

■■■■ Mécanisme de l'apoptose déclenchée par le gène *DCC*.

Le produit de *DCC* (*deleted in colorectal cancer*) s'avère d'une grande richesse fonctionnelle: il a d'abord été décrit comme un suppresseur de tumeur [1]; puis, reconnu comme le récepteur de la nétrine-1, et donc impliqué dans le guidage des axones au cours du développement neuronal (*m/s* 1997, n° 2, p. 245); il apparaît aujourd'hui pouvoir agir en inducteur de l'apoptose cellulaire [2]. Comme p75^{LNTR} ou CD40, *DCC* induit la mort cellulaire en l'absence de son ligand, ce qui l'a fait nommer gène de dépendance [3]. L'étude a été faite sur des cellules en culture, cellules embryonnaires rénales 293T ou cellules issues d'un carcinome colique CaCO2, transfectées par le gène *DCC*. L'expression de *DCC* s'accompagne d'une augmentation importante de la mort cellulaire. La cotransfection avec le gène codant pour la nétrine-1 ou l'ajout de la protéine dans le milieu suppriment complètement l'effet proapoptotique de *DCC*. L'effet est même supérieur à cette simple suppression: l'apoptose cellulaire «spontanée» est réduite en présence de *DCC* et de nétrine-1. Les auteurs ont observé: (1) que *DCC* est clivé par protéolyse dans les cultures cellulaires; (2) que ce processus est bloqué par la nétrine; (3) que le clivage protéolytique dépend de l'activation de caspases, préférentiellement de la caspase-3. Ce clivage a un rôle crucial dans le déclenchement de l'apoptose; en son absence, la protéine *DCC* est anti-apoptotique. Comment ces résultats peuvent-ils expliquer la fonction de suppresseur de tumeur de *DCC*? Dans les tumeurs invasives ou les métastases, les cellules pourraient être déficitaires en ligand de *DCC*, ce qui déclencherait l'apoptose dépendant de *DCC*. A l'inverse, la perte de fonction de *DCC* peut augmenter la survie de cellules en dehors de régions où le ligand de *DCC* est disponible.

[1. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]

[2. Mehlen P, et al. *Nature* 1998; 395: 801-4.]

[3. Muller Y, Clos J. *Med Sci* 1997; 13: 978-86.]

■■■■ Les mutations du gène *SOD1* dans la sclérose latérale amyotrophique: un problème non résolu.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi appelée aux USA maladie de Lou Gehrig (du nom d'un joueur de base-ball célèbre qui fut atteint de cette redoutable maladie), se caractérise par l'apparition de paralysies évoluant vers la mort qui sont dues à une dégénérescence progressive des motoneurones. Depuis 1993, on sait que 20% environ des formes familiales (autosomiques dominantes) ainsi que certains cas sporadiques sont causés par des mutations du gène *SOD1* (codant pour la superoxyde dismutase) (*m/s* 1993, n° 4, p. 469). Cependant les mesures de l'activité *SOD* sur des levures, des cultures de neurones et chez des souris transgéniques ont apporté rapidement la preuve que ces mutations n'entraînaient pas de perte de l'activité enzymatique mais plutôt un gain de nouvelles fonctions. Celles-ci sont probablement en relation avec l'accumulation anormale des neurofilaments apparaissant dans les neurones des malades et précédant leur dégénérescence [1] mais, jusqu'à présent, le mécanisme pathogénique des lésions neuronales n'a pu être élucidé. Pour expliquer la toxicité de la *SOD1* en cas de mutation, deux hypothèses ont été proposées: (1) le site catalytique du cuivre formerait, avec le peroxy-nitrite, des radicaux conduisant à la nitration de la thyroxine; (2) une plus forte activité peroxydasique augmenterait

