

**Les nouvelles  
de ce numéro  
ont été préparées par :**

**Brigitte Amiranoff** (1)  
**Elisabeth Bursaux**  
**Vincent Cavailès** (2)  
**Pierre Corvol** (3)  
**Gérard Gacon** (4)  
**Simone Gilgenkrantz**  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Georg Haase** (1)  
**Axel Kahn**  
**Alain Kitzis** (5)  
**Dominique Labie** (1)  
**Vincent Lotteau**  
**Alexandre Mignon** (1)  
**François Sigaux** (6)  
**Joseph Tanzer** (7)  
**Aminata Touré** (4)  
**Hubert Vaudry** (8)

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

Les protéines P16<sup>INK4a</sup> et P19<sup>ARF</sup>, dont les structures sont complètement différentes, sont codées par le même gène *INKAα* (*MTS1/CDKN2*) et sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire (p. 224).

Mutations de la protéine P16<sup>INK4</sup>, mélanomes et cancers du pancréas (p. 225).

Hypercholestérolémie et statines (p. 244).

De l'importance du récepteur du LIF sur le développement des motoneurones! (p. 246).

Migraine (p. 256).

L'odorat trouve sa place sur les chromosomes (p. 257).

Quelques mesures de la leptine chez l'homme: est-elle en cause dans les variations de poids? (p. 257).

Cheveux roux et peau sensible aux UV sont génétiquement déterminés (p. 257).

Un modèle transgénique de neurodégénérescence causée par l'expansion de trinuécléotides CAG (p. 258).

Il existe bien plusieurs gènes responsables de l'anémie de Fanconi (p. 258).

Une composante génétique de l'asthme commence à se préciser (p. 259).

Les registres paroissiaux suédois à l'aide de la localisation d'un des gènes du syndrome de Larsen (p. 260).

L'ARN polymérase attelée (p. 261).

CD40 et son ligand: quel est le récepteur, quel est le ligand? (p. 261).

Importance vitale du changement post-transcriptionnel Gln→Arg dans la sous-unité β du récepteur AMPA du glutamate (p. 262).

De l'influence de la bactérie *Campylobacter jejuni* sur le syndrome de Guillain-Barré: le poids des chiffres (p. 262).

Vivre sans cyclooxygénases (p. 263).

Mutation du récepteur c-Kit dans les mastocytoses avec désordres hématologiques (p. 263).

La double vie de l'angiotensine II (p. 264).

Inactivation du gène codant pour le récepteur guanylyl-cyclase A (GC-A) chez la souris (p. 264).

Déficit immunitaire humain et murin entraîné par un déficit en kinase Jak3 (p. 265).

**CNTF et son récepteur:  
ligands connus et inconnus**

(1) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
(2) Inserm U. 148, 60, rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France.  
(3) Inserm U. 36, Collège de France, 3, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.  
(4) Inserm U. 257, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
(5) Génétique cellulaire et moléculaire, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France.  
(6) Laboratoire d'hématologie moléculaire, Institut d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.  
(7) Hématologie et oncologie médicale, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France.  
(8) Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides, université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Un ligand peut avoir plusieurs récepteurs... et un récepteur plusieurs ligands. C'est à cette dernière réalité qu'il faut se référer pour comprendre les différences observées des effets de l'inactivation des gènes codant pour le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) et pour son récepteur [1]. Depuis sa découverte en 1979 [2], le CNTF, baptisé sur sa capacité de promouvoir la survie des neurones moteurs parasympathiques issus de ganglions ciliaires d'embryons de poulet, est considéré comme un facteur essentiel à la survie et à la diffé-

renciation d'un grand nombre de types neuronaux, dont les motoneurones spinaux, observations obtenues principalement à partir d'études *in vitro*, mais aussi *in vivo* sur les souris *pmn* ou *wobbler* (*m/s* n° 7, vol. 8, p. 744). En revanche, on s'interroge toujours sur le rôle du CNTF dans le développement des motoneurones centraux et autres populations neuronales. Ainsi, le CNTF n'est synthétisé qu'à de très faibles concentrations dans l'embryon, et l'inactivation du gène *CNTF* par transgénèse chez la souris semble sans conséquences

majeures sur son développement (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1269*) [3]. Enfin, une étude menée sur un échantillon de la population japonaise montre que 2 % des individus sont homozygotes pour une mutation qui inactive le gène *CNTF* sans que la fréquence des maladies neurodégénératives soit augmentée dans ce groupe (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1051*) [4]. L'existence d'un autre ligand endogène capable de se lier au récepteur *CNTFR* a été suggérée. Cette hypothèse vient d'être confirmée dans une étude comparative de l'influence de l'inactivation des gènes codant pour le *CNTF* et pour son récepteur sur le développement de souris transgéniques [1]. Le récepteur *CNTFR* est constitué d'une sous-unité  $\alpha$  (*CNTFR $\alpha$* ) qui lie spécifiquement le *CNTF*, et de deux sous-unités  $\beta$ , la gp130 et le *LIFR $\alpha$*  (*leukemia inhibitory factor receptor  $\alpha$* ), qui transmettent le signal (*m/s n° 6, vol. 11, p. 916*). En présence de *CNTF*, les trois sous-unités s'associent et induisent l'activation de tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille *Jak/Tyk* [5, 6]. Les souris dont le gène de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur *CNTF* a été inactivé sont comparées aux souris qui ne synthétisent plus le *CNTF*. Contrairement à ce que l'on observe chez les souris *CNTF*<sup>-/-</sup> (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1269*), les souris *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> sont très sévèrement affectées. Elles ne se nourrissent pas et ne survivent pas plus de 24 heures. Les neurones sensitifs issus des ganglions de la racine dorsale des souris nouveau-nés *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> ne répondent plus au *CNTF* mais sont toujours sensibles au *NGF* (*nerve growth factor*) et au *LIF $\beta$* . Cela suggère que, *in vivo*, le récepteur *CNTF* pourrait être la seule entité réceptrice capable de relayer l'action du *CNTF* au niveau du système nerveux périphérique. Il en est de même au niveau du système nerveux central où le *CNTF* exogène n'est pas capable d'induire la phosphorylation des sous-unités  $\beta$  du récepteur, toujours fonctionnelles chez les souris *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup>. Les différences phénotypiques dramatiques observées entre les souris *CNTF*<sup>-/-</sup> et *CNTFR $\alpha$* <sup>-/-</sup> sont principalement les conséquences d'un déficit des motoneurons, déficit particulièrement

