

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :

Elisabeth Bursaux

Erick Denamur⁽¹⁾

Olivier Dorseuil⁽²⁾

Tilman B. Drüeke⁽³⁾

Gérard Gacon⁽²⁾

Nicolas Glaichenhaus⁽⁴⁾

Jean-Pierre Grünfeld

Jean-Pierre Julien⁽⁵⁾

Axel Kahn

Dominique Labie⁽⁶⁾

Vincent Lotteau

Delphine

Mitanchez-Mokhtari⁽⁶⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Le spermatozoïde anaconda (p. 1043).

Un nouveau récepteur de bactéries sur les macrophages (p. 1043).

Des souris déficientes en récepteur de la dioxine (p. 1047).

L'image interne en trois dimensions (p. 1047).

Thérapie génique du diabète : tous les espoirs sont-ils permis ? (p. 1049).

Liaison spécifique de l'érythropoïétine dans le cerveau (p. 1050).

Des vecteurs rétroviraux ciblés pour la thérapie génique (p. 1050).

Le système immunitaire manipulé corrige ses réactions auto-immunes (p. 1051).

Aquaporine-2 (AQP-2) : de la vésicule à la membrane apicale (p. 1051).

Mimétisme moléculaire dans la sclérose en plaques (p. 1051).

SIV *nef* est pathogène chez les nouveau-nés (p. 1052).

L'hépatite B, cause aggravante du paludisme en Afrique ? (p. 1052).

Des arguments en défaveur de l'intervention des protéines anti-apop-

totiques Bcl-2 et Bcl-xL, au niveau des espèces réactives de l'oxygène (p. 1052).

Le signal apoptotique issu de Fas passe par la protéase ICE (p. 1053).

Activation de la réponse des lymphocytes B par des dinucléotides CG déméthylés (p. 1053).

Polyphagie d'origine neurologique chez une souris déficiente en récepteurs sérotoninergiques (p. 1053).

Les promesses d'une hydrolase du PAF (p. 1054).

Des mécanismes de résistance à la carence en androgènes dans le cancer de la prostate : l'amplification et la mutation du gène du récepteur des androgènes (p. 1054).

VIH-Tat induit l'apoptose des lymphocytes non infectés (p. 1055).

Perturbation du transport axonal dans un modèle de souris transgénique de la sclérose latérale amyotrophique (p. 1055).

Activation séquentielle des récepteurs T par un complexe peptide/CMH (p. 1055).

Un rôle physiologique pour Bcr

Le gène *bcr* (*breakpoint cluster region*) a été initialement isolé à partir du chromosome « Philadelphie », caractéristique des leucémies myéloïdes chroniques et de certaines leucémies lymphoïdes aiguës (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390) [1]. Ce chromosome 22, remanié et raccourci, est dû à la translocation [t(9;22)(q34;q11)], dans laquelle le proto-oncogène *abl* est fusionné au gène *bcr*. La protéine de fusion Bcr-Abl alors synthétisée est essentielle au développement de ces leucémies.

La protéine Bcr apparaît comme un champion de la signalisation intracellulaire (*m/s* n° 7, vol. 7, p. 739). C'est une protéine complexe de 160 kDa possédant à l'extrémité N-terminale un domaine sérine-thréonine kinase et un domaine homologue de l'oncogène *Dbl*, facteur activateur de la peti-

te protéine G Cdc42. Dans la partie C-terminale, on trouve une région riche en proline et un domaine possédant une activité GAP (*GTPase activating protein*), régulateur négatif des petites protéines G, Cdc42 et Rac [2]. Afin de définir le rôle physiologique de la protéine Bcr et, éventuellement, de comprendre son rôle dans les leucémies, le laboratoire de Heisterkamp, en collaboration avec d'autres laboratoires américains, a entrepris l'invalidation du gène par recombinaison homologue chez la souris. La publication de ces travaux donne un éclairage nouveau à la régulation d'un des phénomènes impliqués dans l'inflammation (l'explosion oxydative ou *burst* oxydatif) des neutrophiles [3].

Les souris homozygotes pour la perte d'expression du gène *bcr* ont un déve-

(1) Inserm U. 120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(2) Inserm U. 257, ICGM, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(3) Inserm U. 90, Hôpital Necker, 161, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(4) Cnrs UPR 411, Sophia Antipolis, 606, route des Lucioles, 06560 Valbonne, France.

(5) Centre de recherche en neurosciences, Hôpital Général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal Québec H3G IA4, Canada.

(6) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

loppement apparemment normal et sont aussi fertiles que leurs homologues sauvages. Considérant l'implication de Bcr dans les leucémies, le développement des tissus hématopoïétiques a été finement examiné chez les deux types de souris. La moelle osseuse, la rate, le thymus et le sang sont normaux quant au nombre, à la proportion et à la qualité de leurs différentes cellules. Il faut en conclure que Bcr ne semble pas indispensable au développement de la souris. Bcr possède deux domaines (Dbl et GAP) capables de moduler *in vitro* l'activité des petites protéines G, Rac et Cdc42, impliquées dans certaines réorganisations du cytosquelette [4]. Chez les souris *bcr*^{-/-}, les réorganisations du cytosquelette induites par le PDGF (*platelet-derived growth factor*) sur des cultures de fibroblastes de peau, sont identiques à celles observées chez les souris normales. De même, la phagocytose et le chimiotactisme qui mettent en jeu des réorganisations du cytosquelette des neutrophiles ne sont pas affectés chez les souris mutantes. Il semble donc qu'*in vivo* Bcr ne soit pas indispensable à la régulation du cytosquelette par les petites protéines G. Cela suggère, soit que Bcr présente *in vivo* une spécificité différente de celle détectée *in vitro*, soit qu'il existe une redondance fonctionnelle masquant tout effet physiologique de Bcr sur ce phénomène.

