



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 41 • Insuffisance hépatique aiguë : la BAL est dans le camp des cellules ES !
- 42 • Pour accroître la durée de la vie, il faut diminuer le chauffage central... chez la souris
- 42 • Un ARN ferait toute la différence ?
- 43 • Un sucre trompeur
- 43 • Pour réussir une bonne cellule sécrétrice d'insuline...
- 44 • Plus le cœur que les reins...
- 44 • Portier de calcium !
- 45 • EPO : le mieux est l'ennemi du bien
- 45 • Les chiens au secours des malvoyants
- 46 • Mygale, piments et lacrymo... même combat !
- 46 • Interruption thérapeutique dans l'infection à VIH, la fin d'un mythe ?
- 47 • L'éléphant d'Asie se reconnaît dans une glace
- 48 • Thymus sans NK ? Ça se GÂTE !
- 48 • Quand les souris attrapent la grippe espagnole
- 49 • Grippe aviaire : le diagnostic ne sera pas si simple
- 49 • Cinquante ans d'incubation pour une maladie à prions
- 50 • L'enzyme qui voulait se faire plus grosse que le...
- 50 • *Golden retriever* : un chien qui rapporte
- 51 • SP110, un locus contrôlant la susceptibilité à la tuberculose
- 51 • Du goût !

> Le récent travail d'Ira Fox (Omaha, États-Unis) fait

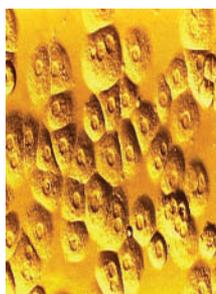
écho à une nouvelle publiée récemment dans *médecine/sciences* [1] suggérant que les cellules embryonnaires souches orientées vers un destin hépatocytaire auraient un réel intérêt pour le traitement des insuffisances hépatiques aiguës (IHA). Ce chirurgien du Nebraska vient de démontrer que des cellules ES différenciées en cellules hépatocytaires *in vitro* corrigeaient l'IHA de la souris lorsqu'elles étaient implantées dans un système de type foie bioartificiel (BAL : *bioartificial liver*), séparé de l'organisme par une membrane semi-perméable [1]. Des corps embryoides ont tout d'abord été créés à partir de cellules ES murines puis transférés dans un milieu comprenant du FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*), de l'HGF (*hepatocyte growth factor*) et de l'activine A humaine en coculture avec des lignées de cellules non parenchymateuses humaines immortalisées. Les cellules ainsi commises expriment des marqueurs hépatocytaires ainsi que des marqueurs de progéniteurs communs au pancréas et au foie. Après une semaine, 48 % des cellules coexpriment l'albumine et l' α -foeto protéine, alors qu'après 14 jours, 73 % de cellules expriment l'albumine dont 20 % seulement coexpriment le marqueur fœtal. Des cellules ES ainsi engagées et triées sur l'expression d'un marqueur fluorescent sous la dépendance du promoteur de l'albumine ont été injectées à des souris

1. Herpe YE, et al. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 789-91.

2. Soto-Guitierrez A, et al. *Nat Biotechnol* 2006 ; 11 : 1412-9.

immunodéprimées (SCID) sans qu'aucune tumeur ne se développe. Rien de novateur jusqu'ici, en dehors de l'intérêt de la coculture avec des cellules non parenchymateuses qui sécrètent différents facteurs comme l'interleukine 6, le TNF- α , le FGF-4 ou le VEGF. Mais, notion capitale, l'équipe apporte la preuve de la capacité de ces cellules à corriger une déficience hépatique aiguë, et donc la démonstration de leur fonctionnalité *in vivo*. Le modèle choisi est l'hépatectomie des 90 %, à laquelle aucune souris ne survit

Insuffisance hépatique aiguë : la BAL est dans le camp des cellules ES !



au-delà de quatre jours. Alors que l'implantation de cellules ES indifférenciées dans un polymère enduit de FGF-2, placé en position sous-cutanée, n'améliore pas la survie des souris, l'implantation de cellules engagées dans la voie de différenciation hépatocytaire permet de normaliser en 6 jours l'ammoniémie et la glycémie, comme le font des hépatocytes primaires dans un système équivalent. Les cellules non préalablement co-cultivées ne permettent d'obtenir que 40 % de survie des animaux. Enfin, les cellules placées dans le foie artificiel - qui seraient viables jusqu'à 16 semaines après implantation - ont été réextraites 7 jours après hépatectomie : celles-ci se sont alors déjà organisées en réseau trabéculaire, forment des canalicules biliaires et des jonctions serrées et expriment tout le panel d'expression protéique d'un hépatocyte digne de ce nom ! Certes, il reste à trouver un autre système de sélection des cellules ES différenciées en hépatocytes avant réimplantation, mais l'approche offre bien des avantages puisque le risque tératogène est réduit (possibilité de retirer le BAL et absence de contact direct entre cellules et circulation grâce à la membrane semi-perméable) et qu'il est possible de réintroduire des cellules si besoin. Voilà un travail qui va relancer les promoteurs du foie bioartificiel ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

