

Les amyloses cérébrales

Nos connaissances sur les amyloses cérébrales ont rapidement évolué depuis 1980. Le dépôt de substance amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux s'observe au cours du vieillissement, dans la maladie d'Alzheimer, dans le mongolisme (ou trisomie 21) et dans l'hémorragie cérébrale héréditaire (HCH). Divers types de substance amyloïde ont été identifiés dans ces diverses conditions ; des remaniements du chromosome 21 ont été mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer (m/s n° 5, vol. 3, p. 256)*.

L'HCH avec amylose a tout d'abord été décrite dans huit familles islandaises (m/s n° 9, vol. 2, p. 528). La substance amyloïde est constituée d'une variante de la cystatine C (ou protéine γ trace), un inhibiteur des protéases à cystéine. Par la suite, 4 familles d'HCH ont été étudiées aux Pays-Bas et diffèrent des cas islandais : le premier accident d'hémorragie cérébrale est plus tardif, apparaissant vers 50 ans alors qu'il survient en moyenne à 27 ans chez les malades islandais ; la

concentration de cystatine C dans le liquide céphalo-rachidien est normale, alors qu'elle est abaissée chez les malades islandais ; enfin, les méthodes immunochimiques ne mettent pas en évidence de cystatine C dans les vaisseaux cérébraux des malades néerlandais. La substance amyloïde qui s'accumule dans l'HCH de type néerlandais vient d'être identifiée : elle est étroitement apparentée à la protéine β qui caractérise l'amylose cérébrale de la maladie d'Alzheimer et du mongolisme. La protéine isolée, appelée protéine A₄ par d'autres auteurs, a un poids moléculaire d'environ 4 000 daltons ; sa séquence partielle en acides aminés est identique à celle du fragment NH₂-terminal de la protéine β . Un anticorps dirigé contre ce fragment se fixe sur les dépôts amyloïdes cérébraux (dans les vaisseaux et les plaques séniles), dans l'HCH néerlandaise comme dans la maladie d'Alzheimer, alors que d'autres anticorps dirigés contre d'autres variétés d'amylose ne se fixent pas. Cependant les manifestations cliniques et les lésions cérébrales de l'HCH néerlandaise sont différentes de celles de la

maladie d'Alzheimer : dans l'HCH, il n'y a ni démence, ni atrophie cérébrale, ni dégénérescence neurofibrillaire ; des plaques séniles sont observées dans le tissu cérébral, mais elles sont de taille inégale et ne comportent pas le noyau central dense, propre à la maladie d'Alzheimer. Le dépôt cérébral de protéine β pourrait être associé soit à une démence progressive (comme dans la maladie d'Alzheimer), soit à des hémorragies cérébrales. S'agit-il de la même protéine dont le catabolisme local pourrait être différent, ou de variantes de la protéine β , de structures légèrement différentes ? Enfin le gène de l'HCH néerlandaise est-il localisé sur le chromosome 21, comme l'est le gène responsable des formes familiales de la maladie d'Alzheimer ?

J.-P.G.

Van Duinen SG, Castano EM, Prelli F, et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1987 ; 84 : 5991-4.

* Voir aussi nouvelle m/s, page 620 de ce numéro.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■ Les lymphocytes T leucémiques produisent très souvent de l'interleukine 1 (IL-1). IL-1 est normalement synthétisée par les monocytes et certaines cellules endothéliales ; elle est un intermédiaire de l'inflammation, et augmente aussi l'expression des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) par les lymphocytes T. La présence très fréquente de messagers de l'IL-1 (forme α ou β) dans les cellules leucémiques T, infectées ou non par le rétrovirus HTLV-I (*human T lymphotropic virus*), pourrait jouer un rôle dans l'apparition de certains signes cliniques de la maladie tels l'hypercalcémie et la fièvre.

[Wano Y, et al. *J Clin Invest* 1987 ; 80 : 911-6.]

■■■ Les récepteurs d'IGF-II (*insulin-like growth factor type II*) et du mannose-6-phosphate sont probablement identiques. Le récepteur, indépendant des cations, du mannose-6-phosphate (CIM6P-R) fixe les enzymes lysosomales sécrétées dans le milieu et joue donc un rôle essentiel dans leur ré-internalisation [1]. IGF-II est un facteur de croissance qui semble jouer un rôle particulièrement important au cours de l'embryogenèse. L'équipe de W.J. Rutter [2] vient de cloner l'ADN complémentaire du récepteur de l'IGF-II ; sa structure indique qu'il est probablement identique au CIM6P-R. Certaines des actions d'IGF-II sont certainement liées à son interaction

avec les récepteurs de l'insuline et d'IGF-I, deux molécules dotées d'une activité de tyrosine kinase. D'autres sont probablement dues à la reconnaissance de son récepteur spécifique qui ne semble pas être une protéine kinase. Les mécanismes de la « transduction » du signal lorsque le récepteur IGF-II/CIM6P est reconnu par IGF-II aussi bien que les relations entre l'action du facteur de croissance et l'internalisation des enzymes lysosomales sont autant de points qui demeurent sans explication à ce jour.

