

L'anti-oncogène p53, un facteur de transcription lié au cycle cellulaire

Beaucoup de travaux sont consacrés de par le monde à la protéine p53, produit d'un anti-oncogène qui peut acquérir des propriétés transformantes en cas de modification structurale [1]. C'est qu'il est assez vite apparu que p53 et son gène étaient altérés dans de très nombreux cancers humains, du colon, du poumon, du sein, du cerveau, des os, etc. Plusieurs publications parues en cet été 1990 précisent les fonctions et les mécanismes d'action de p53.

On avait déjà montré que la transfection de cellules transformées par des oncogènes types E1A et *ras* à l'aide de vecteurs commandant l'expression de p53 avait un effet suppresseur de tumorigénicité (*m/s* n° 8, vol. 5, p. 598). Ces résultats viennent maintenant d'être étendus à des lignées cellulaires dérivées de cancers coliques humains dont l'un des allèles du gène p53 synthétisait une forme mutée de cette protéine, l'autre allèle étant perdu [2]. L'équipe de B. Vogelstein (Baltimore, MD, USA) vient en effet de montrer que l'introduction du gène p53 non muté dans ces cellules en diminuait considérablement le potentiel prolifératif ; certains clones échappaient cependant à cette action anti-oncogénique : à leur niveau, le gène transféré avait subi une mutation en inactivant probablement l'action biologique. En revanche, l'introduction d'un gène p53 dans des cellules non tumorales possédant des gènes p53 non modifiés n'en altère pas le cycle mitotique.

Deux autres communications récemment publiées étudient l'éventuelle activité d'activateur transcriptionnel de p53. On savait déjà ([1] et *m/s* n° 8, vol. 5, p. 598) que p53 peut former des complexes avec les produits des oncogènes viraux grand T de SV40 et E1B d'adénovirus et que ces

complexes sont rompus lorsque p53 est mutée. Plus récemment, c'est une interaction entre p53 « sauvage » et la protéine transformante E6 des papillomavirus cancérigènes humains de type 16 et 18 qui vient d'être démontrée (31). Les molécules mutées, « oncogéniques » de p53 ont en revanche acquis la propriété de se fixer à hsp70, une protéine du choc thermique.

Une première hypothèse concernant le mode d'action de p53 était donc

qu'elle agissait comme, probablement, le produit du gène Rb, c'est-à-dire en inactivant... et ou en étant inactivée par des produits d'oncogènes. La protéine p53 est une nucléoprotéine dont une fraction semble associée à la matrice nucléaire (c'est-à-dire au « squelette » du noyau, composé de molécules insolubles) ou à la chromatine, si bien que la question pouvait légitimement se poser de savoir si elle était aussi un facteur transcriptionnel. En faveur de cette

