

■■■■ **Leucémie avec réarrangement génique due à une activité recombinase illégitime et facteur de transcription hybride.** Il existe à ce jour trois exemples de leucémies associées à un réarrangement génique aboutissant à la production d'une protéine hybride probablement impliquée dans le processus de transformation : la leucémie myéloïde chronique dans laquelle la translocation t(9 ; 22) aboutit à la synthèse d'une protéine hybride Bcr-Abl (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390) ; une leucémie aiguë lymphoblastique pré-B avec translocation t(1 ; 19) et formation d'un gène hybride comportant le motif HLH (*helix-loop-helix*) du gène *E2A* codant pour les protéines E12/E47, protéines qui sont des facteurs de transcription (*m/s* n° 5, vol. 6, p. 489) ; la leucémie aiguë à promyélocytes, enfin, dans laquelle la translocation t(15 ; 17) crée un gène hybride comportant une large portion du gène codant pour le récepteur de l'acide rétinoïque (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 814). Un nouvel exemple de création par réarrangement génique d'une protéine hybride ayant les caractéristiques d'un facteur transcriptionnel vient d'être rapporté par des équipes de Bethesda (MD) et de Washington DC (USA) [1]. L'oncogène intéressé est ici SCL (*stem cell leukemia*), initialement caractérisé au niveau de la translocation t(1 ; 14) d'un jeune malade atteint d'une leucémie aiguë à cellules souches ; ce même type de translocation a, par la suite, été observé dans des leucémies développées aux dépens de cellules T très immatures. PD Aplan *et al.* ont cloné un ADNc du transcrit SCL dans des cellules T en culture et ont démontré que, dans cette lignée, l'ARNm SCL était une molécule hybride constituée de la plus grande partie 3' de la séquence SCL et d'un exon 5' provenant d'une séquence dite SIL (*SCL interrupting locus*) [1]. Les gènes *SCL* et *SIL* sont normalement très proches l'un de l'autre,

séparés par moins de 260 kpb. La séquence SIL est suivie, du côté 3' du point de cassure, par un motif heptamère du type de ceux du signal de reconnaissance des segments de gènes d'immunoglobuline et de récepteur T pour l'antigène. Du côté 5' du point de cassure, la séquence SCL est précédée par le motif typique nonamère, espaceur de 23 nucléotides, heptamère (*m/s*, suppl. au n° 1, vol. 5, p. 8). Rappelons que ces signaux commandent le réarrangement précis des gènes d'immunoglobuline et de récepteur T au cours de la différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T, un motif « heptamère, espaceur de 12 nucléotides, nonamère » se recombinaut normalement avec un motif « heptamère, espaceur de 23 nucléotides, nonamère ». Au niveau du point de réarrangement, des nucléotides supplémentaires sont ajoutés, constituant la région N. Une semblable région N, non codée par les séquences génomiques SIL et SCL non réarrangées, est notée au niveau du messenger hybride *SIL/SCL*. Un réarrangement du même type a été noté dans 26 % des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules T de l'enfant [2]. Le mécanisme de la constitution du gène hybride *SIL/SCL* est très probablement une action illégitime de la recombinase — système enzymatique responsable de la recombinaison des segments de gènes d'immunoglobuline et de récepteur T (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 820). On peut se demander pourquoi, de ce fait, le réarrangement *SIL/SCL* ne survient pas normalement au cours de la différenciation lymphocytaire, ce qui a été vérifié par P.D. Aplan *et al.* [1]. Il pourrait se faire que le processus de formation du gène hybride comportât plusieurs étapes : une activation transcriptionnelle, par exemple secondaire, dans les premiers cas décrits, à la translocation t(1 ; 14), entraînant une augmentation de l'accessibilité de l'ADN à la recombinase du fait

d'une modification de la structure chromatinienne. Le rôle précis joué par la protéine hybride *SIL/SCL*, qui reste d'ailleurs à caractériser, dans la prolifération tumorale est à ce jour inconnu.