En revanche, l'activation de l'explosion oxydative des neutrophiles, une fonction particulière des protéines Rac modulée *in vitro* par le domaine GAP de Bcr, est modifiée *in vivo* par Bcr. Les neutrophiles utilisent cette production d'anions superoxyde pour tuer les micro-organismes lors des infections. Pour tester une éventuelle modification de l'activité des neutrophiles chez les souris *bcr*^{-/-}, on induit un phénomène inflammatoire par injection péritonéale d'endotoxine bactérienne (lipopolysaccharides). Les souris normales présentent des symptômes mineurs qui disparaissent rapidement, mais les souris mutantes développent un choc septique pouvant conduire à la mort de l'animal. Ces animaux présentent une perte de poids et des

dommages tissulaires importants au niveau du foie, des reins et de l'intestin, confirmés par l'examen des taux sériques d'enzymes intracellulaires. Quelle est l'implication des neutrophiles dans ces symptômes? On observe une importante infiltration leucocytaire au niveau du foie, le nombre de granulocytes circulants est augmenté de deux à trois fois et dans la moelle osseuse, la granulopoïèse est stimulée. L'induction d'une neutropénie par voie chimique permet d'observer la disparition des différents signes inflammatoires. Tout cela indique la forte responsabilité des neutrophiles dans les phénomènes observés. Les neutrophiles purifiés à partir de moelle osseuse, d'exsudat péritonéal et de sang ont une capacité de production d'anions superoxyde augmentée; leur sensibilité à l'amorçage (*priming*) (injection d'une dose faible et non activante d'endotoxine) est accrue et engendre une production d'anions superoxyde encore plus forte. Il semble donc que l'absence de Bcr induise *in vivo* un dérèglement de la production d'anions superoxyde. Ces ions sont responsables de dommages tissulaires dans la polyarthrite rhumatoïde, la septicémie ou bien le syndrome de *stress* respiratoire de l'adulte, et leur production non contrôlée peut donc facilement expliquer les phénomènes observés chez les souris *bcr*^{-/-}.

Quel est alors le lien avec la protéine Rac? La protéine cytosolique Rac, sous sa forme GTP, active la production d'ions superoxyde en agissant, au niveau membranaire, directement avec le complexe enzymatique. L'absence de Bcr, dont le domaine GAP interagit avec Rac, favorise l'existence de la forme GTP de Rac et donc son action activatrice de la production d'ions superoxyde. D'ailleurs, si l'on analyse la quantité de protéine Rac liée à la membrane des neutrophiles stimulés *in vivo*, elle est augmentée de deux fois chez les souris mutantes par rapport aux souris normales. Il semble donc que la forte propension des neutrophiles à produire des ions superoxyde de manière dérégulée puisse être la conséquence de l'activation de Rac

par absence de son régulateur physiologique, Bcr. La situation peut être rapprochée de celle de la neurofibromine (NF1), une GAP de Ras, qui contrôle *in vitro* l'état d'activation de Ras et dont l'absence *in vivo* dans la maladie de von Recklinghausen, pourrait être à l'origine de la transformation cellulaire [5].

Bcr apparaît donc comme un régulateur physiologique du *burst* oxydatif des neutrophiles et permettrait à l'organisme de se protéger contre toute activation démesurée de ce système fortement toxique. Il faudrait étudier le rôle de Bcr dans les maladies inflammatoires mettant en jeu les neutrophiles.

Par ailleurs, il est très intéressant de constater que les phagocytes et les lymphocytes, cellules exprimant spécifiquement Rac2 et Bcr, produisent les ions superoxyde et sont aussi à l'origine des leucémies à Bcr-Abl (*m/s* n°7, vol. 4, p. 402). On a vu le rôle de Rac et de Bcr dans l'explosion oxydative, et l'on sait depuis peu que Rac est aussi capable de transformer des cellules [6]. L'implication de Rac dans les transformations cellulaires, et probablement dans le développement des leucémies à Bcr-Abl, est donc un domaine qu'il faut s'attendre à voir se développer très bientôt.

O.D.

1. Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the *bcg* gene and its role in the Ph¹ translocation. *Nature* 1985; 315: 758-61.

2. Diekmann D, Brill S, Garrett MD, Totti N, Hsuan J, Monfries C, Hall C, Lim L, Hall A. *bcr* encodes a GTPase-activating protein for p21^{src}. *Nature* 1991; 351: 400-3.

3. Voncken JW, van Schaik H, Kaartinen V, Deemer K, Coates T, Landing B, Pattengale P, Dorseuil O, Bokoch GM, Groffen J, Heisterkamp N. Increased neutrophil burst in *bcr*-null mutants. *Cell* 1995; 80: 719-28.

4. Fort P, Vincent S. Transduction du signal mitogène, cytosquelette et petites protéines G: vers un réseau de protéines GAP? *médecine/sciences* 1993; 9: 59-65.

5. Henry I. Neurofibromatose de type I ou maladie de von Recklinghausen: de nombreuses questions restent posées. *médecine/sciences* 1995; 11: 93-8.

6. Qin RG, Chen J, Kirn D, McCormick F, Symons M. An essential role for Rac in Ras transformation. *Nature* 1995; 374: 457-9.