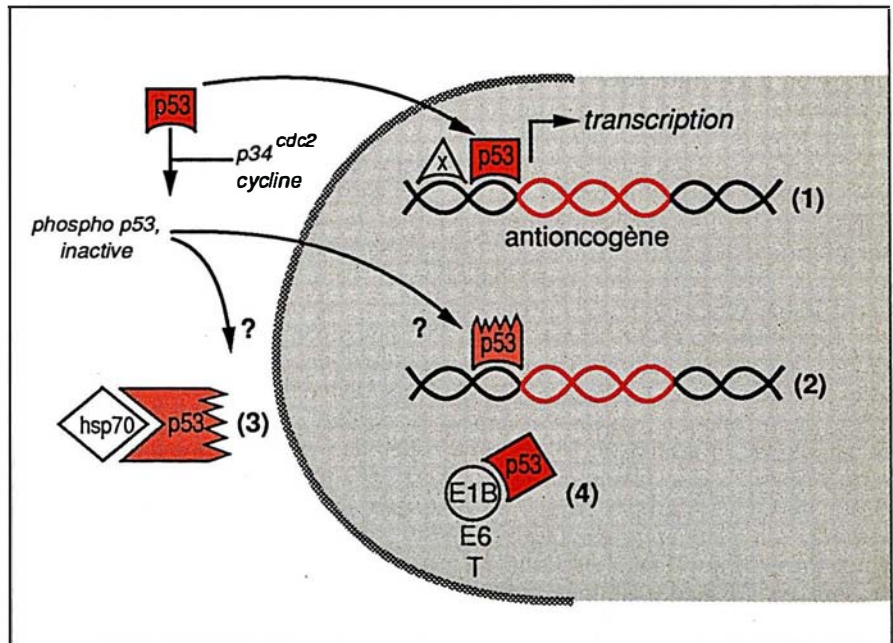


Figure 1. **Modèles possibles de l'action de p53.** Dans le cytoplasme, p53 s'associe à la kinase p34^{cdc-2}/cycline et est phosphorylée lorsque le cycle cellulaire est actif. p53 phosphorylée, qu'elle soit cytoplasmique ou nucléaire, pourrait être inactive (2). p53 déphosphorylée serait transloquée dans le noyau où elle activerait, en coopération avec une protéine cellulaire X, la transcription d'anti-oncogènes (1). Des mutations de p53 pourraient, comme en (2), en bloquer le potentiel d'activation transcriptionnelle. Elles entraînent aussi la séquestration des molécules de p53 dans le cytoplasme, complexées à la protéine du choc thermique hsp70 (3). Des oncogènes viraux tels E1B d'adénovirus, E6 de papillomavirus ou T de SV40, peuvent se complexer à la forme sauvage de p53, empêchant peut-être la formation du complexe activateur avec le facteur X (4).

hypothèse, plusieurs observations avaient déjà été faites : p53, une protéine multiphosphorylée, se fixe à l'ADN double brin, sans qu'une séquence cible spécifique ait pu encore être identifiée, et peut transactiver le promoteur d'un LTR viral [4]. S. Fields et S.K. Jang (Stony Brook, NY, USA) viennent de montrer que les 73 acides aminés aminotermiaux de p53 avaient la propriété d'activer très fortement la transcription [4]. Leur expérience a consisté à construire par génie génétique des protéines hybrides contenant la région de liaison à l'ADN de la protéine de levure GAL-4 et la région aminotermiale de p53. L'expression de cette protéine hybride active très fortement en *trans* un promoteur contenant un site de fixation pour GAL-4, aussi fortement que la protéine transactivatrice VP16 du virus herpès, connue pour son efficacité. Un résultat de même type a été obtenu par L. Raycroft *et al.* (Houston, TX, USA) qui, de plus, ont démontré que des mutations oncogéniques de p53 en supprimant le potentiel de transactivateur transcriptionnel [5]. Ces auteurs ont utilisé une protéine hybride entre GAL-4 et les 343 acides aminés N terminaux de p53. Lorsque la séquence p53 porte des mutations capables de lui conférer des propriétés transformantes (un changement Ala → Val à la position 135 et Val-Pro → Pro-Ser-Leu-Ala à la position 215), la protéine hybride devient incapable de transactiver le promoteur test [5]. Les résultats de ces deux dernières équipes sont, à y regarder de plus près, un peu contradictoires. Pour Fields et Jang [4], ce sont les 73 acides aminés aminotermiaux qui sont trans-activateurs, et ils ne devraient pas être touchés par des mutations aux positions 135 et 215. En fait, il est possible que la conformation du fragment de 343 résidus utilisé par Raycroft *et al.* [5] module l'accessibilité de la région aminotermiale, et donc son potentiel activateur. Les mutations supprimant l'activité biologique de p53 pourraient ainsi aboutir à un masquage des 73 acides aminés activateurs.

Quoiqu'il en soit, les deux équipes convergent pour suggérer que, physiologiquement, p53 doit être un activateur transcriptionnel, soit qu'elle se lie à des protéines elles-mêmes spécifiques de séquences particulières d'ADN, comme le font la protéine VP16 du virus herpès qui interagit avec le facteur *oct 1* fixé sur la séquence ADN « octamère », ou le produit de l'oncogène adénoviral E1A, qui pourrait former un complexe avec un facteur cellulaire encore non identifié [6]. Puisque cet activateur transcriptionnel que semble être p53 a normalement un effet anti-oncogénique, on peut supposer qu'il active la transcription d'anti-oncogènes agissant en aval, par exemple au niveau de différentes étapes membranaires et (ou) cytoplasmiques du contrôle de la prolifération. Si cette hypothèse est correcte, reste à intégrer la signification des complexes entre p53 et des oncogènes nucléaires, T, E6 et E1B.