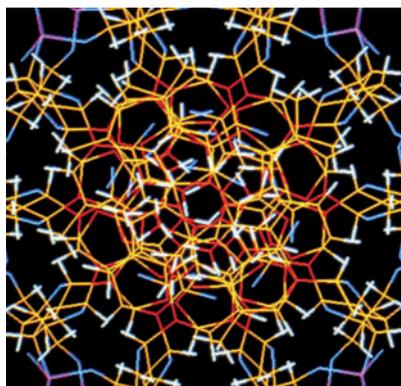
gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Pour accroître la durée de la vie, il faut diminuer le chauffage central... chez la souris

> **La restriction calorique est le moyen le plus simple** d'accroître la longévité des individus dans de nombreuses espèces, mammifères y compris. Une des causes avancées pour expliquer ce phénomène est la baisse de la température corporelle. Cette explication vient d'être vérifiée de manière élégante [1]. Les auteurs ont fabriqué des souris qui surexpriment la protéine découplante UCP2, qui convertit l'ATP en chaleur, sous contrôle du promoteur des hypocrétones/orexines. En effet, la localisation des neurones à hypocrétones dans l'aire antérieure hypothalamique correspond partiellement à la région de l'aire préoptique qui contrôle la température corporelle. La surexpression de l'UCP2 dans les neurones à hypocrétones entraîna une augmentation locale de la température de 0,32°C dans l'aire préoptique, à 0,62°C dans l'aire antérieure latérale (mesurée par des thermocouples implantés). Ce dérèglement



> **Depuis le décodage du génome d'*Homo sapiens sapiens* et de celui** de nos cousins les grands singes, la neurogénétique comparée s'invite à son tour dans la quête du Graal du « propre de l'homme ». La neuroanatomie nous l'a encore récemment appris : les différences humains-primates semblent plus relever du quantitatif que du qualitatif. Ainsi, la taille du néocortex chez l'homme (trois fois plus grande que chez le chimpanzé) serait moins la conséquence d'une extension de zones qui lui seraient spécifiques (comme on l'a longtemps pensé pour les zones frontales) que d'une augmentation assez homogène du nombre de neurones et de leurs connexions grâce à un prolongement de la période de neurogenèse. Qualitative ou quantitative, la différence morphologique repose, en toute hypothèse, sur une différence génétique [1]. Or, cette différence non seulement semble ténue (nous partageons 99 % de notre patrimoine génétique avec le chimpanzé), mais ne concerne que rarement des régions codantes. Tout au plus a-t-on pu mettre en évidence une augmentation d'expression de quelques gènes spécifiques du cerveau, comme *FOXP2*, un gène lié au langage, par des mécanismes de sélection évolutive positive. La récente étude de Pollard *et al.* [2] suggère qu'un ARN pourrait également contribuer à cette différence.



1. Hill RS, Walsh CA. *Nature* 2005 ; 437 : 64-7.
2. Pollard KS, *et al.* *Nature* 2006 ; 443 : 167-72.
3. Bar I, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 836-9.

Elle a porté sur la recherche *in silico* de séquences d'ADN hautement conservées dans la lignée des amniotes qui ont subi une accélération particulière du taux de

du « thermostat » central (et du nombre de neurones à hypocrétones : - 30 %) entraîna une baisse de la même amplitude de la température corporelle des souris, sans affecter ni leur locomotion, ni prise alimentaire et de boisson. En revanche, les souris montrèrent une plus grande résistance au jeûne que les souris sauvages et surtout une augmentation de leur durée de vie moyenne de 12 % chez le mâle et 20 % chez la femelle ; ce qui correspondrait à 7 et 8 ans, respectivement chez l'homme et la femme. Au moment où le prix de l'énergie continue à grimper, une diminution

de 1 à 2°C dans les habitations serait certainement plus facile à supporter qu'une restriction alimentaire de 40 % pour les personnes qui souhaitent vivre plus longtemps ! ♦

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

epelbaum@broca.inserm.fr

Un ARN ferait toute la différence ?

mutations depuis la divergence homme-primates, estimée à 6-7 millions d'années. La séquence en haut de liste de ces « régions accélérées chez l'humain » ou *HARI* (18 bases sur 200 spécifiquement modifiées dans la séquence humaine) pourrait coder pour un ARN (*HARIF*) ne correspondant à aucun type d'ARN décrit à ce jour, et qui est très fortement exprimé dans le cortex en développement. Par hybridation *in situ*, on le retrouve en particulier dans les neurones de Cajal-Retzius co-exprimés avec l'ARN de la reeline [3], un système impliqué dans la genèse de l'architectonique néocorticale, tant chez les grands singes que chez l'homme pendant la période embryonnaire. La structure secondaire déduite de cet ARN montre des différences patentes. Un tel ARN peut-il donc vraiment faire la différence ? Il n'est pas interdit d'en douter ? ♦

Jean-Michel Rigo

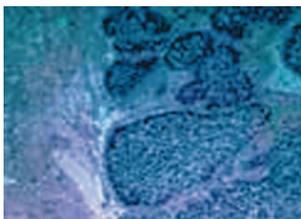
BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be