[1. Crine P., et al. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 453-60.]

[2. Morgan DO, et al. *Nature* 1987 ; 329 : 301-7.]

■■■ L'oncogène *int-1* et le gène du développement *wingless*... sont à 54 % identiques ! *int-1* est un oncogène découvert chez la souris ; il est activé par l'insertion dans le génome cellulaire du virus tumorigène de la tumeur mammaire MMTV (*mouse mammary tumor virus*) et pourrait intervenir dans le développement tumoral ; *int-1* a le potentiel de coder pour une glycoprotéine qui possède à son extrémité N-terminale un *peptide-signal*, ce qui suggère qu'elle est sécrétée. Le transfert de l'ADN *int-1* dans des cellules mammaires épithéliales en culture provoque des modifications morphologiques évoquant leur transformation. Chez la souris normale, ce gène *int-1* est exprimé, au cours de l'embryogenèse, dans les tissus nerveux et dans les cellules gamétogènes mâles. Le gène *wingless* est, quant à lui... comme son nom l'indique, impliqué dans le développement normal de l'aile chez la drosophile et il semble coder, comme *int-1*, pour une substance diffusible. Les données récentes permettant de comparer les structures de ces deux gènes suggèrent qu'ils sont « homologues », c'est-à-dire que *wingless* est l'équivalent de *int-1* chez la drosophile. Leurs fonctions, cependant, semblent clairement différentes, ce qui rappelle les exemples déjà bien connus de l'oncogène *c-ras* et de son homologue RAS chez la levure qui, bien que leurs produits catalysent probablement la même réaction biochimique, interviennent dans des phénomènes différents (*m/s* n° 4, vol. 1, p. 218). Il n'est pas étonnant, en fait, que des événements biochimiques élémentaires similaires soient intégrés à des processus différents selon les espèces. Cette « différence » entre les oncogènes (tel *int-1*) et les gènes de développement (tel *wingless*) concerne plus, d'ailleurs, la population cellulaire dont ils contrôlent une des étapes de la prolifération

et de la différenciation (*m/s* n° 9, vol. 3, p. 546) que la nature réelle de leur action moléculaire.

- [1. Bender W, Peifer M. *Cell* 1987 ; 50 : 519-20.]
2. Cabrera CV, et al. *Cell* 1987 ; 50 : 659-63.]
3. Rijsewijk F, et al. *Cell* 1987 ; 50 : 649-57.]

■■■ Pourquoi certaines maladies héréditaires sont-elles si fréquentes, alors que la sélection naturelle devrait plutôt éliminer les sujets atteints ? Dans le cas de la myopathie de Duchenne de Boulogne, seule la fréquence des nouvelles mutations (de l'ordre de 10^{-4} , ce qui est énorme) semble maintenir à un niveau élevé la prévalence de cette redoutable maladie. L'immensité du gène DMD (plus de 2×10^6 paires de bases) qui crée une cible gigantesque pour les événements mutationnels est probablement la cause de ce phénomène. Dans de nombreux autres cas, le maintien d'une tare aux effets défavorables chez les homozygotes vient d'un avantage sélectif conféré aux hétérozygotes : avantage contre le paludisme dans le cas de nombreuses hémoglobinopathies et du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire, contre la tuberculose pour les Juifs Ashkénazes hétérozygotes, pour la maladie de Tay Sachs ou pour d'autres sphingolipidoses. Parfois enfin, une maladie atteignant les individus à un certain âge de la vie pourrait au contraire les protéger à une autre période, ou dans d'autres circonstances. C'est ainsi que la mortalité des fœtus porteurs des gènes de susceptibilité au diabète insulino-dépendant serait inférieure à celle des fœtus « normaux ». L'hyper-sécrétion acide de l'estomac, favorisant la survenue d'ulcères gastriques, protégerait également contre la tuberculose les populations de l'ère industrielle et urbaine. L'hémo-

chromatose idiopathique, délétère chez les hommes, est plutôt favorable chez les femmes qu'elle protégerait contre les anémies du post-partum, ou la « chlorose » de la jeune fille. Quant au diabète non insulino-dépendant, manifestation défavorable dans les conditions nutritionnelles des sociétés développées, il pourrait au contraire avoir amélioré la résistance à la carence alimentaire des individus en des temps plus reculés de l'histoire.