Ces molécules sont des produits viraux, normalement absents de la cellule, si bien qu'on ne peut leur faire jouer un rôle dans la répression « physiologique » de la prolifération cellulaire. Il est en revanche possible que le complexe actif implique physiologiquement p53 et des équivalents cellulaires de ces oncogènes viraux ; selon ce modèle, E1B, E6 et T pourraient en partie être oncogéniques car ils prendraient la place dans le complexe avec p53 de co-activateurs physiologiques. Il y aurait donc deux voies au moins impliquant p53 et conduisant à la transformation (*figure 1*) : en cas d'infection par certains virus oncogènes, les produits viraux se complexeraient électivement à p53, déplaçant ses co-activateurs physiologiques et supprimant ainsi l'activation transcriptionnelle d'autres anti-oncogènes. En cas de mutation de p53, celle-ci perdrait sa propriété de se fixer à ses co-activateurs (ce que refléterait la perte de l'affinité pour E1B, E6 et T), et, de plus, serait séquestrée dans le cytoplasme sous forme d'un complexe avec une protéine de choc thermique.

Une dernière remarque concernant les modèles discutés ci-dessus est que l'association entre un activateur

transcriptionnel et une action anti-oncogénique ressemble à une contre partie de ce que nous avons présenté ici, il y a plusieurs années, concernant l'autre oncogène adénoviral, E1A : ce dernier peut être un activateur ou un inhibiteur de la transcription ; son potentiel oncogénique semble lié à ses propriétés inhibitrices plus qu'activatrices (*m/s n° 6, vol. 2, p. 410 et [7]*). E1A pourrait-il être capable d'inactiver l'expression des anti-oncogènes activés par p53 ? Dans ce cas, E1B pouvant contribuer à inactiver p53, nous nous trouverions devant un remarquable exemple de coopération entre les deux oncogènes d'un même virus.

Comme nous l'avons rappelé au début de cette nouvelle, p53 est une phosphoprotéine et sa fonction pourrait ainsi être modulée par phosphorylation/déphosphorylation. C'est dire l'intérêt de plusieurs articles qui ont démontré ces derniers mois que p53 était un substrat de la protéine kinase p34^{cdc-2} et formait un complexe avec elle [9, 10]. La protéine p34^{cdc-2}, associée à une cycline (cycline A de 60 kDa ou cycline B de 45 kDa), à une activité de kinase sur les résidus sérine et thréonine et est active en phase G1, avant la synthèse d'ADN, et au moment de la mitose (phase M) [11, 12]. Ce complexe p34^{cdc-2}/cyclines semble jouer un rôle central dans le contrôle de la division cellulaire, pouvant phosphoryler vraisemblablement aussi bien des oncogènes (c-Abl, p60^{src}) que des anti-oncogènes (p105^{Rb}). La protéine p53, peu abondante et déphosphorylée immédiatement après la mitose, s'accumule à partir de la phase G1 et devient phosphorylée sur la sérine 315 ; à ce moment, le complexe p34^{cdc-2}/cyclines B est activé, et est un bon candidat pour être responsable de cette phosphorylation de p53 [13]. En phase M, p53 devient encore plus phosphorylée, peut être sous l'effet d'un complexe entre p34^{cdc-2} et une cycline de 60 kDa qui semble identique à la cycline A [14]. A ce stade, on ne peut déterminer quel est le rôle de la phosphorylation de p53. L'hypothèse selon laquelle ce phénomène inactive le pouvoir inhibiteur de p53 sur la

division cellulaire, voire l'amène à contribuer au contrôle positif de la mitose, est néanmoins très attrayante ; cela rappellerait la probable inactivation de p105^{Rb} par phosphorylation, peut-être également sous l'effet de p34^{cdc-2}. S'il est vrai que le potentiel d'activateur transcriptionnel des 73 résidus aminoterminaux de p53 est modulé par la conformation protéique, comme semble l'indiquer l'effet de mutations ponctuelles [5], on peut penser que la phosphorylation pourrait de même entraîner un changement conformationnel « masquant » la région activatrice de p53.

A.K.