Un sucre trompeur

choix dans le cadre d'une immunothérapie anticancéreuse. En effet, des sucres normalement « cachés » sont souvent démasqués à la surface des cellules par les altérations des processus de glycosylation associées aux tumeurs, notamment ceux qu'orchestre la famille des *N*-acétylgalactosaminyltransférases. Ces enzymes initient la première étape de *O*-glycosylation protéique et sont responsables de la synthèse de l'antigène Tn. Cet antigène est « immunologiquement » invisible sur les cellules normales, mais exprimé sur les cellules tumorales épithéliales ou sur certains lymphomes B. C'est une structure simple, constituée d'un sucre, la *N*-acétylgalactosamine, couplé à un résidu sérine ou thréonine. Normalement, ce précurseur s'enrichit d'autres sucres et en particulier de galactose pour former l'antigène T (*core-1* disaccharide *O*-glycan Gal β 1-3GalNAc α 1-Ser/Thr). L'enzyme qui catalyse cette liaison est la *core-1* β 1,3-galactosyltransférase (C1 β 3GALT) et, chez l'homme, cette enzyme ne fonctionne qu'en association avec un chaperon moléculaire, *Cosmc* (*core-1* β 3Gal-*T*-specific molecular chaperone) [1]. Or, les antigènes Tn sont des marqueurs connus de cellules tumorales, et leur expression peut être liée à des altérations dans l'expression de *Cosmc* et donc, par ricochet, de l'activité de C1 β 3Gal. On sait que, dans le cas d'une maladie auto-immune, une mutation somatique dans ce cha-



peron provoque chez l'homme l'expression à la surface des cellules sanguines circulantes de l'antigène Tn [2].

Un article de *Science* [3] vient de lier une mutation de cette même protéine chaperon *Cosmc* à l'expression de l'antigène Tn sur une glycoprotéine associée à des tumeurs humaines. De façon intéressante, l'épitope créé peut entraîner la formation d'anticorps monoclonaux spécifiques présentant une activité antitumorale. C'est une démonstration élégante et très complète, et c'est un véritable jeu de piste qui a permis aux auteurs la découverte du mécanisme de création du néo-antigène. Un exemple de plus qu'une mutation dans un mécanisme régulateur (régissant, dans ce cas, une modification post-traductionnelle), et non pas dans la structure protéique primaire de l'antigène, peut créer un néoépitope glycopeptidique immunogène même chez un hôte syngénique. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lucoulombel@medecinesciences.org

Il faut connaître l'embryologie et aimer faire la cuisine...

nous dit l'équipe de Novocell dans *Nature Biotechnology* qui a produit des cellules pancréatiques à partir de cellules ES humaines (ESh) [1]. Leur protocole, d'une précision extrême, guide une ESh pluripotente vers un destin de cellule pancréatique *via* les cinq stades de différenciation endodermiques qui interviennent *in vivo* et se succèdent *in vitro* avec une cinétique très précise, chaque étape étant identifiée par l'expression de gènes et de protéines spécifiques [1]. Concentrations, durée d'administration, combinaisons de signaux spécifiques requis à chaque étape ont demandé beaucoup de tâtonnements. Par exemple, pour engager les cellules ESh vers l'endoderme définitif, il faut ajouter trois jours de suite (surtout pas plus) une bonne dose d'activine A, une petite pincée de Wnt3a le premier jour, mais surtout évitez l'insuline (pourtant élément sacro-saint pour que les cellules ES s'autorenouvellent !), et en plus, il faut convaincre les cellules de ne pas former de corps embryonnaires. Puis, ce sera le tour du FGF10 (aidé d'un inhibiteur de hedgehog) pour la différenciation en intestin primitif, auquel vous ajouterez de l'acide rétinol pour stimuler le développement du pancréas [2, 3]. Un zeste d'inhibiteur de sécrétase (inhibant la voie Notch) facilitera le développement des précurseurs endocrines. Si la recette est bonne, vous obtiendrez des cellules endocrines synthétisant les 5 hormones pancréatiques (seules ou en association, ce qui est inattendu pour une cellule mature), dont en moyenne 7 % (jusqu'à 12 %) synthétisent de l'insuline. Si la quantité totale d'insuline fabriquée par les cellules dérivées de cellules ESh (200 pmol/mg d'ADN) est proche de celle des cellules adultes (300 pmol/mg d'ADN),

Pour réussir une bonne cellule sécrétrice d'insuline...



la proportion de peptide C (produit de clivage de la pro-insuline) est de 97 % dans ces dernières et seulement de 67 % dans les cellules embryonnaires, indiquant un défaut de maturation de la prohormone. L'ajout d'agonistes des canaux potassiques et calciques, et de la synthèse d'AMPc, active efficacement la sécrétion de peptide C et la réponse quasi-immédiate indique l'existence d'un compartiment de stockage, visualisable en microscopie électronique sous forme de granules, typiques de cellules adultes. Mais une réponse au D-glucose est rare, ce qui représente une différence majeure par rapport à une cellule « normale ». Comme on pouvait s'y attendre, les auteurs ont confirmé la grande variabilité d'efficacité des différentes lignées de cellules ESh testées. Mais c'est une indication qu'une thérapie cellulaire, peut-être, un jour... ♦