[Rotter JI, Diamond JM. *Nature* 1987 ; 329 : 289-90.]

■■■ La cassure chromosomique à l'origine du chromosome Philadelphie est localisée dans un gigantesque premier intron du gène *c-abl*. On savait depuis 1985 (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390) que la leucémie myéloïde chronique était associée à une recombinaison entre le gène *bcr* du chromosome 22 et l'oncogène *c-abl* du chromosome 9, recombinaison dont la traduction cytogénétique est le chromosome Philadelphie. La cassure se fait en une zone extrêmement précise du gène *bcr*, mais sa localisation est plus variable au niveau du gène *c-abl*. Le message et la protéine produits par le gène hybride *bcr/c-abl* ainsi constitué sont cependant identiques d'un malade à l'autre. La raison en est simple : quoique de localisation variable, le point de cassure du gène *c-abl* est toujours situé dans un immense premier intron de plus de 200 kilopaires de bases, si bien que la structure exonique du gène hybride *bcr/c-abl* est toujours la même. Par ailleurs, pour compliquer encore la structure de ce gène, il possède plusieurs promoteurs contrôlant le début de la transcription au niveau de premiers exons optionnels qui sont ensuite épissés à des exons communs.

[Bernards A, et al. *Mol Cell Biol* 1987 ; 7 : 3231-6.]

■■■ Certaines cellules tumorales lymphocytaires B synthétisent plusieurs isotypes d'immunoglobuline. Normalement, durant la différenciation lymphocytaire B, les IgM sont les premières molécules synthétisées, suivies des IgG et des IgA. Le mécanisme de cette expression successive de plusieurs isotypes correspondant au même idiotype (c'est-à-dire à la même région VDJ réarrangée) implique la délétion successive des segments d'ADN situés en 5' du segment codant pour la partie constante (C μ , C γ_1 , C γ_2 , C α_1 , C α_2 ...) synthétisée. Cette délétion est probablement due à des *crossing-overs* inégaux survenant entre des zones homologues, dites « zones du switch » situées en 5' de chaque segment de partie constante. Il existe, au cours du développement et au niveau de lymphocytes B tumoraux, des cellules synthétisant deux isotypes. Dans le cas de proliférations lymphocytaires B, on a pu montrer que cette spécificité pouvait ne pas s'accompagner de délétion de segments codant pour les régions constantes. Le mécanisme en cause est alors très probablement une réaction d'excision-épissage différentiel d'un transcrite primaire comportant la totalité des exons codant pour les parties constantes. [Kinashi T, *et al. Genes Dev* 1987 ; 1 : 465-70.]

■■■ L'invasine, protéine de virulence, a été isolée et son gène cloné à partir de la bactérie *Yersinia pseudotuberculosis*. La protéine de 103 000 daltons possède 957 acides aminés. Elle est responsable de la fixation du micro-organisme sur les cellules de l'hôte et de sa pénétration à l'intérieur de ces cellules. Un plasmide contenant le locus *inv* est capable de transformer une souche inoffensive comme *E. coli* K 12 en une souche susceptible d'envahir des cellules animales en culture. Des mutants rendus défi-

ciants en invasine sont incapables, et de pénétrer à l'intérieur des cellules, et de se lier à leur surface. La présence d'invasine, localisée à la surface des bactéries, pourrait suffire à créer la différence entre la flore intestinale inoffensive et les bactéries qui envahissent les cellules intestinales. Ce mécanisme qui semble très important n'est cependant probablement pas général : notamment les modalités des interactions de *Shigella* et *Salmonella* avec la cellule hôte apparaissent plus complexes. [Isberg RR, *et al. Cell* 1987 ; 50 : 769-78.]