1. Caron de Fromental C, Soussi P, May P. La protéine p53 : de la biologie moléculaire à la clinique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 352-8.
2. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willison JKV, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990 ; 249 : 912-5.
3. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990 ; 248 : 76-9.
4. Fields S, Jang SK. Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. *Science* 1990 ; 249 : 1046-9.
5. Raycroft L, Wu H, Lozano G. Transcriptional activation by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. *Science* 1990 ; 249 : 1049-51.
6. Lillie JW, Green M. Transcription activation by the adenovirus E1A protein. *Nature* 1989 ; 338 : 39-44.
7. Offringa R, Gebel S, Van Dam H, *et al.* A novel function of the transforming domain of E1A : repression of AP-1 activity. *Cell* 1990 ; 62 : 527-38.
8. Rochette-Egly C, Fromental C, Chambon P. General repression of enhancer activity by the adenovirus-2 E1A proteins. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 137-50.
9. Milner J, Cook A, Mason J. p53 is associated with p34^{cdc-2} in transformed cells. *Embo J* 1990 ; 9 : 2885-9.
10. Stürzbecher HW, Maimets T, Chumakov P, *et al.* p53 interacts with p34^{cdc-2} in mammalian cells : implication for cell cycle control and oncogenes. *Oncogene* 1990 ; 5 : 795-801.
11. Dorée M. Le complexe cdc2-cycline, un facteur universel pour l'entrée en mitose. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 8-9.
12. Le Peuch C. La régulation de la division cellulaire. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 10-7.
13. Bischoff JP, Friedman PN, Marshak DR, Prives C, Beach D. Human p53 is phosphorylated by p60^{cdc-2} and cyclin B-cdc-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4766-70.
14. Pines J, Hunter T. Human cyclin A is adenovirus E1A associated protein p60 and behaves differently from cyclin B. *Nature* 1990 ; 346 : 760-3.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Classons-nous les mots dans notre mémoire comme dans un dictionnaire ? Non, concluent deux neuropsychologues de Baltimore (États-Unis) [1] à partir de l'étude d'une patiente atteinte de négligence unilatérale droite à la suite d'un accident vasculaire cérébral essentiellement pariéto-striatal gauche. Dans un syndrome de négligence unilatérale, les patients, quoique capables d'explorer l'ensemble de leur environnement, tendent à privilégier l'espace controlatéral à la partie saine de leur cerveau. Ils dessineront ainsi spontanément une demi-horloge ou ne liront qu'une moitié des mots présentés. Cela n'a cependant rien à voir avec une simple atteinte des centres de réception des messages sensoriels mais correspond à des troubles très complexes de l'organisation de l'espace. Chez la malade étudiée, les

auteurs ont observé un classique défaut de la lecture de la partie droite des mots, « journal » devenant « journey », « planete » « plane », etc. Ils ont alors eu l'idée de modifier le sens d'écriture des mots en les écrivant en miroir ou verticalement, induisant ainsi une différenciation entre l'organisation spatiale du mot et son sens de lecture. Cela leur a permis d'observer que le déficit ne correspondait pas simplement à une désorganisation de l'espace, mais à une déficience plus complexe de la récupération du mot dans les stocks mémorisés. Face à « nommoc » (en lettres réfléchies non reproductibles ici), la malade a en effet lu non pas « ... mon » mais « comet », face à « lautibah » « habit » et non pas « ... tual ». De même, c'est la première partie des mots qui a été privilégiée lorsque ceux-ci étaient écrits

verticalement. La région négligée était donc toujours la partie droite du mot lu et non pas du mot écrit. Or, la mémoire intervient largement dans le processus de lecture, en nous permettant d'associer un mot mémorisé à l'ensemble de lettres observées. On n'épelle pas les mots pour les reproduire, on les compare aux stocks. Les auteurs suggèrent donc, à partir de ces observations, que les mots sont retrouvés dans la mémoire non pas comme dans un dictionnaire, mais à partir d'un point médian nous permettant d'associer deux hémis-mots. Ils présentent à l'appui de cette hypothèse une dernière observation faite chez la même malade à laquelle ils ont présenté successivement des paires de mots tels « contrast » et « contrastiveness » ou « harass » et « harassment »... avec le succès attendu, la patiente lisant « contrast »

→

ou « harass » lorsqu'elle pouvait négliger un héli-mot droit additionnel, et uniquement dans ce cas. L'hypothèse du classement des mots dans la mémoire à partir d'un point médian est donc fort attirante ; elle reste cependant très audacieuse, eu égard à notre pratique courante directement associée aux dictionnaires alphabétiques.

[1. Caramazza A, Hillis AE. *Nature* 1990 ; 346 : 267-9.]