1. D'Amour KA, et al. *Nat Biotechnol* 2006 ; 24 : 1392-401.

2. Grappin-Botton A. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 467-73.

3. Duvillie B, et al. *Diabetes* 2006 ; 55 : 582-9.

Laure Coulombel

médecine/sciences

lucoulombel@medecinesciences.org

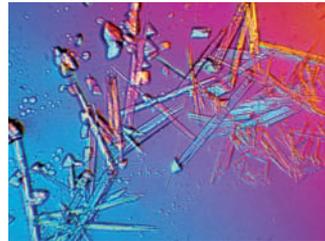
Plus le cœur que les reins...

rénales, qui ne concerne aujourd'hui que certaines populations à risque (diabétiques, hypertendus et sujets âgés de plus de 60 ans), doit-il être étendu ? Quelle est l'évolution à long terme des sujets atteints ? Hallan *et al.* [1] ont répondu à ces questions en suivant pendant 8 ans une cohorte de plus de 65 000 hommes et femmes norvégiens (> 20 ans), dont 3 % de diabétiques et 11,1 % d'hypertendus. La filtration glomérulaire a été estimée par la mesure de la créatinémie et la formule MDRD (*modification of diet in renal disease study*). À l'entrée dans l'étude, 4,7 % des sujets avaient une maladie rénale chronique (filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m²), cette prévalence s'élevant à 44,2 % dans le sous-groupe des hypertendus et des diabétiques et à 93,2 % quand se surajoutait un âge supérieur à 55 ans. Durant la période de suivi, seuls 1,7 % des sujets souffrant d'une maladie rénale chronique à l'entrée dans l'étude ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. En revanche, le risque de décès des suites d'un accident cardiovasculaire était important, et corrélé à la présence et à la sévérité d'une détérioration rénale : 3,5 %,

1. Hallan SI, *et al.* *Br Med J* 2006 ; 333 : 1047.

7,4 % et 10,1 % pour des filtrations glomérulaires comprises entre 59 et 45, 44 et 30 ou

> **Le dépistage des maladies**



inférieures à 30 ml/min/1,73 m², respectivement, des chiffres à comparer avec un risque de 0,4 % chez les sujets exempts de pathologie rénale. Cette étude confirme que le dépistage des maladies rénales ne doit pas être généralisé, mais rester réservé aux situations à risque (hypertension, diabète, âge > 55 ans). Il est en revanche inattendu de constater que si les patients atteints de maladies rénales ont finalement peu de risque de parvenir à une insuffisance rénale terminale, ils doivent être attentifs à leur état cardiovasculaire, le cœur plus que les reins étant le siège de leurs ennuis à venir. D'où l'intérêt d'un dépistage précoce pour combattre la progression de l'insuffisance rénale et diminuer ainsi le risque d'accident cardiovasculaire. À cet égard, on est surpris que les auteurs n'aient pas inclus le dosage de la protéinurie dans les tests

de dépistage utilisés, alors que ce symptôme, qui apparaît précocement, est en lui-même nocif pour l'évolution de la maladie. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

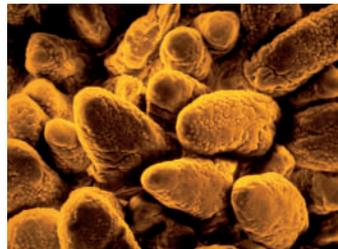
> Le calcium alimentaire est absorbé dans le duodénum et le calcium filtré est

réabsorbé dans le tube contourné distal du rein. Le calcium pénètre de façon active par leur pôle apical dans les cellules épithéliales de ces deux organes en empruntant deux canaux hautement sélectifs qui appartiennent à la famille TRP (*transient receptor potential*), TRPV5 dans les reins et TRPV6 dans l'intestin. Il se lie ensuite à des protéines du cytosol comme la calbindine-D dont l'isoforme 9 est présente dans l'intestin et l'isoforme 28 dans les reins où elle est coexprimée avec TRPV5 et obéit aux mêmes facteurs de régulation. L'isoforme 9 est également exprimée dans le tube distal, mais seulement chez la souris. Le rôle de ces protéines est de maintenir une concentration basse de calcium ionisé dans le cytosol et de transporter le calcium vers le pôle baso-latéral d'où il va passer dans les liquides interstitiels. La question se pose de savoir quels sont les rôles respectifs de TRPV5 et de la calbindine-D_{28K} dans la réabsorption active du calcium dans les reins. Afin d'y répondre, Gkika *et al.* [1] ont utilisé, outre des souris témoins du même fonds génétique, des souris invalidées pour TRPV5, la calbindine-D_{28K} ou les deux et les ont nourries avec un régime pauvre (0,02 %) ou riche (2 %) en calcium. L'absence de TRPV5 induisit une hypercalciurie élevée quel qu'ait été le régime, alors que l'absence

de calbindine-D_{28K} est restée sans effet. Les souris doublement invalidées se comportèrent comme les souris TRPV5^{-/-}. Cette similitude de réponse entre les deux groupes invalidés pour TRPV5 fut confirmée par la mesure de l'absorption intestinale du calcium évaluée par la concentration dans le plasma du ⁴⁵Ca quelques minutes après son administration orale. En effet, si en régime pauvre en calcium, l'absorption intestinale de calcium était normale dans tous les groupes, elle apparaissait augmentée en régime riche en calcium

