

■■■■ **CXCR4, la bonne étoile des métastases.** L'énoncé des quatre organes cibles des métastases du cancer du sein – os, foie, moelle et poumon – est un « tiroir » classique de nos études médicales. Une équipe internationale donne un début d'explication à la sélectivité de cet essaimage des cellules tumorales, restée inexplicite jusqu'à ce jour [1]. Soupçonnant un rôle possible des chimiokines et de leurs récepteurs, molécules essentielles à une migration appropriée des leucocytes, en particulier dans les échanges entre organes lymphoïdes [2], les auteurs ont entrepris une analyse systématique, par RT-PCR quantitative et cytométrie de flux, de l'expression des récepteurs de chimiokines à la surface de cellules tumorales, issues de lignées ou de tumeurs primaires. Le résultat est sans appel : seuls CXCR4 (récepteur exclusif de CXCL12, anciennement SDF-1*), et CCR7 (dont le ligand est CCL21) sont spécifiquement exprimés dans les cellules tumorales, mais pas dans le tissu épithélial mammaire sain. CXCR4 est également détecté dans les cellules métastatiques ganglionnaires et, à distance, pulmonaires. Qui plus est, le ligand de CXCR4, CXCL12/SDF-1, exprimé par de très nombreux tissus, l'est à des taux particulièrement élevés dans 3 des 4 tissus cibles des métastases de cancer du sein que sont le poumon, le foie et la moelle osseuse, ainsi que dans les ganglions, passage obligé lors de la dissémination par voie lymphatique. CCL21, quant à lui, est produit très spécifiquement dans les ganglions. Les deux récepteurs sont fonctionnels : les cellules tumorales réorganisent leur cytosquelette d'actine après fixation du ligand, et migrent *in vitro* en présence de milieu conditionné d'extraits de moelle osseuse ou de ganglions. Outre la satisfaction de comprendre enfin un peu

de la biologie des métastases, il y a peut-être aussi une conséquence thérapeutique de ces résultats : en effet, des cellules de lignées de carcinome mammaire humain, injectées par voie IV ou localement dans le bouton mammaire de souris SCID, essaient sélectivement vers les ganglions axillaires et les poumons. La neutralisation de CXCR4 par un anticorps entraîne une diminution drastique du nombre et de la taille des métastases pulmonaires (évaluées sur coupes histologiques et par RT-PCR quantitative des transcrits CXCR4 humains), et de l'envahissement ganglionnaire. Peut-être peut-on étendre les conclusions de cette étude à d'autres tumeurs, puisque des lignées de mélanomes surexpriment CCR10, dont le ligand est CCL27, chimiokine exprimée spécifiquement dans la peau. Reste à comprendre pourquoi les cellules de la tumeur primaire surexpriment CXCR4 avant même toute migration métastatique. Ce récepteur conférerait-il aux cellules tumorales un avantage prolifératif ou de survie ?

[1. Müller A, *et al. Nature* 2001 ; 410 : 50-6.]

[2. Foussat A, *et al. Med Sci* 2000 ; 16 : 757-66.]

■■■■ **La réparation de l'ADN en pommade.** Xeroderma pigmentosum (XP) est une affection autosomique récessive liée à un défaut de la réparation des lésions de l'ADN induites par l'exposition aux ultraviolets (*m/s* 1998, n° 11, p. 1289). La fréquence des cancers cutanés (cancer basocellulaire et mélanome) chez les patients est mille fois supérieure à celle qui prévaut dans la population générale. *In vitro*, l'expression intracellulaire de l'enzyme T4 endonucléase V (T4NV), impliquée dans la réparation de l'ADN bactérien, permet de réparer les lésions de l'ADN induites par les ultraviolets. Cette enzyme, encapsulée dans des liposomes, a été utilisée en pommade

pour prévenir les lésions cutanées chez 30 patients atteints de XP dans un essai randomisé en double aveugle [1]. L'application cutanée quotidienne de cette pommade, pendant un an, a permis de réduire respectivement de 70 % et de 30 % l'apparition de lésions précancéreuses (dyskératose) et de carcinomes basocellulaires. Cet effet est significatif dans les trois premiers mois du traitement et chez les patients jeunes (avant l'âge de 18 ans). L'absence de réponse immunitaire vis-à-vis de l'enzyme bactérienne (absence de détection d'anticorps dans le sérum des patients traités) et d'effets secondaires, laissent présager que ce traitement pourrait être administré de manière prolongée au cours de la vie. De plus, la prévention des lésions cancéreuses cutanées suggère que l'enzyme de réparation de l'ADN bactérien est active de manière spécifique sur l'accumulation de noyaux cyclobutane pyrimidiques responsable des lésions précancéreuses. Il est à parier que l'utilisation de T4NV liposomal sera bientôt recommandée avant les départs massifs vers les plages, en association avec les crèmes de protection solaire habituelles, en raison de l'augmentation de l'incidence des cancers cutanés...

[1. Yarosh D, *et al. Lancet* 2001 ; 357 : 926-9.]

