

■■■■ **Les maladies psychiatriques peuvent-elles avoir une cause virale ?**

Dans un très récent article de *Journal of Virology*, Juan Carlos de la Torre *et al.* (La Jolla, CA, USA et Hambourg, Allemagne) indiquent qu'ils ont détecté des anticorps contre le virus de la maladie de Borna chez 40 parmi 416 personnes atteintes de schizophrénie, de dépression majeure, de psychose maniaco-dépressive et d'autres désordres neuropsychiatriques. En revanche, de tels anticorps ne sont observés que chez 3 parmi 203 personnes normales. De plus, l'ARN viral est observé par PCR dans les lymphocytes de 13 des 26 malades atteints de désordres psychiatriques testés et chez aucun témoin. Sur 9 des 13 malades chez lesquels a été détecté l'ARN viral, les anticorps étaient absents, montrant que leur détection est beaucoup moins sensible que celle de l'ARN. Naturellement, ces résultats sont encore préliminaires et méritent d'être confirmés. Cependant, leur intérêt est renforcé par ce que l'on sait du virus de la maladie de Borna : ce petit virus à ARN simple brin, initialement découvert chez des chevaux, peut infecter aisément des neurones sans les tuer ; chez l'animal, il semble causer une hyperactivité et de légers désordres de l'apprentissage.

[1. Grigera PR, *et al.* *J Virol* 1996 ; 70 : 8492-501.]

■■■■ **Rôle de l'activateur tissulaire du plasminogène dans la mort neuronale.**

Les souris déficientes en activateur tissulaire du plasminogène (*tPA*<sup>-/-</sup>), produites par recombinaison homologue, sont résistantes à la destruction neuronale observée après injection de produits excitateurs dans l'hippocampe. Le mécanisme d'action de ces analogues du glutamate et leur excitotoxicité ont été présentés plusieurs fois dans *médecine/sciences* (*m/s* n° 11,

*vol. 10, p. 1177*) [1]. Une équipe de New York (USA) a démontré que cet effet du tPA n'était pas dû à son rôle au cours du développement, mais bien à son action de cofacteur de l'excito-toxicité [1]. Il est probable que celle-ci peut entraîner la mort neuronale en activant l'attaque protéolytique de la membrane des neurones excités. Chez les souris *tPA*<sup>-/-</sup>, l'injection de kaïnate dans l'hippocampe n'entraîne pas de mort neuronale significative. En revanche, la co-injection de kaïnate et de tPA aboutit à des dommages cellulaires considérables. A l'inverse, chez des souris normales, le kaïnate seul entraîne une mort neuronale importante qui peut être bloquée par co-injection d'un inhibiteur du tPA, l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Ces résultats pourraient avoir de l'importance dans deux domaines thérapeutiques. Premièrement, on peut penser que des inhibiteurs du tPA pourraient limiter les dégâts cellulaires des situations pathologiques dus à un mécanisme d'excito-toxicité. Deuxièmement, on peut s'inquiéter de ce que le tPA, dont il a récemment été montré qu'il pourrait améliorer le pronostic des attaques cérébrales d'origine vasculaire [3], s'avère aussi être un cofacteur des dégâts du tissu nerveux dans un autre contexte pathologique. A tout le moins, cette donnée requiert de vérifier que le tPA ne peut être toxique en cas d'anoxie cérébrale.

[1. Dusart I, *et al.* *Med Sci* 1991 ; 7 : 790-8.]

[2. Tsirka SE, *et al.* *Nature* 1996 ; 384 : 123-4.]

[3. Hacke W, *et al.* *J Am Med Ass* 1995 ; 274 : 1017-25.]

■■■ **Un nouveau neuropeptide chez l'homme ou un nouveau statut pour le peptide intestinal en feuille de trèfle.**

Le peptide intestinal humain en feuille de trèfle, hITF (*human intestinal trefoil factor*) fait peu