[1. Aplan PD, *et al.* *Science* 1990 ; 250 : 1426-9.]

[2. Bown OL, *et al.* *EMBO J* 1990 ; 9 : 3343-50.]

■■■■ **Un modèle de spondylarthrite ankylosante obtenu par transgénèse chez le rat.** Une très forte association entre l'allèle HLA-B27 du système majeur d'histocompatibilité et diverses maladies inflammatoires spontanées dont la spondylarthrite ankylosante est établie depuis plus de quinze ans. Le rôle de la molécule HLA-B27 dans la pathogénie de ces maladies n'avait cependant jamais été élucidé. Récemment, l'absence de symptomatologie inflammatoire chez des souris transgéniques co-exprimant HLA-B27 et la  $\beta$ 2-microglobuline avait même fait suggérer que la susceptibilité aux spondylarthropathies n'avait rien à voir avec la présence de cette molécule de classe I. Le rat étant un animal très sensible aux maladies inflammatoires expérimentales, des expériences de transgénèse analogues à celles effectuées sur la souris furent entreprises par R. Hammer *et al.* (Dallas, TX, USA) chez le rat, conduisant à un résultat tout à fait spectaculaire. Les animaux doubles transgéniques développent spontanément une symptomatologie très proche sur les plans clinique et histologique des maladies inflammatoires humaines associées à l'allèle HLA-B27 : lésions inflammatoires des articulations périphériques et axiales, du tractus gastro-intestinal, des ongles, de la peau, du cœur. Cette symptomatologie est retrouvée dans deux lignées indépendantes, suggérant fortement sa liaison à l'expression des transgènes ; cependant, des niveaux particuliers d'expression et/ou des cofacteurs doi-

vent être nécessaires chez le rat, puisque les animaux de 4 des 6 lignées restent asymptomatiques, comme c'est d'ailleurs le cas de nombreux porteurs de l'allèle HLA-B27. L'absence de signe clinique chez les souris transgéniques HLA-B27 suggère aussi que des facteurs présents chez l'homme et le rat, mais non dans les lignées de souris utilisées, permettent l'éclosion de la maladie. Les modèles de rats transgéniques HLA-B27 devraient permettre d'éclaircir le mode d'action de la molécule HLA B27 dans les spondylarthropathies humaines.

[1. Hammer RE, *et al. Cell* 1990 ; 63 : 1099-112.]

■■■ De nouveaux inhibiteurs synthétiques de l'angiogenèse.

L'importance de l'angiogenèse pour le développement des tumeurs est considérable (*m/s* n° 5, vol. 4, p. 318). La mise au point de médicaments à la fois efficaces et peu ou pas toxiques serait donc très souhaitable. Le principal auteur des études sur l'angiogenèse, Judah Folkman, de Boston, associé à une équipe japonaise d'Osaka, décrit une famille d'inhibiteurs synthétiques de l'angiogenèse [1] qui autorise beaucoup d'espoirs. C'est une contamination fongique d'une culture de cellules endothéliales qui les a mis sur la voie par l'effet de détachement produit sur les cellules. Le champignon fut identifié comme étant *Aspergillus fumigatus* et son produit actif était la fumagilline, un antibiotique proposé contre l'amibiase il y a quarante ans. Cet agent, toutefois, est toxique et provoque chez la souris d'importantes pertes de poids. Parmi la centaine de dérivés synthétisés émergea une catégorie d'« angio-inhibines », angiostatiques dont le mieux étudié était le 0-(chloroacétyl carbamyl) fumagillol ou AGM-1470 (figure 1), 50 fois plus actif que la fumagilline, et peu toxique. L'effet antitumoral

