le système utilisé est celui de levures possédant une mutation de deux allèles codant pour hsp 82, l'équivalent de hsp 90. Ces microorganismes ne sont pas, dans ces conditions, viables ; ils ont été transformés par introduction de gènes hsp 82 sous le contrôle d'un promoteur inductible. Un vecteur d'expression du récepteur humain et un gène test sous le contrôle de GRE ont également été transférés dans ces levures. En l'absence d'induction, la concentration de hsp 82 est très faible, le récepteur humain existe sous forme libre, et cependant le gène test n'est pas activé. Mieux même, les glucocorticoïdes ont peu d'effet dans ces conditions, alors qu'ils provoquent une importante activation du gène test dans les cellules induites possédant une importante quantité de hsp 82. La protéine du choc thermique hsp 82, homologue de hsp 90, semble donc indispensable à l'activation correcte du récepteur des gluco-

corticoïdes par l'hormone, au moins dans ce système de levure.

[1. Catelli MG, *et al.* *EMBO J* 1984 ; 4 : 3131-5.]

[2. Picard D, *et al.* *Nature* 1990 ; 348 : 166-8.]

■■■■ **Immunosuppresseurs et activité peptidyl-prolylisomérase des cyclophilines.** La ciclosporine, le FK 506 et la rapamycine sont de puissants inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T, s'opposant à la stimulation transcriptionnelle du gène d'interleukine 2 (et d'autres gènes précocement activés) pour les deux premiers immunosuppresseurs, et du gène du récepteur d'IL-2 pour le second. La ciclosporine se fixe sur une protéine dénommée cyclophiline, le FK 506 et la rapamycine sur une autre protéine, la FKBP (*FK 506 binding protein*). Toutes deux, désignées sous le terme d'immunophilines, sont des enzymes capables de catalyser l'interconversion *cis-trans* des ponts peptidyl-prolyl de peptides et de protéines. Cette activité de peptidyl-prolylisomérase, aussi appelée rotamase, est puissamment inhibée, tout à la fois par les immunosuppresseurs intacts et par un ligand artificiel de la FKBP représentant le site commun de fixation du FK 506 et de la rapamycine. Ce ligand artificiel, cependant, n'inhibe pas l'activation lymphocytaire mais supprime au contraire l'action inhibitrice du FK 506 et de la rapamycine. Ces résultats, acquis par des équipes associées du *Dana Farber Institute* et de l'université Harvard (Boston et Cambridge, MA, USA) [1], indiquent que l'inhibition de l'activité de la rotamase n'est pas responsable, du moins à elle toute seule, du pouvoir immunosuppresseur des ligands des immunophilines. Le complexe actif est probablement composé de l'immunosuppresseur fixé à son immunophiline spécifique. Les cibles de ces complexes au sein des systèmes d'activation lymphocytaire dépendraient à la fois de la nature du

ligand et de la protéine réceptrice. [1. Bierer BE, *et al.* *Science* 1990 ; 250 : 556-9.]

■■■■ **Le gène *c-myb*, mister Hyde and doctor Jekyll.** Le gène *c-myb* est l'équivalent cellulaire de l'oncogène rétroviral *v-myb* qui est responsable de l'apparition de leucémies myéloblastiques chez les aviaires. La protéine Myb a toutes les caractéristiques d'un facteur de régulation transcriptionnelle, avec un signal de localisation nucléaire, un motif de liaison à l'ADN et une région activatrice. Les gènes *v-myb* et *c-myb* bloquent la différenciation érythroïde de cellules érythroleucémiques de Friend traitées par le diméthylsulfoxyde (DMSO). Une équipe d'Ann Arbor (MI, USA) vient de montrer que, en fait, le gène *c-myb* commandait l'accumulation de messagers différents engendrés par excision-épissage alternatifs [1]. L'ARNm *c-myb* code pour la protéine dont la structure vient d'être présentée et dont le rôle est bien de bloquer la différenciation cellulaire, et donc de participer à l'oncogenèse. Un deuxième transcrit, *mbm2*, est en revanche traduit en une protéine dépourvue de la région activatrice. Le rôle de cette protéine semble être l'inverse de celui de Myb : au lieu de bloquer la différenciation des cellules érythroleucémiques, elle l'augmente.

Si le gène *c-myb* joue bien, physiologiquement, un rôle dans le contrôle de la différenciation hématopoïétique, nous voyons donc qu'il a deux cordes à son arc pour ce faire, deux faces opposées : il dispose d'un produit inhibiteur et d'un produit inducteur de différenciation. La question à mille francs, non résolue, est alors celle des mécanismes du contrôle de l'épissage alternatif qui déterminerait, *in fine*, le type de régulation dépendant de l'expression de *c-myb*.

[1. Weber BL, *et al.* *Science* 1990 ; 249 : 1291-3.]