■■■■ **Résistance aux β-lactamines : une affaire de protéolyse ?** Les antibiotiques de la famille de la pénicilline, les β-lactamines, qui sont parmi les antibiotiques les plus utilisés, provoquent la lyse bactérienne après leur liaison à des protéines de la membrane bactérienne nommées PBP (*penicillin binding protein*) (*m/s* 2000, n° 10, p. 1125). Malheureusement, de nombreuses bactéries ont développé une résistance à ces antibiotiques [1]. Chez le staphylocoque, cette résistance repose essentiellement sur la production d'une PBP de faible affinité pour les β-lac-

* Les récepteurs sont nommés en fonction de la famille de chimiokines qu'ils reconnaissent : CC ou CXC selon que les cystéines sont adjacentes ou non [2].

tamines et de l'enzyme β -lactamase, codée par le gène de structure *BlaZ*, qui inactive la pénicilline. La synthèse de cette β -lactamase est contrôlée au moins par deux protéines jouant respectivement des rôles d'effecteur et de détecteur. En l'absence d'antibiotique, l'effecteur *bla1*, sous forme d'homodimères, est un répresseur transcriptionnel du gène *BlaZ*; en présence d'antibiotique, le détecteur, *BlaR1*, localisé dans la membrane de la bactérie, lie l'antibiotique et transmet un signal permettant de lever l'inhibition par *Bla1*. Zhang *et al.* viennent de montrer que la transduction de ce signal implique une succession de clivages protéolytiques [2]. L'ajout d'antibiotique provoque en effet le clivage de *Bla1* dans sa portion carboxy-terminale, qui est indispensable à la formation des homodimères et donc à son activité de répresseur. Toutefois, elle provoque aussi le clivage de la portion cytoplasmique de *BlaR1*, qui possède un motif caractéristique des métalloprotéases à Zinc. Or, des mutations modifiant ce motif inhibent le clivage de *Bla1*, empêchant ainsi la production de β -lactamase. Ainsi, la liaison de l'antibiotique sur le détecteur *BlaR1* libère par clivage protéolytique sa portion cytoplasmique, permettant ensuite, directement ou indirectement, le clivage et l'inactivation du répresseur *Bla1*. Les auteurs font l'hypothèse que la portion cytoplasmique de *BlaR1* serait la protéase directement responsable du clivage de *Bla1*. Un point restait à élucider: comment *BlaR1* est-il lui-même clivé? Les auteurs apportent des éléments convaincants en faveur d'une autocatalyse provoquée par la liaison des β -lactamines. Cette voie de transduction du signal, qui n'avait encore jamais été décrite chez les bactéries, pourrait représenter une piste attrayante pour de nouvelles cibles thérapeutiques.

- [1. Charlier P, *et al. Med Sci* 1998; 5: 544-55.]
 [2. Zhang HZ, *et al. Science* 2001; 291: 1962-5.]

■■■■ CD8, récepteur pour le VIH ?

L'entrée du VIH-1 dans les cellules du système immunitaire (monocytes/macrophages et lymphocytes T *helper*) nécessite le plus souvent la liaison de la protéine d'enveloppe virale gp120 à la molécule CD4 et à des co-récepteurs, principalement deux récepteurs de chimiokines, CCR5 et CXCR4 [1]. Dans de rares cas, ces co-récepteurs suffisent pour l'entrée du VIH-1 sans intervention de la molécule CD4 [2]. Contrairement aux lymphocytes T CD4⁺, les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ ne sont normalement pas infectés par le VIH et jouent, au contraire, un rôle protecteur contre l'infection [3]. Les rares observations de cellules CD8⁺ infectées par le VIH étaient classiquement attribuées à l'entrée du virus *via* le récepteur CD4 dans des cellules dites « double positives » co-exprimant CD4 et CD8. Dans la revue *Nature Medicine*, Saha *et al.* proposent que le récepteur CD8 puisse être une voie d'infection *in vitro* des lymphocytes CD8⁺ par le VIH [4]. Les auteurs ont en effet isolé deux souches virales produites par des lymphocytes CD8⁺ de deux patients. Ils montrent que ces isolats viraux peuvent infecter des cellules aussi bien CD4⁺ que CD8⁺ isolées à partir du sang de donneurs sains. De plus, des cellules CD8⁺/CD4⁻ (lignée cellulaire KRCD8 ou cellules Hela et COS exprimant CD8 de façon stable) sont aussi infectées par ces souches virales, et l'ajout d'anticorps anti-CD8 inhibe l'infection. La lignée KRCD8 n'exprimant pas les co-récepteurs CCR5 et CXCR4, il est donc fort probable que ces isolats utilisent d'autres co-récepteurs qui permettent l'entrée du virus dans les cellules. Les isolats décrits par ces auteurs possèdent donc bien un double tropisme CD4/CD8. S'il est difficile de s'appuyer sur l'étude de seulement deux souches pour en tirer des conclusions générales, cette observation permet de soulever un problème important: la déplétion en cellules CD4⁺ ne pourrait-elle pas conduire à une pression de sélection vers des mutants ayant un tropisme pour le CD8? Dans l'affirmative, il

faudrait porter un nouveau regard sur l'échec du système immunitaire à enrayer l'infection par le VIH. Si ces observations se vérifient sur une plus grande cohorte de patients, la vision de la pathogénie et du tropisme cellulaire du VIH s'en trouvera modifiée...

- [1. Feng Y, *et al. Science* 1996; 272: 872-7.]
 [2. Bedinger P, *et al. Nature* 1988; 334: 162-5.]
 [3. Paxton WA, *et al. Nat Med* 1996; 2: 412-7.]
 [4. Saha K, *et al. Nat Med* 2001; 7: 65-72.]