est spectaculaire sur les tumeurs très vascularisées, que le traitement soit commencé dès l'inoculation ou après constitution de la tumeur. L'effet est moindre lorsque la néovascularisation n'apparaît pas indispensable à la croissance. La toxicité est faible : des souris ont pu être traitées pendant 100 jours, soit 1/6 de leur durée de vie normale ; sont notamment absents les phénomènes qui grèvent habituellement la chimiothérapie : chute du système pileux, troubles intestinaux et infections. Ce pourrait être un atout majeur lorsqu'il est nécessaire de prolonger l'administration d'un médicament. Ces angio-inhibines représentent une nouvelle classe d'angiostatiques, qui diffèrent

tant des inhibiteurs protéiques (*m/s* n° 7, vol. 5, p. 516 et n° 3, vol. 6, p. 309) que des structures déjà décrites et dérivant des stéroïdes, polysaccharides et rétinoïdes. Enfin, la connaissance de leur nature chimique et leur peu de toxicité leur confère un avantage sur deux autres antibiotiques d'origine microbienne : un peptidoglucane sulfate dont la structure est incomplètement connue [2] et un autre, mieux identifié [3] mais cytotoxique.

[1. Ingber D, *et al. Nature* 1990 ; 348 : 555-7.]

[2. Tanaka NG, *et al. Cancer Res* 1989 ; 49 : 6727-30.]

[3. Oikawa T, *et al. J Antibiotics* 1989 ; 42 : 1202-4.]

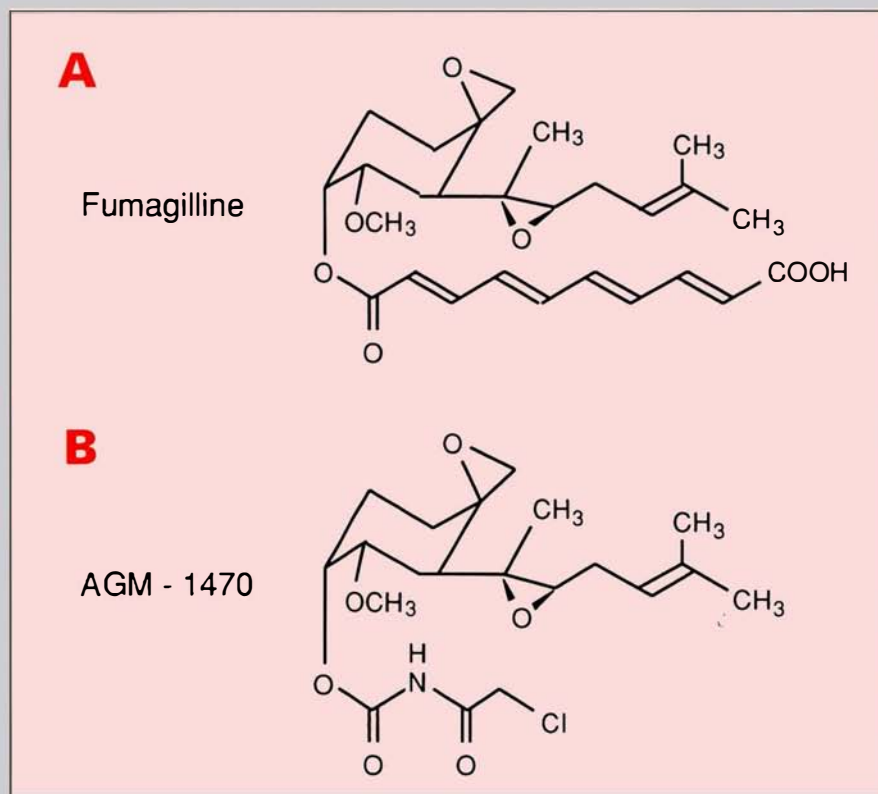


Figure 1. Structure de la fumagilline et de son dérivé angiostatique.