■■■ In vitro, la protéine d'enveloppe du virus HIV (virus du SIDA) semble bien être cytotoxique (*m/s n° 2, vol. 3, p. 109*). Se fixant à son récepteur membranaire CD4 des monocytes (*m/s n° 3, vol. 3, p. 180*), cette glycoprotéine gp 120 stimule la phospholipase A₂ et donc la cascade intracellulaire qui aboutit à la production, notamment, de leucotriènes et de prostaglandines. La prostaglandine E₂ (PGE₂) a un effet inhibiteur connu sur la réponse immune, si bien que la stimulation directe des monocytes par la gp 120 virale pourrait intervenir dans le déficit immunitaire des malades. A certaines doses, la gp 120 est d'une extrême toxicité pour des neurones en culture, cet effet semblant ici indépendant de la présence du récepteur CD4 [1]. Une possible explication de cette cytotoxicité est qu'il y aurait compétition entre la gp 120 et la neuroleukine, à la fois facteur de croissance actif sur certaines populations neuronales et lymphokine (*m/s n° 2, vol. 3, p. 117*). Rappelons qu'il existe une certaine homologie entre ces deux molécules qui pourraient ainsi entrer en compétition pour la fixation à un même récepteur [2]. Tous ces résultats obtenus in vitro ne prouvent évidemment pas que de tels

phénomènes se produisent in vivo ; ils ne condamnent pas, ainsi, l'approche vaccinale à l'aide de cette molécule gp 120 ou de virus recombinants codant pour elle. Des essais préliminaires de telles préparations vaccinales chez le singe n'ont montré aucun effet toxique à la suite de l'injection de gp 120 ou de l'infection par un virus vaccinal recombiné. Il n'en reste pas moins que, dans l'incertitude où nous demeurons quant aux mécanismes précis des troubles neurologiques et immunitaires du SIDA, les essais préliminaires chez l'homme des préparations vaccinales basées sur cette gp 120 devront être menés avec la plus grande prudence. [1. Barnes DM. *Science* 1987 ; 237 : 971-3.] [2. Lee RM. *Science* 1987 ; 237 : 1047-51.]

■■■ Il existe une homologie importante entre un oncogène (*Jun*) et un facteur transcriptionnel de levure (GCN4)... qui reconnaissent tous deux une séquence d'ADN proche de celle du site de liaison de la protéine AP-1. L'oncogène *Jun*, identifié dans un virus aviaire provoquant un fibrosarcome du poulet, possède une région à 60 % similaire à la région de liaison à l'ADN du facteur de la levure GCN4 qui intervient dans le contrôle transcriptionnel de gènes de la biosynthèse des acides aminés. Fonctionnellement, cette région de *Jun* peut, dans une protéine hybride, remplacer le domaine de GCN4 qui se fixe à son motif d'ADN [1]. Or, ce motif d'ADN est très voisin des éléments de reconnaissance de la protéine nucléaire AP-1 et de la protéine (peut-être la même ?) intervenant dans la stimulation transcriptionnelle par l'AMPc (*m/s n° 9, vol. 3*). La protéine AP-1 est probablement activée par les agents stimulant la prolifération cellu-

laire, notamment les activateurs de la protéine kinase C tels les esters de phorbol [2]. Les résultats de K. Struhl [1] montrent donc un nouvel exemple d'un oncogène homologue d'un facteur de levure (comme cela est bien connu pour les oncogènes *c-ras* et les gènes RAS) et établissent formellement que certains oncogènes peuvent dériver de facteurs transcriptionnels. Le rôle probable d'AP-1 dans la réponse transcriptionnelle à la stimulation de la division cellulaire illustre bien ce que peut être ce mécanisme « transformant ».

[1. Struhl K. *Cell* 1987 ; 50 : 841-6.]

[2. Angel P, *et al. Cell* 1987 ; 49 : 729-39.]

■■■ **Épissage alternatif et différenciation sexuelle.** Chez la drosophile, la différenciation sexuelle est contrôlée par plusieurs gènes servant d'intermédiaires entre le signal initial (2 chromosomes X chez la femelle, 1 chez le mâle) et ses conséquences phénotypiques. Les deux premiers de ces gènes sont dénommés *Sxl* (*sex-lethal*) et *tra* (*transformer*). Il existe deux transcrits *tra* ; l'un a le potentiel de coder pour une protéine de 22 kDa alors que le second n'est pas traductible. Ces deux ARN dérivent d'un précurseur commun dont un intron de 248 bases est excisé chez la femelle, donnant le messager traductible, alors que seules les 73 premières de ces bases sont excisées de l'ARN non traductible qui est présent chez le mâle aussi bien que chez la femelle. Il est probable que le gène *Sxl* contrôle le type d'excision-épissage du transcrit primaire du gène *tra*, donnant soit l'espèce spécifique du sexe femelle, soit l'espèce non spécifique du sexe. Le messager traduc-

tible *tra* s'accumule chez les femelles contrôlerait, par son produit, le fonctionnement des gènes impliqués ultérieurement dans la différenciation sexuelle.