■■■ Des cultures de cerveau humain adulte permettent d'étudier l'infection HIV des cellules microgliales. L'atteinte neurologique est une des manifestations majeures de l'infection HIV. Elle est caractérisée, sur le plan pathologique, par des altérations très diverses des structures cérébrales [1] dues tant à des infections opportunistes qu'à des conséquences directes de l'atteinte virale. Les principaux sites de réplication du virus sont connus, il s'agit des cellules microgliales, qui sont des cellules d'origine mésenchymateuse considérées comme des macrophages résidents du cerveau. L'évolution rapide des lésions nerveuses HIV rend difficile l'étude des mécanismes de l'infection dans le tissu *post-mortem* dans lequel les atteintes sont le plus souvent complexes. Une étude américaine du NIH de Bethesda [2] vient de mettre au point une technique de culture de tissu qui paraît fort utile pour répondre à ces questions. Des malades épileptiques adultes subsistent, dans des cas particulièrement graves, l'ablation à visée thérapeutique d'une région du cortex cérébral temporal. La mise en culture de ces tissus prélevés permet de suivre les populations cellulaires pendant plusieurs semaines, à l'exception des neurones eux-mêmes dont la survie n'est pas obtenue. L'infection de telles cultures par certaines souches du virus HIV-1 a permis, d'ores et déjà, de vérifier la réplication virale sélective dans les cellules microgliales. Au

contraire, les astrocytes ne semblent pas directement impliqués. On retrouve, dans ces cultures, les traits connus de l'atteinte microgliale, notamment la formation d'agrégats et la fusion cellulaire aboutissant à des cellules géantes polynucléées. Contrairement à ce qui semble se passer avec les macrophages, le virus a un effet létal rapide sur les cellules microgliales. En l'absence de modèles expérimentaux totalement satisfaisants, la mise au point de cette technique *in vitro* permettra sans doute d'avancer dans notre compréhension des mécanismes primaires de l'infection HIV et, éventuellement, de tester des traitements limitant son expansion dans le tissu cérébral.

[1. Gray F. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 145-51.]

[2. Watkins BA, Dorn HH, Kelly WB, et al. *Science* 1990 ; 249 : 549-52.]

■■■ Les canaux NMDA étendent leur rôle dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. L'action du glutamate au niveau de canaux couplés à des récepteurs de type NMDA semble particulièrement importante dans certains phénomènes d'apprentissage et de mémorisation impliquant l'hippocampe (*m/s* n° 10, vol. 5, 1989 : 781-2 ; n° 3, vol. 6, 1990 : 295-6). Une étude comportementale démontre aujourd'hui [1] que cela est aussi le cas dans une autre structure sous-corticale classiquement impliquée dans les phénomènes de mémorisation, l'amygdale. Cette structure complexe associe plusieurs noyaux dont la destruction provoque des troubles dans l'acquisition de certains réflexes conditionnés. Il est montré à présent que le blocage *in situ* des canaux NMDA, à l'aide d'antagonistes pharmacologiques spécifiques (AP5 et AP7), provoque un déficit comparable. Des rats, implantés de façon bilatérale dans l'amygdale à

l'aide de canules, ont été soumis à un conditionnement négatif par choc électrique associé à la présentation d'un *stimulus* lumineux. Une semaine après le conditionnement, le déclenchement d'une réaction à un bruit associé ou non à la présentation du *stimulus* lumineux conditionnant a permis de juger de l'effet de l'apprentissage, caractérisé par une réponse de peur exagérée. Lorsque les antagonistes NMDA ont été perfusés au cours de la session de conditionnement, aucune acquisition n'a été obtenue. Au contraire, la perfusion des mêmes substances hors de cette période est restée sans effet. Le glutamate joue donc, au travers de son action sur les récepteurs NMDA portés par des neurones amygdaliens, un rôle dans la mémorisation du réflexe conditionné et non dans son expression. On sait que la mise en jeu des canaux NMDA dans l'hippocampe, au cours de la potentiation à long terme, provoque des modifications structurales des relations synaptiques, signes de phénomènes de neuroplasticité. L'intervention des canaux NMDA dans l'amygdale impose donc encore un peu plus l'idée selon laquelle la mémorisation serait associée, en général, à de tels phénomènes de neuroplasticité.

[1. Miserendino MJD, et al. *Nature* 1990 ; 345 : 716-8.]