■■■■ La protéine WT-ZF, codée par le locus de susceptibilité à la tumeur de Wilms, pourrait interférer avec un élément d'ADN cible de facteurs de croissance. Le gène candidat pour la susceptibilité à la tumeur de Wilms, ou néphroblastome, localisé en 11p13, a été récemment cloné [1]. Il a le potentiel de coder pour une protéine dont la structure suggère qu'elle est un facteur de régulation transcriptionnel. Cette protéine WT-ZF (*Wilms tumor-zinc finger*) possède en effet quatre « doigts à zinc » contigus [2], ainsi qu'une région riche en glutamines et en prolines que l'on trouve dans certaines protéines activant la transcription. Les doigts à zinc (*zinc fingers*) sont un domaine maintenant bien connu de liaison à l'ADN. Deux équipes américaines associées, l'une de Nutley (NJ, USA) et l'autre de Philadelphie (PA, USA), viennent maintenant de montrer que cette protéine WT-ZF pourrait jouer son rôle en se fixant sur un élément d'ADN cible d'un activateur transcriptionnel mis en jeu lors de la stimulation de la prolifération cellulaire [3]. Les chercheurs de ces équipes ont d'abord produit de la protéine WT-ZF par génie génétique. Ils ont ensuite déterminé la séquence de sa cible ADN selon une méthode présentée et commentée récemment dans ces colonnes (*m/s n° 1, vol. 7, p. 86*) : il s'agit d'incuber une protéine se fixant à l'ADN avec un mélange plus ou moins complexe de séquences oligonucléotidiques d'une vingtaine de bases, de séparer les espèces libres et liées, puis d'amplifier par PCR les espèces liées afin de déterminer leur séquence. Cette méthode révéla que le site optimal de fixation de la protéine WT-ZF à l'ADN est similaire au site de fixation d'une protéine dénommée, selon les auteurs, EGR-1, Krox 24, zif 268... entre autres. Il s'agit d'une nucléoprotéine comportant des doigts à zinc et dont le gène est très précocement activé lors de la stimulation de cellules par

le sérum ou des facteurs de croissance. Un motif d'ADN connu pour être une bonne cible de fixation d'EGR-1/Krox 24 fixe également WT-ZF normale, mais pas une protéine WT-ZF modifiée par une délétion de 25 bases dans le gène d'un malade souffrant de néphroblastome. Les sites de fixation de WT-ZF et de EGR-1/Krox 24 pourraient, en fait, être chevauchants, mais non identiques. Ces résultats suggèrent que WT-ZF, un produit d'anti-oncogène, et EGR-1/Krox 24, un intermédiaire probable des signaux de prolifération, pourraient interférer avec les mêmes gènes dont la transcription pourrait être activée par l'un et inhibée (ou désactivée) par l'autre. Un tel équilibre fonctionnel entre produits d'oncogènes et d'antioncogènes rappelle celui observé entre les protéines p105<sup>Rb</sup> et p53, d'une part, des produits d'oncogènes viraux, d'autre part (*m/s n° 4, vol. 5, p. 259 ; n° 8, vol. 6, p. 821*).

[1. Junien C. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 464-9.]

[2. Helbecque N, Hénichard JP. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 624-9.]

[3. Rauscher FJ, *et al. Science* 1990 ; 250 : 1259-62.]

■■■■ Localisation de la dystrophine dans le système nerveux. La dystrophine, protéine qui est absente ou altérée dans les maladies de Duchenne et de Becker, se localise dans les muscles sous la membrane plasmique. Préciser sa situation dans le système nerveux central était important, puisque un certain nombre de malades ont un retard intellectuel modéré. L'équipe de Kunkel (Boston, MA, USA), à laquelle on doit déjà l'essentiel de nos connaissances sur le gène de la dystrophine, a réussi à produire un anticorps particulièrement sensible, appelé 6-10, dirigé contre la tige de la dystrophine. Il permet pour la première fois d'analyser de façon fine la répartition de la protéine dans le cerveau. C'est dans le cervelet que

