

mobilisation). Par extension cette interaction pourrait également expliquer le passage des cellules leucémiques dans le sang.

F.L.

1. Nagasawa T, Nakajima T, Tachibana K, *et al.* Molecular cloning and characterization of a murine pre-B-cell growth-stimulating factor/stromal cell-derived factor 1 receptor, a murine homolog of the human immunodeficiency virus 1

entry coreceptor fusin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14726-9.

2. Peled A, Petit I, Kollet O, *et al.* Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999; 283: 845-8.

3. Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T, Gutierrez-Ramos JC. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34<sup>+</sup> progenitors to peripheral blood. *J Exp Med* 1997; 185: 111-20.

4. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, *et al.* Defects of B-cell lymphopoiesis and bone marrow

myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* 1996; 382: 635-8.

5. Ma Q, Jones D, Borghesani P, *et al.* Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9448-53.

6. Tachibana K, Hirota S, Lizasa H, *et al.* The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998; 393: 591-4.

7. Zou YR, Kottmann A, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393: 595-9.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

### ■■■■ Survenue de cancers après traitement par la ciclosporine... rôle d'une sécrétion accrue de TGF- $\beta$ ?

La ciclosporine, utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes et la prévention du rejet de greffes, expose, comme toute thérapeutique immunodépressive, à un risque accru de cancers, par défaut de surveillance immune. Dans la cellule, la ciclosporine se lie à la cyclophiline, et le complexe inhibe l'action de la calcineurine, qui active les facteurs NF-AT (*nuclear factor of activated T cells*) et permet leur translocation nucléaire. Il en résulte le blocage de la transcription des gènes des cytokines effectrices de la réponse immune, dont l'IL-2. Curieusement, ni l'invalidation du gène de l'IL-2, ni celle du gène de NF-AT, ne miment complètement les effets de l'administration de ciclosporine. Hojo *et al.* [2], démontrent que la ciclosporine a un effet majeur sur la synthèse de TGF- $\beta$  et suggèrent son rôle déterminant

dans la survenue de cancers après un traitement prolongé par la ciclosporine. On sait que la ciclosporine stimule la transcription du gène codant pour le TGF- $\beta$  et que cette cytokine favorise l'acquisition d'un phénotype invasif par des cellules [3, 4]. L'article de *Nature* montre que le traitement *in vitro*, par la ciclosporine de cellules déjà transformées leur confère des propriétés caractéristiques de cellules métastatiques, notamment la capacité de proliférer en l'absence de substrat (*anchorage independent growth*), et l'extension de pseudopodes témoignant d'une motilité accrue qui a été confirmée dans un test de migration *in vitro*. La survenue, chez des souris SCID/beige traitées par la ciclosporine, d'un nombre deux fois plus élevé de métastases pulmonaires après injection de cellules tumorales confirme que, en dehors de tout contexte d'immunosurveillance, la ciclosporine peut aggraver le caractère invasif de cellules

tumorales et ce par le biais d'une sécrétion de TGF- $\beta$ . Les données sont assez convaincantes mais, dans ce modèle, les cellules sont déjà transformées. Pourrait-on incriminer la responsabilité de la ciclosporine dans l'accélération de l'émergence d'une tumeur non détectable ou la progression de cellules précancéreuses vers un phénotype tumoral, ou la conversion d'une tumeur bénigne? Reste aussi à comprendre si les autres effets secondaires de la ciclosporine, en particulier sur les tissus hépatique, rénal ou cutané, de mécanisme encore obscur, pourraient aussi être expliqués par une hypersecretion de TGF- $\beta$ .

[1. Baumann G, *et al.* *Med Sci* 1992; 8: 366-71.]

[2. Hojo M, *et al.* *Nature* 1999; 397: 530-4.]

[3. Welch DR, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7678-82.]

[4. Cui W, *et al.* *Cell* 1996; 86: 531-42.]