1. Gkika D, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3020-7.

de calbindine-D_{28K} est restée sans effet. Les souris doublement invalidées se comportèrent comme les souris TRPV5^{-/-}. Cette similitude de



Portier de calcium !

dans les deux groupes de souris invalidées pour TRPV5, comparées aux souris sauvages et calbindine-D_{28K}^{-/-}. Ce résultat s'explique par l'expression accrue dans le duodénum des ARNm de TRPV6 et de la calbindine-D_{9K} chez les souris TRPV5^{-/-} et les souris TRPV5^{-/-}/calbindine-D_{28K}^{-/-} alors que cette expression reste inchangée chez les souris sauvages et les souris cal-

bindine-D_{28K}^{-/-}. Les résultats sont identiques si on considère l'expression protéique de ces transporteurs. Une augmentation de l'expression rénale de la calbindine-D_{9K} dans les deux groupes de souris invalidées pour TRPV5 fut également observée. Enfin, l'augmentation de l'expression de TRPV6 et de la calbindine-D_{9K} était associée à celle des concentrations plasmatiques d'hormone parathyroïdienne et de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ dont on connaît le rôle dans l'absorption intestinale du calcium. L'ensemble de ces résultats montre clairement que le contrôle de l'absorption rénale du calcium se passe à l'entrée de la cellule, TRPV5 en étant le portier. En revanche, la protéine de transport calbindine-D_{28K} joue les comparses et son absence peut être suppléée par son isoforme intestinale, la calbindine-D_{9K}. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

raymond.ardailou@academie-medecine.fr



EPO : le mieux est l'ennemi du bien

> **L'anémie est** fréquente chez les malades en insuffisance rénale chronique (IRC). Elle est habituellement traitée par l'érythropoïétine humaine recombinante, ce qui améliore la qualité de vie de ces patients. Il est admis qu'en dessous de 9 g/100 ml d'hémoglobine (Hb) l'anémie doit être corrigée ; mais le taux à atteindre reste incertain. Deux études récentes essaient de répondre à cette question. Singh *et al.* [1] ont traité 1 432 malades. Ils ont eu pour but d'atteindre une concentration d'Hb de 11,3 g/100 ml chez 717 d'entre eux et de 13,5 g/100 ml chez les 715 autres. Les malades ont été suivis pendant 16 mois ou jusqu'au décès ou la survenue d'un accident vasculaire cardiaque ou cérébral. De telles complications ont été constatées 222 fois avec une distribution asymétrique : 125 chez les malades à hémoglobine élevée vs 97 chez ceux à hémoglobine basse. De plus, le nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus élevé dans le 1^{er} groupe. En revanche, la qualité de vie était identique dans les 2 groupes.

1. Singh AK, *et al.* *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-98.
2. Drüeke TB, *et al.* *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-84.

Drüeke *et al.* [2] recommandent également de ne pas corriger complètement l'anémie. Ils ont étudié 603 patients avec un débit de filtration glomérulaire entre 15 et 35 ml/min/1,73 m² et ont tiré au sort ceux traités jusqu'à atteindre 11 à 12,5 ou 13 à 15 g/100 ml d'Hb. Au bout de 3 ans, on a évalué l'hypertrophie ventriculaire gauche, la progression de l'IRC et la qualité de vie. Entre-temps furent comptés les décès et les accidents vasculaires cardiaques et cérébraux. La fréquence de ces accidents et la masse ventriculaire gauche étaient semblables dans les deux groupes. Mais, dans le groupe à hémoglobine élevée, il fut plus souvent nécessaire d'entreprendre une dialyse, et la prévalence de l'hypertension artérielle fut plus importante. En revanche, la qualité de vie fut jugée meilleure. En conclusion, il faut administrer chez les malades en IRC les doses d'érythropoïétine nécessaires pour assurer un bon état général, mais ne pas vouloir atteindre la concentration physiologique de 15g/100 ml. Ce qui est bon pour le sujet sain ne l'est plus pour l'urémique, probablement du fait du risque cardiaque majeur chez ces malades. ♦