sa concentration est la plus élevée, suivi du cortex. Par immunofluorescence sur coupes, on peut voir la réaction concentrée dans deux types de cellules, celles de Purkinje du cervelet et les neurones du cortex. La dystrophine se localise sous forme d'agrégats punctiformes le long du corps cellulaire et des dendrites ; elle est absente des cellules gliales et de la substance blanche. En microscopie électronique avec immunoréaction à l'or, les résultats sont en faveur d'une concentration au voisinage des synapses. Il était déjà connu [2] que, dans l'organe électrique de la torpille, la dystrophine se concentre au niveau des jonctions neuromusculaires. Ainsi la dystrophine ne ferait pas partie du cytosquelette dans le cerveau, mais pourrait être en relation avec la fixation d'éléments post-synaptiques tels que des récepteurs. Confirmation négative attendue, les souris mdx, qui sont déficientes en dystrophine, ne montrent aucune réaction dans le cerveau ; il en est probablement de même chez les malades. Les troubles intellectuels chez ces derniers étant limités et inconstants, un défaut localisé à certaines cellules et à certaines synapses est à envisager, permettant une compensation chez la majorité des malades. On possède désormais un bon point de départ pour une analyse plus fine des anomalies cérébrales des myopathes.

[1. Lidov HGW, *et al. Nature* 1990 ; 348 : 725-8.]

[2. Chang HW, *et al. J Biol Chem* 1989 ; 264 : 20831-4.]

■■■■ L'hyperexpression de récepteurs des LDL prévient l'hypercholestérolémie provoquée par les régimes riches en graisses. En 1988, S. Hofmann *et al.* [1] démontraient qu'une surexpression hépatocyttaire transitoire des récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) permettait d'éliminer très rapidement de la circulation une charge en LDL administrée par voie intraveineuse.

## ■■■ BRÈVES ■■■

Ces résultats, obtenus par transgénése, viennent d'être complétés par la création de modèles permettant une surexpression hépatocytaire des mêmes récepteurs, mais cette fois de façon chronique. Pour ce faire, M. Yokode, dans le même laboratoire (Howard Hughes Medical Institute, Dallas, TX, USA), a remplacé les séquences régulatrices de la métallothionéine utilisées dans le premier modèle, et qui nécessitent une induction par le cadmium, par celles de la transferrine, pour diriger l'expression du gène codant pour le récepteur des LDL. Une expression élevée et constitutive de ces récepteurs est ainsi obtenue à la surface des hépatocytes des souris transgéniques [2]. Chez ces animaux, un régime riche en graisses, composé de cholestérol, d'acides gras saturés et d'acide cholique, ne provoque qu'une légère augmentation de l'hypercholestérolémie, la fraction des LDL restant à son niveau de base et celle des VLDL s'élevant

légèrement. Le contenu du foie en cholestérol augmente chez les animaux transgéniques comme chez les témoins soumis au même régime, prouvant qu'il est absorbé de façon comparable. Des lipoprotéines riches en cholestérol sont donc probablement produites mais très rapidement éliminées de la circulation grâce aux récepteurs des LDL. Ainsi, une augmentation constitutive du nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes prévient-elle l'apparition des hypercholestérolémies induites par les régimes riches en graisses. Plus généralement, dévier de son lieu d'action un ligand en faisant sur-exprimer son récepteur à la surface de cellules qui vont ainsi le séquestrer pourrait permettre de créer un certain nombre de modèles de maladies.

[1. Hohmann S, *et al.* *Science* 1988 ; 239 : 1277-81.]

[2. Yokode M, *et al.* *Science* 1990 ; 250 : 1273-5.]

## SÉMINAIRE D'HORMONOLOGIE DE LA REPRODUCTION, DIFFÉRENCIATION ET DU DÉVELOPPEMENT

Organisé par la Commission Scientifique  
Faculté Necker-Enfants Malades  
Vendredi 8 mars 1991, 14 h 30-17 h  
Amphithéâtre III - Hall de la Faculté

1. Les syndromes d'insensibilité à la parathormone. Caroline Silve (Cnrs U.583).
2. Données récentes sur les mécanismes d'actions de la prolactine et de l'hormone de croissance. Paul Kelly, M.-Catherine Postel-Vinay (Inserm U.344).
3. Rôles respectifs de l'hormone de croissance, de l'IGF et des hormones stéroïdes sur la croissance pubertaire. Raphaël Rappaport (Dépt. d'endocrinologie pédiatrique, Inserm U.30).
4. Altérations du mécanisme d'action des androgènes dans les syndromes d'insensibilité. Développements récents. Irène Mowszowicz (Service de biochimie B).
5. Hormones et sein : définition d'une prévention hormonale du cancer. Frédérique Kuttenn (Dépt. d'endocrinologie et médecine de la reproduction).