■■■ La marijuana, comme l'opium, possède des récepteurs spécifiques dans le cerveau. La mise en évidence des récepteurs opiacés, au début des années 70, et l'identification des « endomorphines », leurs ligands endogènes, avaient donné une grande impulsion aux recherches pharmacologiques sur les neuropeptides dont l'action pouvait être mimée par des substances psychotropes. Définir les conditions précises de l'activité de telles substances dans le cerveau, et classer notamment leurs sites de liaison, peut

éventuellement permettre de mettre au point des analogues ne présentant que les effets utiles du point de vue thérapeutique. A condition, bien sûr, que de tels sites de liaison existent, ce qui n'est pas le cas de toutes les substances psychotropes ; de nombreux anesthésiques à action centrale ont, par exemple, un effet dit non spécifique sur la polarité membranaire. On n'avait pas, jusqu'à présent, localisé précisément des récepteurs spécifiques pour la marijuana et son principe actif connu depuis longtemps, la delta-9-tétra-hydrocannabinol. La lipophilie de cette substance empêche l'application de techniques de liaison communes et le doute persistait donc quant à son mode d'action. Matsuda *et al.* [1] apportent aujourd'hui la confirmation de la présence de sites de liaison spécifiques. En recherchant, de façon systématique, de nouvelles protéines G associées à des récepteurs à l'aide de sondes oligonucléotidiques dérivées de la séquence du récepteur de la substance K, ces auteurs ont isolé une séquence (SKR6) qui correspond à une protéine de 473 acides aminés. Après transfection de cellules de mammifères et d'oocytes de xénope par la séquence clonée, de nombreux ligands potentiels ont été essayés, démontrant la liaison spécifique de substances cannabinoïdes. La liaison, stéréospécifique, provoque l'inhibition de l'activité adényl-cyclasique en fonction de la concentration. L'hybridation *in situ* dans le cerveau révèle une localisation très précise de cellules contenant de fortes concentrations de l'ARN messager correspondant, notamment dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex cérébral. Cette observation ouvre très probablement la voie à d'importantes recherches pharmacologiques. Si l'on parvient, en effet, à différencier des sites de liaison sous-tendant les effets thérapeutiques et l'action psychotrope générale de la marijuana, la drogue, ou certains de ses dérivés, pourraient bien prendre place à présent parmi les grands outils neuropharmacologiques, dans des domaines comme la

douleur ou l'épilepsie notamment. [1. Matsuda LA, *et al. Nature* 1990 ; 346 : 561-4.]

■■■ Une nouvelle fonction pour l'activine : l'induction du mésoderme chez le xénope. L'activine est déjà dotée de nombreuses fonctions biologiques, comme cela est fréquent pour les hormones et les cytokines : régulation de la libération hypophysaire de FSH (*m/s*, n° 8, vol. 2, p. 466), maintien en survie de cellules neuronales (*m/s*, n° 6, vol. 6, p. 598) et stimulation de l'érythropoïèse [1]. Deux équipes, l'une anglo-belge de Londres et Gand [2], l'autre belgo-néerlandaise (Utrecht et Nimègue aux Pays-Bas, et également le même chercheur gantois que dans l'article précédent) [3], viennent de montrer que l'équivalent de l'activine chez le xénope était la substance inductrice de la différenciation mésodermique appelée XTC-MIF. Il existe deux types de MIF (*mesoderm-inducing factor*) chez le xénope. L'un est composé de membres de la famille des facteurs de croissance FGF (*fibroblast growth factor*) alors que l'autre comprend des molécules de type TGF β (*transforming growth factor*). C'est à ce second type qu'appartient l'activine/XTC-MIF. Chez l'adulte, l'inhibine, un hétérodimère dont une sous-unité est identique à celle de l'activine (*m/s*, n° 8, vol. 2, p. 466), s'oppose aux effets de l'activine sur la libération de FSH. L'inhibine s'oppose-t-elle aussi aux effets de l'activine sur l'induction de la différenciation mésodermique ? [1. Broxmeyer H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 9052-6.] [2. Smith JC, *et al. Nature* 1990 ; 345 : 729-31.]

[3. Van den Eijnden-Van Raaij, *et al. Nature* 1990 ; 345 : 732-4.]