Raymond Ardaillou

Académie de médecine

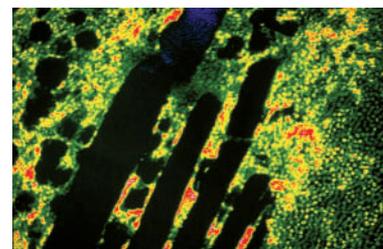
raymond.ardailou@academie-medecine.fr

Les chiens au secours des malvoyants

> **Les rétiniopathies pigmentaires se caractérisent par un rétrécissement** du champ visuel et une perte de la vision nocturne dues à une dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine. Génétiquement très hétérogènes, (sans compter les maladies systémiques auxquelles elles sont associées), elles obéissent à tous les modes de transmission : le plus souvent autosomique récessif (90 % en Suisse), mais aussi dominant (de 9 % en Suisse à 39 % au Royaume-Uni), et lié à l'X (1 % environ). Des dizaines de locus ont été trouvés et, depuis ces dernières décennies, de nombreux gènes ont été isolés, les uns codant pour la cascade de la phototransduction, d'autres pour des protéines intervenant dans le métabolisme des rétinoïdes [1]. L'ensemble des données est regroupé sur un site : RetNet¹. Mais pour les cas isolés, la tâche reste difficile. Parfois, les recherches sur l'animal, le chien en particulier, peuvent s'avérer fructueuses, car il est, lui aussi, atteint de rétiniopathies pigmentaires. C'est ainsi que récemment, en étudiant des chiens de race atteints de dégénérescence rétinienne pigmentaire progressive des cônes et

1. Guilloneau X. *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 1313.
2. Zangerl B, *et al.* *Genomics* 2006 ; 88 : 551-63.
3. Aguirre J, *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982 ; 23 : 610-30.

des bâtonnets, dont la symptomatologie ressemblait à certains cas humains, un nouveau gène a été isolé. Il est impliqué dans la rétinopathie de toutes sortes de races différentes, 18 en tout : bergers, caniches, cockers, épagneuls, esquimaux, terriers... [2]. La maladie est bien connue des vétérinaires et a été décrite initialement chez des caniches [3]. Il a été facile, par analyse du déséquilibre de liaison chez ces chiens de lignées consanguines, de situer le locus et de réduire au maximum la région d'intérêt (une centaine de kb). Elle se situe sur le chromosome 9 du chien en synténie avec le chromosome 17 humain. À partir d'une banque d'EST (*expressed sequence tags*) de rétine de chien, le gène a été cloné. Appelé *prcd* (*progressive rod cone degeneration*), il code une protéine de 54 acides aminés très fortement exprimée dans tous les tissus de la rétine de manière équivalente. La mutation à l'état homozygote, la même dans toutes les races de chiens, a aussi été retrouvée dans un cas humain, une femme originaire du Bangladesh et présentant une dégénérescence rétinienne cliniquement analogue. Le rôle de ce gène *PRCD* n'est pas encore connu, mais il est très conservé chez les vertébrés (il semble absent chez les invertébrés) et doit jouer un rôle essentiel dans le développement et la maintenance des photorécepteurs, spécialement des bâtonnets. Des études moléculaires chez les sujets atteints de ce type de rétiniopathie, en particulier en Asie, doivent être poursuivies pour rechercher de nouveaux cas. ♦



Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>



Psalmopoeus cambridgei

> **Les créatures venimeuses sont très dissuasives** vis-à-vis de leurs concurrents ou de leurs prédateurs. Car les venins contiennent toute une pharmacopée de substances toxiques dont beaucoup agissent en bloquant les canaux calciques, avec de redoutables conséquences, parfois mortelles [1]. Mais la douleur qui accompagne piqûres et morsures provient de toxines peptidiques différentes agissant sur les neurones sensoriels et induisant une sensation de brûlure plus ou moins vive, sans créer de lésions cellulaires irréversibles. Il s'agit souvent de toxines ICK (*inhibitor cystine knot*), dont les ponts disulfure confèrent à la molécule une structure rigide due à la formation d'un nœud de cystine. Ces substances sont présentes dans le venin de scorpion, de cône (gastéropodes marins, famille des Conidés) et de mygale (famille des Théraphosidés) [2]. Curieusement, on

les retrouve aussi dans les piments (*Capsicum*, famille des Solanacées), originaires du Nouveau Monde, mais répandus sur la planète en

1. Tiaho F, et al. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 947-51.
2. Zhu S, et al. *FASEB J* 2003 ; 17 : 1765-7.
3. McKemy DD. *Mol Pain* 2005 ; 1 : 1-16.
4. Siemens J, et al. *Nature* 2006 ; 444 : 208-12.
5. Choi SJ, et al. *FEBS Lett* 2004 ; 572 : 109-17.
6. Liang S, et al. *Toxicon* 2004 ; 434 : 575-85.