Pour tout renseignement s'adresser à :  
Michel Garabedian (tél : 42.73.83.69) ou  
Frédérique Kuttenn (tél : 42.73.87.13) hôpital Necker.

## FLASH

### RETARD MENTAL AVEC X FRAGILE ET EMPREINTE GÉNOMIQUE

**Un pas décisif [1] vient d'être accompli par une équipe de Strasbourg\*, animée par Isabelle Oberlé et Jean-Louis Mandel, concernant l'analyse moléculaire et la compréhension du retard mental avec X fragile, la plus fréquente des maladies liées au chromosome X (un garçon atteint sur 1 500) [2]). La « course au gène » menée par un nombre croissant de laboratoires, selon les stratégies de la « génétique inverse » [2, 3], approche de son terme. Mais surtout, les observations rapportées par Vincent et al. [1] indiquent qu'une modification épigénétique très localisée de l'ADN (empreinte génomique par méthylation) joue un rôle capital dans l'expression de la maladie. En effet des expériences d'électrophorèse en champ pulsé ont montré que certains sites de restriction spécifiques des « îlots CpG\*\* », proches de la sonde Do33 isolée par Rousseau et al. [4] sont méthylés chez les patients mâles exprimant le phénotype clinique et cytogénétique, mais sont non méthylés chez les 4 mâles « normaux transmetteurs » analysés (mâles porteurs de la mutation mais sans expression phénotypique). Ces résultats peuvent être interprétés à la lumière d'une hypothèse séduisante proposée, à partir de 1987, par Charles Laird, un généticien de drosophile [5, 6], suggérant que la mutation X fragile entraîne un blocage localisé de la réactivation d'un chromosome X précédemment inactif. Ces observations laissent entrevoir, d'autre part, de nouvelles possibilités de diagnostic moléculaire de la maladie, qui pourraient remplacer la délicate analyse cytogénétique.**

1. Vincent A, Heitz D, Petit C, Kretz C, Oberlé I, Mandel JL. Abnormal pattern detected in fragile X patients by pulsed field gel electrophoresis. *Nature* 1991 (sous presse).
2. Jordan BR, Mattei JF. Retard mental lié à la fragilité du chromosome X : où en est-on en 1989 ? *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 450-8.
3. Jordan BR. Chroniques génomiques. Le programme génome humain et le retard mental lié à la fragilité du chromosome X. La microdissection revient en force et les YACs avancent. *Et ensuite ? médecine/sciences* 1990 ; 6 : 157-9.
4. Rousseau F, Vincent A, Rivella S, et al. Four chromosomal breakpoints and four new probes mark out a 10-cM region encompassing the Fragile-X locus (PRAXA). *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 108-16.
5. Laird CD. Proposed mechanism of inheritance and expression of the human Fragile-X syndrome of mental retardation. *Genetics* 1987 ; 117 : 587-99.
6. Laird CD, Lamb MM, Thorne JL. Two progenitor cells for human oögonia inferred from pedigree data and the X-inactivation imprinting model of the Fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 696-719.

\* LGME/CNRS, INSERM U.184, Faculté de Médecine, Strasbourg.

\*\* Ilots CpG et HTF : voir aussi, dans ce numéro, l'article de B.R. Jordan (p. 153).