la production de radicaux hydroxyle à partir du peroxyde d'oxygène. Dans les deux cas, les constituants cellulaires seraient endommagés, ce qui entraînerait une perturbation du transport axonal. D'après une récente étude, aucune de ces deux hypothèses ne semble devoir être retenue [2]. Des souris transgéniques, porteuses d'un gène *SOD1* humain dont la mutation avait été tenue pour responsable de la SLA chez un malade, ont été croisées avec des souris dont l'autre allèle *SOD1*, non muté, était exprimé en quantité variable (de zéro à six par rapport à la quantité normale de *SOD1* exprimée par le gène murin sauvage). Dans la descendance, toutes les souris porteuses du gène muté présentent les inclusions neuronales et astrocytaires caractéristiques, et ce, quelle que soit la quantité exprimée par l'autre allèle non muté. En immuno-histochimie, ces inclusions réagissent positivement aux anticorps anti-*SOD1*. Ainsi, les variations d'activité de la superoxyde dismutase normale ne modifient, ni dans un sens ni dans l'autre, les anomalies histologiques et la dégénérescence des neurones. Des quantités élevées de *SOD1* normales ne les protègent en rien contre les lésions. Il n'y a donc pas compétition entre le produit muté et l'enzyme normale et, par conséquent, il faut renoncer à l'idée d'une thérapie visant à augmenter l'activité *SOD1* chez les malades. Le mécanisme conduisant à l'apoptose des motoneurones dans la SLA soulève donc toujours les mêmes interrogations: pourquoi toutes les mutations du gène *SOD1* entraînent-elles la même maladie? Les lésions neuronales sont-elles dues à l'accumulation d'une substance non encore identifiée, ou à la co-précipitation de composant(s) essentiel(s) au fonctionnement des motoneurones?

[1. Julien JP. *Med Sci* 1997; 13: 549-55.]

[2. Bruijn LI, et al. *Science* 1998; 281: 1851-4.]

■■■■ **Dissection moléculaire des chondrodysplasies.** Les dysplasies osseuses humaines d'origine génétique sont décrites et répertoriées depuis une quarantaine d'années. Nombreuses sont celles qui relèvent d'une anomalie du cartilage. On sait que celui-ci est constitué d'un réseau de collagènes de plusieurs types à l'intérieur duquel se trouvent des protéoglycanes [1, 2]. Appelés jadis « mucopolysaccharides acides », ils sont constitués d'un tronc protéique (*protein core*) sur lequel viennent s'ancrer des chaînes de glycosaminoglycanes. Leur sulfatation joue un rôle extrêmement important. Ainsi, le gène *DTD* (pour *diastrophic dysplasia*) code pour un transporteur de sulfate dont les mutations, à l'état homozygote, sont la cause de trois chondrodysplasies récessives : l'achondrogenèse de type 1B, l'atélостéogenèse de type 2, et le nanisme diastrophique (DTD) (*m/s* 1996, n° 6-7, p. 833). Dans la dysplasie spondylo-épiphysaire de type Toledo, maladie récessive rare dans laquelle des opacités cornéennes sont associées au nanisme, le trouble est dû à une déficience en phosphoadénosine-phosphosulfate (PAPS). Deux enzymes contribuent à la formation de PAPS : l'ATP sulfurylase qui catalyse la synthèse de l'adénosine phosphosulfate (APS) et l'APS kinase, qui phosphoryle l'APS en présence d'ATP. Isolées à partir d'un chondrosarcome de rat, puis chez la souris, on a constaté que ces deux enzymes qui, chez les organismes simples existent séparément, sont réunies en une seule enzyme bifonctionnelle appelée SK1 codée par un gène situé sur le chromosome 3 murin. Puis un deuxième gène de la même famille, *Sk2* fut retrouvé sur le chromosome 19 murin, là où précisément on recherchait celui de la mutation brachymorphique (*bm*), connue depuis trente ans chez la souris. Rapidement, confirmation fut apportée de l'implication de *Sk2* dans la mutation *bm* : une transition G → A transformant un résidu glycine en arginine en position 79, en un site très