de multiples variétés, souvent utilisées en cuisine pour le plus grand bonheur des amateurs de mets épicés de tous les continents (sauces tabasco, harissa, sriracha). Pourquoi ces peptides ICK existent-ils à la fois chez les animaux et les plantes ? Il s'agirait, non pas d'une même origine, mais plutôt d'une évolution convergente. Leurs cibles sont les canaux TRP (pour *transient receptor potential*), sur lesquels elles agissent généralement comme inhibi-

teurs. Parmi ceux-ci, on peut citer le TRPM8, qui intervient dans la sensation de froid que procure la menthe [3] ou le récepteur de la capsaïcine, TRPV1. La capsaïcine, qui donne un sensation de brûlure, est contenue dans diverses espèces de *Capsicum* (piment de Cayenne, paprika, yeux d'oiseau, pili pili...). Mais cette substance n'est pas seulement un ingrédient culinaire. Elle entre aussi dans la composition de certains gaz lacrymogènes utilisés pour réprimer les émeutes. Tout récemment, une équipe de Californie (États-Unis) vient de découvrir que plusieurs toxines très voisines [4], agissant aussi sur les canaux TRP, étaient présentes chez des mygales comme *Psalmopoeus cambridgei* (originaire des Caraïbes) [5], ou *Ornithoctonus huwena*, originaire de Chine [6]. *P cambridgei* possède 3 vanillotoxines ou VaTx, et les chercheurs ont pu montrer que VaTx3 a aussi pour cible TRPV1, mais elle agit sur lui comme agoniste. Il reste encore beaucoup à apprendre des vanillotoxines et huwenotoxines (HuTx), qui vont servir d'outils pharmacologiques pour mieux étudier la structure des canaux TPR et leur subtile régulation. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

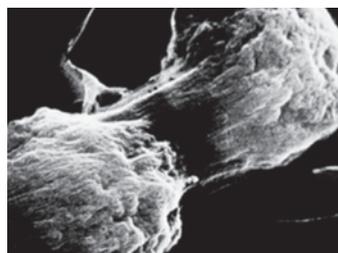
Interruption thérapeutique dans l'infection à VIH, la fin d'un mythe ?

tation des résultats de cette étude lors de la treizième conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes ainsi que celle de l'étude ANRS 1269 Trivacan [2] ont constitué un grand choc pour la communauté du VIH, chercheurs, cliniciens et associatifs. L'arrivée des traitements antirétroviraux hautement actifs en 1996 avait permis de qualifier l'infection à VIH de « maladie chronique ». Mais à l'inverse de ce qui se passe dans d'autres maladies chroniques, comme le diabète ou l'hypertension, et notamment du fait des effets indésirables associés aux traitements, restait l'espoir de pouvoir ne prendre les traitements que de façon intermittente. SMART est un essai international conduit dans 318 centres dans 33 pays dans lequel 5 472 patients étaient inclus lors de son interruption.

Les patients dont le nombre de CD4 à l'inclusion était supérieur à 350/ml, étaient tirés au sort soit pour recevoir le traitement de façon continue, soit

> L'étude

Smart vient d'être publiée [1]. La présence



pour l'interrompre jusqu'à ce que le taux de CD4 décroisse en dessous de 250/ml. L'essai a été interrompu lorsqu'on a observé que le taux de

progression clinique (Sida ou décès) était plus élevé dans le bras intermittent que dans le bras continu (risque relatif : 2,6), alors même que le taux de complications cardiovasculaires, hépatiques ou rénales était également plus élevé dans le groupe traitement intermittent (risque relatif : 1,7), contrairement à l'hypothèse qui était à la base de l'essai. Les résultats de l'étude Trivacan conduite en Côte d'Ivoire et dont les règles d'arrêt et de reprise étaient identiques à celle de Smart, sont similaires, même si le risque absolu de progression est plus élevé dans ce pays d'Afrique subsaharienne. Que conclure de ces deux études ? En tout état de cause, le seuil de reprise étudié dans ces deux études est trop bas. Il se peut également que le seuil d'interruption de 350 lymphocytes T CD4+/ml soit également trop bas. Outre la remise en question de la possibilité d'interrompre le traitement antirétroviral une

fois qu'il est commencé, ces deux essais reposent la question du seuil idéal à partir duquel débiter le traitement, question qui n'a toujours pas été tranchée. ♦

Dominique Costagliola

Insertm U720

dcostagliola@ccde.chups.jussieu.fr

1. The SMART study group. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2283-96.

2. Danel C, et al , for the Trivacan ANRS 1269 trial group. *Lancet* 2006 ; 367 : 1981-9.



L'éléphant d'Asie se reconnaît dans une glace

> **Se reconnaître dans un miroir (MSR, *mirror self-recognition*)**, c'est-à-dire s'identifier soi-même, est considéré comme limité à l'espèce humaine et aux singes anthropoïdes, allant de pair avec des possibilités d'empathie et de comportement altruiste. Ces dernières capacités s'observent chez les dauphins et les éléphants. Le cerveau des éléphants est volumineux, et sa structure est aussi complexe que celle de l'homme [1]. Cela a incité des chercheurs américains à rechercher une capacité de MSR chez des éléphants d'Asie (*Elephas maximus*) du zoo du Bronx (NY, États-Unis) [2]. Pour que les animaux puissent s'observer, il a fallu construire un miroir de 2,50 mètres de hauteur. L'épreuve a comporté ensuite 4 étapes : (1) Le temps passé devant le miroir, qui est une réponse sociale, a augmenté de jour en jour. (2) L'inspection physique du miroir ; les animaux ont exploré sa surface, ont cherché à le contourner, à voir par derrière en s'agenouillant devant, la trompe étant dans ce cas un outil précieux pour les explo-