■■■■ **Activation probable d'un virus écotrope, liée à l'expression d'un transgène dans un tissu particulier.** Un animal transgénique se distingue de ses congénères par la présence d'un gène supplémentaire intégré au hasard dans son génome. Divers types d'interférences entre le transgène introduit et le génome endogène peuvent se produire : (1) l'intégration du transgène peut provoquer l'inactivation ou l'activation de gènes endogènes ; c'est ainsi qu'apparaissent avec une fréquence estimée à 10 % des animaux transgéniques homozygotes, des mutants insertionnels dont le phénotype est lié aux perturbations des séquences endogènes localisées au niveau ou à proximité des sites d'insertion ; (2) l'expression du transgène peut être influencée par les séquences régulatrices auprès desquelles il est venu s'intégrer, et plus généralement par la structure chromatinienne de la région chromosomique où il se situe. Ainsi certains transgènes sont inactifs ou exprimés dans des tissus qui ne correspondent pas aux séquences régulatrices qu'ils contiennent ; (3) le transgène peut interférer avec le génome endogène *via* les protéines pour lesquelles il code. Ces protéines peuvent en effet être des activateurs ou inhibiteurs de la transcription de certains gènes murins ; (4) réciproquement, des protéines codées par le génome murin peuvent moduler l'expression des transgènes. K. Koike *et al.* [1] viennent de décrire une lignée de souris transgéniques dont le phénotype pourrait bien résulter de l'association d'au moins deux des interférences précédemment énumérées. Le transgène utilisé comporte les gènes *E1A* et *E1B* de l'adénovirus de type 12 mis sous la dépendance des séquences régulatrices du virus MMTV (*mouse mammary tumor virus*). Dans plusieurs lignées indépendantes, le transgène est exprimé dans l'estomac et provoque le développement de tumeurs gastriques [1]. Dans une lignée, cependant, des neuroblastomes sont observés et ces tumeurs sont corrélées à l'expression du transgène [2]. Une telle observa-

tion, somme toute assez banale, laisse supposer que le transgène est, dans cette lignée, soumis à l'influence de séquences régulatrices endogènes et que l'expression des gènes *E1A* et/ou *E1B* est à l'origine du neuroblastome. Un élément plus original vient de la présence, au sein de la tumeur, de particules virales probablement écotropes. Les auteurs suggèrent que cette production pourrait être liée à la transactivation par les protéines adénovirales transgéniques d'un virus écotrope endogène qui serait le principal acteur ou le co-acteur des neuroblastomes. Cette hypothèse est appuyée par la mise en évidence, dans des neuroblastomes félines, d'un rétrovirus du même type. Sa démonstration serait importante à plusieurs titres. Elle justifierait tout d'abord que soit recherchée la présence de virus analogues dans les neuroblastomes humains et ferait de la lignée transgénique décrite un excellent modèle de ce type de cancers. Elle prouverait la réalité de certaines des interférences potentielles entre un transgène et le génome de l'hôte et en particulier la possibilité d'activation de virus écotropes (c'est-à-dire d'un virus infectant spécifiquement les cellules murines). Elle soulèverait le problème des recombinaisons possibles entre un transgène et un virus endogène, recombinaisons susceptibles de modifier le tropisme et la virulence de ce dernier.

[1. Koike K, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5615-9.]

[2. Koike K, *et al.* *J Virol* 1990 ; 64 : 3988-91.]

■■■■ **Qualité du sperme et chaleur.** Les démographes ont maintes fois signalé une baisse du nombre des naissances au printemps dans les pays chauds. Plusieurs équipes américaines se sont associées pour analyser le sperme de sujets travaillant en plein air dans la région de San Antonio (TX, USA). La comparaison faite sur 131 hommes [1] a montré une réduction de l'ordre de 30 % de la concentration des spermatozoïdes et du nombre total de ceux-ci par