[Boggs RT, *et al. Cell* 1987 ; 50 : 739-47.]

■■■ **Les apolipoprotéines B 100 (hépatique) et B 48 (intestinale) dérivent d'un même gène, via une modification co- ou post-transcriptionnelle de l'ARN messager.** L'apolipoprotéine B 100 (apo B 100) intervient dans la constitution des VLDL (*very low density lipoprotein*) et l'apolipoprotéine B 48 dans celle des chylomicrons. Il n'existe qu'un seul gène codant pour ces deux protéines qui ne diffèrent que par leur taille du côté carboxy-terminal. Le nucléotide 2152 du gène (évidemment identique dans le foie et l'intestin) et du messager hépatique est C, participant à la constitution du codon CAA de l'acide glutamique. Dans le messager intestinal, en revanche, ce codon est UAA... c'est-à-dire un codon « stop », commandant l'arrêt de la traduction du messager, ce qui explique que la protéine intestinale soit plus courte que la protéine hépatique. Ce remplacement C → U observé dans l'ARN intestinal peut être co- ou post-transcriptionnel ; son mécanisme est parfaitement inconnu. Un seul exemple proche est connu, chez le trypanosome (*m/s n° 10, vol. 2, p. 589*) ; il s'agit de la modification d'un messager par addition de nucléotides absents de la séquence du gène. Après l'utilisation de promoteurs optionnels et l'épissage alternatif des transcrits, voici donc un nouveau mécanisme engendrant une hétérogénéité des messages dérivant d'un même gène. [Powell LM, *et al. Cell* 1987 ; 50 : 831-40.]

Acar J.F. Résistance des bactéries, problème mondial. 3 (n° 2) : 66-ed.

Ailhaud G. Multiplication et différenciation des cellules adipeuses. 3 (n° 7) : 380-as.

Andersen A.C. Localisation immunohisto-chimique de trois neuropeptides (NPY, ANF, MCH) dans le complexe neuro-intermédiaire de l'hypophyse de grenouille. 3 (n° 5) : 293-no.

Arnason B. voir Oger J.

Auffray C. voir Fischer A.

Beaudouin J.-L. Réflexions juridiques et éthiques sur le consentement au traitement médical. 3 (n° 1) : 8-as.

Beaumont C. voir de Verneuil H.

Béliveau R. Vésicules membranaires purifiées : un outil d'étude de la réabsorption rénale. 3 (n° 10) : 589-as.

Bennoun M. voir Cavard C.

Benveniste J. Asthme, hyper-réactivité bronchique et inflammation. 3 (n° 9) : 506-ed.

Berthier R. voir Marguerie G.

Bertrand R. voir Jolivet J.

Boulanger Y. Étude des électrolytes intracellulaires par résonance magnétique nucléaire. 3 (n° 5) : 288-as.

Boushira M. voir de Repentigny L.

Boyer-Neumann C. Les maladies thromboemboliques constitutionnelles. 3 (n° 4) : 216-as.

Braquet P. Un antagoniste spécifique du PAF-acéther : utilisation du BN 52 021 dans l'hypersensibilité pulmonaire. 3 (n° 9) : 515-as.

Brassine C. voir Sculier J.-P.

Briand P. voir Cavard C.

Burnier M. Ischémie cellulaire et insuffisance rénale aiguë. 3 (n° 5) : 263-as.

Cantin M. voir Andersen A.C.

Cardinal R. Cartographie de l'activation cardiaque et troubles du rythme. 3 (n° 6) : 352-as.

Cavard C. Correction d'un déficit enzymatique murin par transfert de gène. 3 (n° 1) : 38-no.

Ceballos I. Voir Sinet P.-M.

Chaouat G. Immunité et grossesse. 3 (n° 10) : 599-as.

Chasse J.-F. voir Cavard C.

Claret M. voir Mauger J.-M.

Clostre F. voir Braquet P.

Cocito C. Microbiologie de la lèpre. 3 (n° 8) : 461-as.

Coene M. voir Cocito C.

Coune A. voir Sculier J.-P.

Courvalin P. voir Trieu-Cuot P.

Crine P. Un code postal pour les enzymes lysosomales. 3 (n° 8) : 453-as.

Daëron M. Régulation de la synthèse des IgE : circuits, cascades et réseau isotypiques. 3 (n° 9) : 530-as.

Danger J.-M. voir Andersen A.C.

Darcourt G. voir Souètra E.

Daval J.-L. Importance physiologique de l'adénosine dans le système nerveux central. 3 (n° 3) : 138-as.