

■■■■ **Rôle immunomodulateur de la leptine.** La relation entre l'état nutritionnel et le système immunitaire est mal connue. L'observation, classiquement rapportée, d'un état de déficit immunitaire avec susceptibilité accrue aux infections lors de la dénutrition chronique est sûrement multifactorielle. G.M. Lord *et al.* [1] viennent d'apporter une donnée intéressante mettant en jeu le rôle direct de la leptine sur la modulation des fonctions lymphocytaires T CD4 chez l'homme et la souris. En effet, la leptine stimule *in vitro* les réponses prolifératives allogéniques, de manière dépendante de la dose, par une action directe sur les lymphocytes T CD4 de sujets normaux. Cet effet est lié à une action directe de la leptine sur son récepteur, dont on a mis en évidence l'expression par les lymphocytes T CD4. L'absence de stimulation de la réponse allogénique dans des cultures mixtes lymphocytaires utilisant des splénocytes de souris *db/db*, déficientes pour les récepteurs de la leptine, suggère que son action est spécifique et nécessite un récepteur fonctionnel. L'action stimulatrice de la leptine, dans les expériences de culture mixte lymphocytaire, est plus marquée sur la population des lymphocytes T CD4 naïfs (CD4⁺CD45RA⁺). Cela est en accord avec l'absence de stimulation nette par la leptine de la prolifération de cellules CD4, en présence d'antigène de rappel (comme le téтанos), qui met en jeu essentiellement des lymphocytes CD4 mémoires (CD4⁺CD45RO⁺). Par ailleurs, la leptine induit *in vitro* de manière préférentielle une augmentation de la production des cytokines de type TH1 (IL-2, interféron γ). Ainsi les souris *ob/ob* déficientes en leptine produisent préférentiellement des cytokines de type TH2 comme l'IL-4, et peu d'interféron γ . Les lymphocytes T de ces souris sont beaucoup plus sensibles

à l'effet de la leptine exogène en terme de prolifération et de synthèse d'interféron γ . Les réponses de type TH2, favorisées *in vivo* chez les souris déficientes en leptine, sont corrigées *in vitro* par la leptine exogène. Enfin, la mise en évidence d'une diminution des réponses d'hypersensibilité retardée chez la souris en période de jeûne a été corrigée par des injections de leptine *in vivo*. Ces résultats, corrélés aux observations initiales d'une diminution de la production de leptine chez la souris, et chez l'homme, en cas de dénutrition prolongée, permettent donc de faire le lien avec un déficit immunitaire potentiel.

[1. Lord GM, *et al.* *Nature* 1998; 394: 897-900.]

■■■■ **Les kinases de I κ B ou la croissance du complexe de survie.** Point de trêve sur le front de la cascade de transmission du signal apoptotique ou de survie cellulaire. Un élément central de cet équilibre est le facteur NF- κ B. S'il migre vers le noyau, la cellule est sauvée! Pour cela il faut qu'il se libère de son ange gardien cytoplasmique, le facteur I κ B [1]. Cela s'accomplit lorsque I κ B est phosphorylé dans sa partie aminotermine (Ser32 et Ser36) par les kinases IKK α ou IKK β . Ces deux dernières kinases font partie d'un complexe macromoléculaire de 800 kDa dont deux nouveaux partenaires viennent d'être identifiés. Le groupe d'Alain Israël à l'Institut Pasteur a cloné l'ADNc du facteur NEMO (NF- κ B *essential modulator*) par une élégante technique de recombinaison génétique [2]. Ce groupe avait produit une lignée cellulaire, 5R, issue de la lignée de fibroblastes de rat Rat-1 transformée par la protéine Tax du virus humain HTLV1. Normalement, Tax induit une activation constitutive de NF-

κ B, mais pas dans la lignée 5R qui restait insensible aux différents stimulus activant normalement NF- κ B. D'où l'idée de rechercher le défaut moléculaire en complétant la cellule à partir d'une banque d'expression d'ADNc insérée dans un vecteur rétroviral. C'est le même facteur qui vient d'être caractérisé chez l'homme sous le nom de IKK- γ , par une méthode classique de purification du macrocomplexe IKK et séquençage peptidique [3]. Il s'agit, dans les deux espèces, d'une protéine d'environ 50 kDa avec deux segments *coiled-coiled* et une glissière de leucines. NEMO/IKK- γ se lie aux deux kinases IKK et son expression est requise pour obtenir la phosphorylation de I κ B. La structure en multiples domaines potentiels d'interaction moléculaire de NEMO pourrait permettre l'interaction avec les kinases NIK et MEKK1 qui sont des médiateurs essentiels de l'activation de NF- κ B. La même fonction est retenue pour une autre molécule, IKAP, de 150 kDa, également purifiée à partir du complexe IKK [4]. Cinq motifs d'interaction protéine-protéine de type WD sont identifiés dans la partie amino-terminale d'IKAP. Une analyse avec des mutants de délétions permet aux auteurs de cartographier la région d'interaction avec NIK, plus carboxy-terminale, correspondant au 5^e motif WD et différente de celle permettant l'ancrage des deux kinases IKK. IKAP présente une affinité plus grande pour IKK inactive, suggérant un ancrage des kinases au repos et leur libération après stimulation.

[1. Israël A. *Med Sci* 1995; 11: 1017-20.]

[2. Yamaoka S, *et al.* *Cell* 1998; 93: 1231-40.]

[3. Rothwarf DM, *et al.* *Nature* 1998; 395: 297-300.]

[4. Cohen L, *et al.* *Nature* 1998; 395: 292-5.]