éjaculat, sans réduction de la mobilité en été par rapport à l'hiver. Doit-on, comme il y paraîtrait, rendre la chaleur seule responsable des phénomènes ? Dans un commentaire de ce travail, Snyder [2] conclut que non : certes on sait que la température intra-scrotale est de 2 à 3 degrés inférieure à celle du corps ; les hommes cryptorchides ont une oligozoospermie ; cependant, dans les cryptorchidies unilatérales, on trouve souvent les mêmes anomalies dans les deux testicules ; par ailleurs, les hommes atteints de varicocèle sont stériles sans que la chaleur puisse être incriminée. De sa discussion, Snyder conclut que la saison est certainement en cause ; mais que, dans cette relation chronobiologique, le rôle de la chaleur n'est pas bien établi. Il cite d'ailleurs des résultats analogues de baisse du taux de spermatozoïdes en été dans une ville comme Lille dont le climat ne passe pas pour être particulièrement chaud. Or on sait qu'en France, les statistiques démographiques indiquent régulièrement un maximum de naissances en mai, correspondant à des conceptions en août. Résistance des Français à la chaleur ou phénomène sociologique de vacances concentrées en août ?

[1. Levine RJ, *et al.* *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 12-6.]

[2. Snyder PJ. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 54-6.]

■■■■ **Hypertrophie ou hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires.** L'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  est une glycoprotéine d'une masse moléculaire d'environ 110 kDa, présente dans la membrane plasmique des cellules eucaryotes. Il stimule la sortie d' $\text{H}^+$  intracellulaire et l'entrée de  $\text{Na}^+$  extracellulaire ; ce système a donc une place importante dans le maintien du pH intracellulaire (pHi) ; le pHi à un rôle essentiel dans la prolifération (ou hyperplasie) des cellules [1]. B.C Berk (Emory University, Atlanta, GA, USA), J. Pouyssegur *et al.* (Crns, Nice, France), ont étudié l'activité de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  dans des cel-

---

## ■■■ BRÈVES ■■■

lules musculaires lisses vasculaires de rats, maintenues en culture. Des substances mitogènes, comme le PDGF (*platelet-derived growth factor*), le facteur de croissance des fibroblastes ou le sérum de veau fœtal (10 %) stimulent la prolifération de ces cellules alors que l'angiotensine II (AII) augmente le contenu en protéines et le volume (hypertrophie), sans hyperplasie. Cependant, après une exposition brève (10 minutes) à des deux types de substances, le pHi s'élève, témoignant de l'activation de l'échangeur. Les effets sont différents après 24 h d'exposition : l'augmentation du pHi se maintient pour le PDGF ou le sérum ; au contraire l'AII entraîne une baisse du pHi. De même, les substances mitogènes augmentent nettement l'ARN messager de l'échangeur (par rapport à l'ARNm d'une enzyme présente dans le muscle lisse vasculaire), alors que l'AII ne modifie pas significativement ce rapport. L'activation du système d'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  n'est pas due à une stimulation généralisée du métabolisme cellulaire mais reflète une induction spécifique par les substances mitogènes [2]. L'angiotensine II stimule « précocement » et transitoirement l'échangeur, mais ne produit pas d'hyperplasie. Les effets précoces de l'AII et des mitogènes sur l'échangeur s'expliquent par une diminution du  $K_m$  pour l' $\text{H}^+$  intracellulaire et le  $\text{Na}^+$  extracellulaire. L'activation précoce par les mitogènes s'accompagne d'une phosphorylation mettant en jeu la protéine kinase C (PKC), alors que l'AII utilise une voie indépendante de la PKC. L'alcalinisation intracellulaire semble ainsi jouer un rôle important dans les phénomènes « tardifs » qui conduisent à la prolifération cellulaire. L'activation à long terme de l'échangeur par les mitogènes passe également par l'activation de la PCK, phénomène atténué par l'AII [3].

[1. L'Allemain G, Pouyssegur J. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 582-8.]

[2. Rao GN, *et al. J Biol Chem* 1990 ; 265 : 19393-6.]

[3. Berk BC, *et al. J Biol Chem* 1990 ; 265 : 19632-7.]

*mes* n° 2, vol. 7, février '91