■■■ Le déficit en M-CSF est responsable de l'ostéopétrose murine. L'ostéopétrose murine est une maladie autosomique récessive dont le *locus* morbide *op* est localisé sur le chromosome 3. La maladie est caractérisée par une absence presque complète d'ostéoclastes et de macrophages matures mais ne peut pas être guérie par transplantation médullaire, ce qui implique que sa base moléculaire ne réside pas dans une anomalie d'un précurseur hématopoïétique mais plutôt du microenvironnement nécessaire à la différenciation des macrophages et des ostéoclastes. La symptomatologie est caractérisée par des altérations de la structure osseuse, très densifiée, et par l'absence de remodelage osseux. Des souches de fibroblastes de souris *op/op* ont été établies par des équipes japonaises (Kumamoto et Yokohama) et américaines (Bar Harbor, MN) qui ont ensuite testé la sécrétion par ces cellules de M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*). Cette cytokine était absente alors que son messager était détecté en quantité normale [1]. L'amplification par PCR de fragments d'ADNc de ce messager permit de démontrer qu'il était le siège d'une mutation, en l'occurrence l'insertion d'une base en position 262, engendrant un décalage de la phase de lecture. Cette découverte appelle deux commentaires. Tout d'abord, il s'agit là de la première maladie héréditaire dont on ait découvert qu'elle était due à l'absence d'une cytokine. Ensuite, le fait que ce déficit ne semble pas empêcher une vie quasi normale des animaux atteints indique que, à part les ostéoclastes, les autres cellules sensibles au M-CSF peuvent, *in vivo*, atteindre un certain stade de différenciation même en son absence. [1. Yoshida H, *et al. Nature* 1990 ; 345 : 442-3.]

■ **La G6PD chimérique.** Nous relations, il y a un an dans *m/s*, la découverte d'Akira Yoshida et de ses collaborateurs qui avaient observé, dans une préparation enzymatique purifiée, que la molécule de glucose 6 phosphate deshydrogénase (G6PD), codée par un gène situé sur le chromosome X, était liée du côté aminoterminal à une séquence protéique d'autre origine (*m/s*, n° 8, vol. 5, p. 610). Notre analyse était, à la lecture de cet article, très réservée, réserve que nous communiquions à nos lecteurs. Peu après, une équipe notait que la séquence supplémentaire présente du côté N-terminal appartenait probablement à l'enzyme GMP-réductase. En utilisant des tests de vérification que nous signalions dans notre nouvelle de 1989, c'est-à-dire la caractérisation immunologique de la G6PD dans des hématies « fraîches » à l'aide d'anticorps dirigés contre la partie N-terminale, deux équipes (celles d'E. Beutler, La Jolla, CA, USA et de L. Luzzatto, Londres, GB) viennent de démontrer que la seule enzyme détectée était celle ne contenant que des séquences codées par le chromosome X [1, 2]. De plus, un microséquençage protéique de l'enzyme érythrocytaire confirme l'absence de tout peptide qui ne soit codé par l'X [1]. L'enzyme hybride prévue par l'équipe d'A. Yoshida, produite par génie génétique, n'a pas le même poids moléculaire que la vraie G6PD [2]. A. Yoshida et Y.W. Kan conviennent que leurs résultats antérieurs proviennent d'un artefact survenant en cours de purification de l'enzyme [3].

[1. Beutler E, *et al. Cell* 1990 ; 62 : 7-8.]

[2. Masson PJ, *et al. Cell* 1990 ; 62 : 9-10.]

[3. Yoshida A, Kan YW. *Cell* 1990 ; 62 : 11-2.]

■■■ **Deux modèles animaux d'hypertension ont été récemment produits par microinjection de gènes du système rénine-angiotensine dans des embryons de**

rats et de souris. Ce système comporte trois composants majeurs : l'angiotensinogène, la rénine et l'enzyme de conversion. L'angiotensinogène est synthétisé dans le foie et relargué dans la circulation où il est clivé par la rénine en angiotensine I, elle-même convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II ainsi produite est un puissant vasoconstricteur qui, de plus, stimule la sécrétion d'aldostérone à partir du cortex surrénalien. Ces deux activités font du système rénine-angiotensine, un élément important du contrôle de la pression artérielle et de l'équilibre hydrominéral. L'expression chez le rat d'un transgène Ren2, l'un des deux gènes *rénine* exprimés normalement chez la souris, provoque, chez les rats transgéniques, une hypertension fulminante. Dans ce modèle, créé par J. Mullins *et al.* (Heidelberg, RFA) [1], l'étude des concentrations de rénine montre clairement que l'hypertension n'est pas due à une surexpression de rénine dans le rein ou dans le plasma. Cette faible concentration plasmatique en rénine rapproche ce modèle des cas d'hypertension essentielle observés chez l'homme. La prorénine plasmatique est en revanche augmentée, mais son intervention dans l'hypertension n'a jamais été invoquée. Enfin, on observe surtout une hyperactivité du système rénine-angiotensine dans les surrénales qui pourrait entraîner une surproduction d'hormones stéroïdes, ce qui n'est pas sans évoquer les rares formes d'hypertensions associées à des anomalies des minéralocorticoïdes.