neuve : initialement détecté dans l'intestin et considéré avant tout comme un « panseur » essentiel de l'épithélium intestinal (*m/s* n° 6-7, *vol. 12, p. 846*), son statut, chez l'homme en particulier, est aujourd'hui revisité avec la découverte du peptide dans le système hypothalamo-hypophysaire, un haut lieu de synthèse de neuromodulateurs et d'hormones [1]. Tout d'abord révélée par RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*), la présence de transcrits hITF dans l'hypothalamus et l'hypophyse humains a été confirmée par l'identification et la localisation de l'ARNm et du peptide dans les cellules magnocellulaires des noyaux hypothalamiques périventriculaires et paraventriculaires, le peptide étant présent plus spécifiquement dans les corps cellulaires et certains dendrites. Au niveau de l'hypophyse, le peptide hITF a été détecté par immuno-marquage à la fois dans des structures axonales de la neurohypophyse et dans des cellules endocrines de l'adénohypophyse, où il est généralement colocalisé avec l'hormone de croissance. Révélé par *western blot*, le peptide semble cependant plus abondant dans la neurohypophyse que dans l'adénohypophyse ou même l'hypothalamus. Si l'ensemble de ces observations laissent présager pour le « nouveau » neuropeptide hITF une fonction biologique au niveau du système nerveux central, aujourd'hui celle-ci reste particulièrement énigmatique. Cela est d'autant plus vrai que les souris *ITF*<sup>-/-</sup>, dont le gène *ITF* a été récemment invalidé, semblent *a priori* se développer et vivre « normalement » ; seule la capacité de reconstitution de l'épithélium digestif (après agression) est très perturbée [2] (*m/s* n° 12, *vol. 12, p. 1457*). Faudra-t-il dorénavant les examiner d'un nouvel œil ?

[1. Probst JC, *et al.* *FASEB J* 1996 ; 10 : 1518-23.]

[2. Mashino H, *et al.* *Science* 1996 ; 274 : 262-5.]

■■■■ **Le produit du gène DCC est un récepteur de la nétrine indispensable au guidage des axones et à la mobilité cellulaire.** Le gène *DCC* a initialement été caractérisé à partir de l'étude de cancers coliques dans lesquels il est souvent délété (*deleted in colorectal cancer*) [1]. En fait, le rôle de *DCC* dans le cancer colique est loin d'être établi. La protéine *DCC* est avant tout détectée au niveau des axones en développement, notamment au niveau des cônes de croissance [2]. La pousse des axones vers leurs tissus cibles semble impliquer un phénomène d'attraction et de répulsion chimiques sous l'effet de substances diffusant à partir des tissus cibles et des tissus traversés par les axones (*m/s n° 4, vol. 8, p. 390*). Ainsi, les nétrines sont des protéines sécrétées ressemblant aux laminines et qui peuvent

fonctionner comme chimio-attractant ou chimio-répulsif. Trois articles récents parus dans la revue *Cell* montrent que la protéine *DCC* et ses homologues, fonctionnent comme le récepteur ou l'un des éléments du récepteur des nétrines. Cette fonction est compatible avec la structure de la protéine *DCC*, une molécule transmembranaire comportant quatre domaines de type immuno-globuline. Chez le rat, la protéine *DCC* située à la membrane des axones en croissance peut fixer la nétrine-1 et la croissance axonale est bloquée par des anticorps dirigés contre *DCC* [3]. Chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, la protéine *UNC-40* est l'équivalent de *DCC* et intervient dans la mobilité cellulaire en direction d'une cible [4]. Enfin, la protéine *Frazzled*, homologue de *DCC* chez la drosophile, est égale-

ment indispensable au guidage axonal; des mutations dans le gène *frazzled* aboutissent à un phénotype équivalent à celui de mutations dans les gènes codant pour la nétrine [5]. Ces résultats illustrent encore, s'il en était besoin, l'extraordinaire conservation des systèmes intervenant dans le développement, même celui du système nerveux qui a pourtant tant évolué au cours de l'évolution.

[1. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]  
 [2. Labouesse M. *Med Sci* 1994; 10: 337-41.]  
 [3. Keino-Masu K, et al. *Cell* 1996; 87: 175-85.]  
 [4. Chan S SY, et al. *Cell* 1996; 87: 187-95.]  
 [5. Kolodziej PA, et al. *Cell* 1996; 87: 197-204.]



## CNRS Formation

au service de l'Entreprise

du 26 au 30 mai 1997  
à MARSEILLE (13) **Applications métaboliques et pharmacologiques de la RMN**

du 2 au 6 juin 1997 à ORSAY (91) **La PCR : quelques applications**

du 16 au 21 juin 1997  
à MARSEILLE (13) **Connaissance et protection de l'animal de laboratoire. Approche technique niveau II**

du 15 au 19 septembre 1997  
à GIF SUR YVETTE (91) **Bases et pratique des méthodes chromatographiques**

du 15 au 20 septembre 1997  
à MARSEILLE (13) **Connaissance et protection de l'animal de laboratoire : entretien et soins. Niveau III**

Catalogue, renseignements et inscriptions :

CNRS Formation  
1 place Aristide Briand - 92195 MEUDON Cedex - FRANCE  
Téléphone : 01 45 07 56 72 - Télécopie : 01 45 07 56 84  
Internet : <http://cnrsformation.cnrs-bellevue.fr/>