conservé du domaine APS kinase de cette enzyme bifonctionnelle [3]. Les gènes humains *SK1* et *SK2* furent isolés dans les régions chromosomiques synténiques : respectivement en 4q et en 10q [3]. Mais aucune maladie humaine pouvant correspondre au phénotype *bm* n'avait été décrite jusqu'à présent. C'est maintenant chose faite. Dans une grande famille pakistanaise présentant une forme récessive particulière de dysplasie spondyloépiméphysaire, une mutation non-sens a été identifiée, laissant prévoir une protéine tronquée [4]. La clinique, l'aspect radiographique et histologique du cartilage et des os correspondent à ce qu'on pouvait attendre chez l'homme du phénotype *bm* murin. Ainsi l'étude moléculaire des ostéochondrodysplasies révèle le rôle essentiel de la sulfatation des protéoglycanes dans la formation et le métabolisme du cartilage, donc dans la construction du squelette. La moindre sévérité du phénotype lié à la mutation dans le gène *SK2* comparé à celui des mutations *DTD* suggère une certaine redondance des enzymes SK1 et SK2 toutes deux actives dans le cartilage, permettant la synthèse d'une quantité appréciable de PAPS.

- [1. Praillet C, *et al. Med Sci* 1998; 14: 412-20.]
 [2. Praillet C, *et al. Med Sci* 1998; 14: 421-8.]
 [3. Kurima K, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8681-5.]
 [4. Faiyaz ul Haque M, *et al. Nat Genet* 1998; 20: 157-62.]

■■■■ **Perte de neurones chez une souris transgénique pour un gène APP muté.** Des souris transgéniques ont été créées, exprimant un gène du précurseur du peptide amyloïde Aβ (*APP*) qui comporte des mutations responsables chez l'homme de maladie d'Alzheimer familiale [1]. Les souris *APP23* expriment la mutation suédoise, sous le contrôle d'un promoteur neuronal murin Thy-1. Elles présentent des plaques amy-

loïdes et des pertes sélectives de neurones dans les régions du cerveau les plus affectées au cours de la maladie d'Alzheimer [2]. Les plaques ont toutes les caractéristiques des plaques humaines, y compris la formation de faisceaux neurofibrillaires en leur cœur et à leur entour des neurites dystrophiques, des astrocytes et des cellules microgliales actives. Elles occupent entre 1 % et 26 % du néocortex, entre 0,1 % et 28 % de la région CA1 de l'hippocampe chez les animaux hémizygotés et homozygotés. Le nombre de neurones pyramidaux de CA1 est inversement corrélé à la charge en plaques amyloïdes : la couche des cellules pyramidales est amincie et les neurones sont interrompus au voisinage des plaques, acquérant occasionnellement la morphologie des neurones apoptotiques. En revanche, on ne note pas de diminution de la quantité des neurones de l'ensemble du néocortex. La vulnérabilité sélective de la région CA1 de l'hippocampe reste totalement inexplicée, et chez ce modèle murin et dans la maladie d'Alzheimer. Les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer sont en progrès constants, ce qui peut faire espérer des avancées dans la compréhension de la physiopathologie de l'affection et, pourquoi pas, dans les possibilités d'intervention thérapeutique.

- [1. Sturchler-Pierrat C, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13287-92.]
 [2. Calhoun ME, *et al. Nature* 1998; 395: 755-6.]

Les Universités Paris 5 et Paris 7 organisent
 sous la responsabilité de P. Bonfils et P. Tran Ba Huy

DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE 1999

**PHYSIOPATHOLOGIE et EXPLORATIONS
 des FONCTIONS SENSORIELLES ORL**

Renseignements et inscriptions : Joëlle Lenoir, service de la scolarité, Faculté Lariboisière-St-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris et Chantal Barbier, secrétariat ORL, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris (Tél. : 01 49 95 80 57).