Dans le second modèle, créé cette fois chez la souris par l'introduction de gènes du système rénine-angiotensine de rat, la situation, décrite par H. Ohkubo *et al.* (Kyoto, Japon) [2], est bien différente. L'expression est ciblée dans le foie grâce aux séquences régulatrices de la methallothionéine. Lorsque la rénine ou l'angiotensinogène sont ainsi produits de façon isolée, l'élévation de leur concentration plasma-

tique n'entraîne aucune hypertension. En revanche, chez des animaux exprimant simultanément les deux transgènes une élévation modérée de la pression artérielle est observée. La tension est normalisée par administration de captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion connu pour réduire les hypertensions causées par un dysfonctionnement du système rénine-angiotensine. Ces modèles animaux d'hypertensions devraient permettre de mieux comprendre, malgré la difficulté d'interprétation de certaines de leurs caractéristiques, les répercussions biochimiques d'une perturbation du système rénine-angiotensine.

[1. Mullins JJ, *et al. Nature* 1990 ; 344 : 541-4.]

[2. Ohkubo H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 5133-7.]

■■■ **Mercure et incinération.** Un chercheur britannique soulève la possibilité d'une intoxication inattendue, qui serait due au mercure volatilisé au cours d'incinérations. Il a vérifié que les amalgames dentaires se décomposent aux températures atteintes, le mercure étant entraîné sous forme de vapeur pour se condenser au refroidissement. Il a calculé le contenu moyen en mercure d'un amalgame, le nombre moyen d'amalgames par dentition, et conclu qu'un seul incinérateur de ville, avec environ 4 000 incinérations par an, libérerait 11 kg de mercure. Il rapporte enfin le chiffre de 1 µg par m³ comme valeur limite pour l'exposition à long terme au mercure. On ne sait pas actuellement comment se répartit le mercure libéré, ni s'il s'accumule ou se renouvelle, et l'auteur ne dit pas combien il se fait au total d'incinérations annuelles en Grande-Bretagne ou ailleurs. Sa suggestion de vérifier la teneur en mercure au sol et dans l'air mérite toutefois d'être retenue, car des mesures pourraient être prises au cas où l'hypothèse s'avèrerait exacte.

[1. Mills A. *Nature* 1990, 346 : 615.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Deficit complet du constituant C4 du complément lié à une isodisomie du chromosome 6.** Dans une mini-synthèse récente (*n° 1, vol. 6, p. 57*), nous faisons le point des maladies dues à une disomie uniparentale (deux autosomes homologues provenant d'un seul parent), le terme d'isodisomie étant employé lorsqu'il s'agit d'un même chromosome dupliqué. L'exemple typique était celui de 2 cas de mucoviscidose, chez lesquels l'enfant avait reçu en 2 doses le chromosome 7 atteint de la mère hétérozygote, sans contribution paternelle. Un nouvel exemple vient d'être signalé par une équipe de Cincinnati (OH, USA) sous la forme d'une absence complète du 4^e constituant du complément. On sait que ce C4 est dédoublé en C4A et C4B, dont les gènes sont situés sur

le bras court du chromosome 6 entre HLA-B et HLA-DR. Si les déficits isolés en C4A ou C4B sont fréquents, celui des deux protéines est très rare, et n'est guère observé que dans des unions consanguines. Le malade était une fille de 9 ans, présentant une absence complète des protéines C4A et C4B, et atteinte de lupus érythémateux comme il est habituel dans ce déficit. Le reste de la famille (père, mère, frère) avait un déficit complet en C4B, le père seul étant également hétérozygote pour le déficit en C4A. Les typages HLA ont montré que seul l'haplotype paternel était présent, et provenait d'un même chromosome paternel. De même de nombreux polymorphismes de restriction, couvrant les deux bras du chromosome 6, ont révélé une homozygotie complète correspondant à un seul

chromosome paternel. Des essais portant sur d'autres chromosomes ont montré une transmission normale à partir des deux parents. La fillette n'a donc pas reçu de chromosome 6 de sa mère ; elle a hérité d'un seul chromosome 6 de son père, qui s'est ensuite dupliqué ; par malchance, c'était celui qui portait l'anomalie du C4A. Les auteurs font remarquer de plus qu'une homozygotie des marqueurs HLA n'implique pas nécessairement une consanguinité et que l'éventualité — rare en vérité — d'une isodisomie du chromosome 6 doit être envisagée.

[Welch TR, *et al. J Clin Invest* 1990 ; 86 : 675-8.]