crucial pour les neurones innervant la face, la mâchoire et la musculature de la langue. Ce déficit concerne également la région lombaire de la moelle épinière. En revanche, l'inactivation du gène *CNTFR $\alpha$*  n'a pas d'influence majeure sur la morphogénèse des neurones sensitifs présents au niveau des ganglions trijumeaux, cervicaux supérieurs et de la racine dorsale. L'ensemble de ces observations est fortement en faveur de l'existence d'un ligand endogène du récepteur *CNTF* autre que le *CNTF*. Une telle différence entre l'effet de l'inactivation des gènes codant pour un ligand et pour son récepteur est très fréquente : elle a été observée pour d'autres molécules comme l'interleukine-2, l'*IGF1* (*insulin-like growth factor 1*) ou le *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor*). L'hypothèse la plus fréquente est l'existence de ligands multiples pour un récepteur unique. Dans le cas du récepteur *CNTF*, aucun des membres connus de la famille des cytokines n'ayant d'affinité pour ce récepteur, toutes les approches biochimiques et moléculaires pour l'identification d'un nouveau ligand doivent être mises en œuvre. Peut-on, à ce jour, considérer le récepteur *CNTF* comme le récepteur « orphelin » d'un nouveau facteur neurotrophique ?

**B.A.  
G.H.**

1. DeCharia TM, Vejsada R, Poueymirou WT, *et al.* Mice lacking the *CNTF* receptor, unlike mice lacking *CNTF*, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell* 1995; 83: 313-22.
2. Adler R, Landa KB, Manthorpe M, Varon S. Cholinergic neurotrophic factors: intraocular distribution of soluble trophic activity for ciliary neurons. *Science* 1979; 204: 1434-6.
3. Masu Y, Wolf E, Holtmann B, Sendtner M, Brem G, Thoenen H. Disruption of the *CNTF* gene results in motor neuron degeneration. *Nature* 1993; 365: 27-32.
4. Takahashi R, Yokoji H, Misawa H, Hayashi M, Hu J, Deguchi T. A null mutation in the human *CNTF* gene is not causally related to neurological diseases. *Nature Genet* 1994; 7: 79-84.
5. Stahl N, Boulton TG, Farruggella T, *et al.* Association and activation of *Jak-Tyk* kinases by *CNTF-LIF-OSM-IL6 $\beta$*  receptor components. *Science* 1994; 263: 92-5.
6. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *médecine/sciences* 1994; 10: 202-5.

■■■■ De l'importance du récepteur du LIF sur le développement des motoneurons !

Si le *LIF* (*leukemia inhibitory factor*), facteur neurotrophique et membre de la famille des cytokines, n'est pas indispensable au développement embryonnaire, il en est autrement pour son récepteur dont l'inactivation du gène par transgénèse conduit à l'obtention de souris amorphes, ne se nourrissant pas et ne survivant pas plus de 24 heures [1]. Le dysfonctionnement neuronal, qui semble être la cause létale majeure, vient d'être confirmé dans une étude montrant, chez les animaux nouveau-nés, une diminution importante (de 35 % à plus de 50 %) des motoneurons spinaux de la région lombaire et des motoneurons innervant la face, l'œsophage, le pharynx et le larynx, motoneurons impliqués dans les fonctions de tétée, déglutition et rythme respiratoire. En outre, une mort cellulaire importante de ces motoneurons est observée au moment de la naissance [2]. Ainsi, tout comme le récepteur du *CNTF* (*ciliary neurotrophic factor*), cytokine impliquée également dans le développement des motoneurons (*m/s n° 2, vol. 12, p. 245*), le récepteur du *LIF*, qui constitue une sous-unité du récepteur du *CNTF*, semble relayer l'action d'un autre ligand endogène différent du *LIF* et ayant une activité neurotrophique essentielle. Une nouvelle fois, l'inactivation d'un gène *in vivo* confirme la fonction de ce gène mais soulève également de nombreuses questions. L'identification de ce facteur neurotrophique inconnu *LIF-like* et de sa relation éventuelle avec le nouveau ligand du récepteur du *CNTF* constitueront sans doute la clé de cette nouvelle énigme !

- [1. Ware CB, *et al.* *Development* 1995; 121: 1283-99.]
- [2. Li M, *et al.* *Nature* 1995; 378: 724-7.]