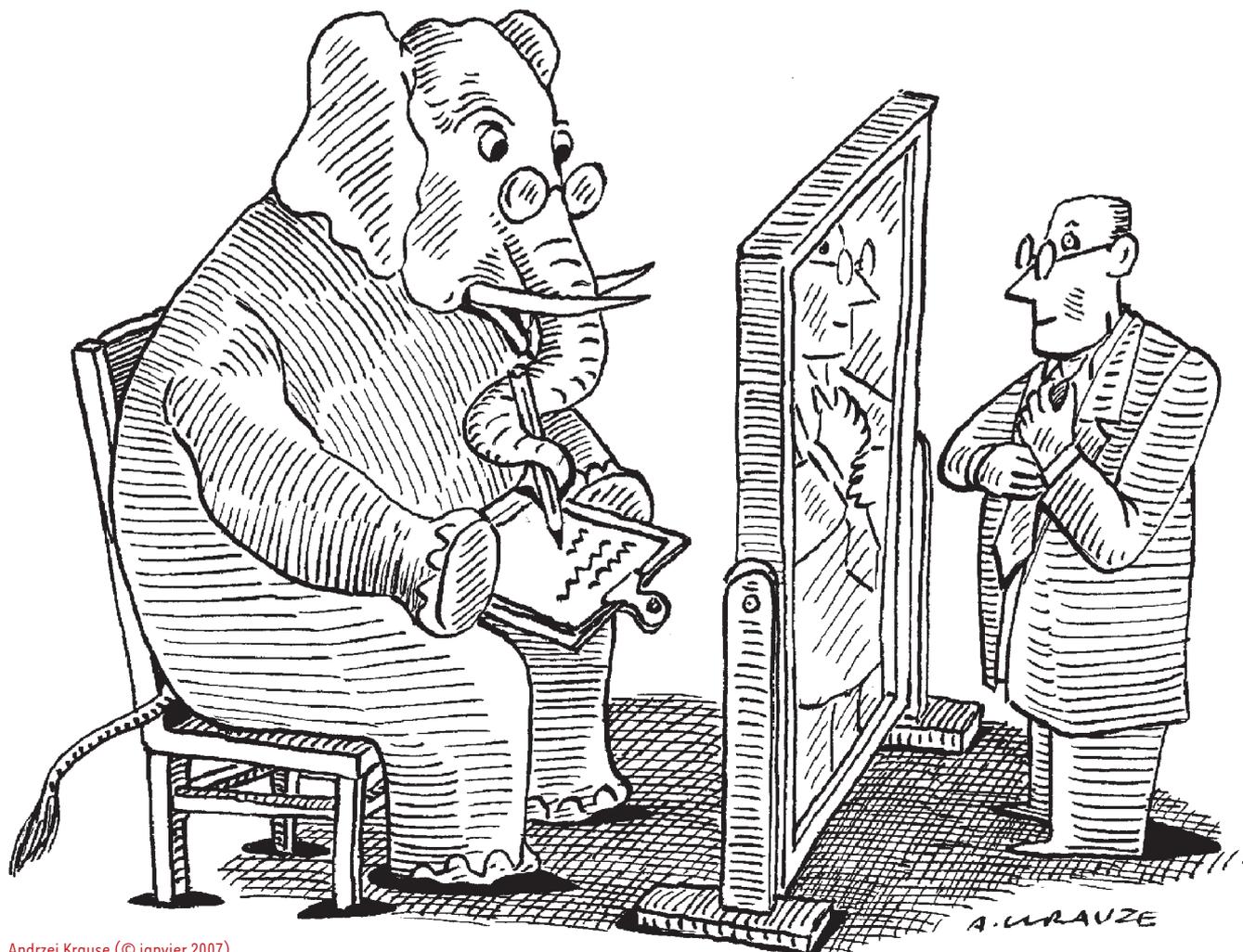
ration. (3) Le comportement des éléphants au cours des répétitions ; ils ont apporté de la nourriture au pied du miroir, pratiqué en face de lui des mouvements oscillatoires, mis leur trompe dans leur bouche en se regardant, toutes activités indiquant qu'ils s'exploraient eux-mêmes, semblables en cela à celles que pratiquent les grands singes dans les mêmes circonstances. (4) La dernière étape, le *mark test*, consiste à vérifier qu'un animal utilise le miroir pour toucher sur son propre corps un repère invisible. L'expérience a consisté à faire sur la tête de l'éléphant d'un côté une marque visible, de l'autre une marque de texture et d'odeur spécifiques mais non visible. Avec des allers et retours, l'animal comprend ce qu'il en est et touche rapidement la tache colorée. *Elephas maximus* ayant franchi ces 4 étapes a ainsi démontré qu'il est capable de se reconnaître et s'identifier. L'évolution de ses capacités cognitives est proche de celle des dauphins et des grands singes. Recouvre-t-elle des capacités d'empathie et d'altruisme ? Cela reste à démontrer, d'abord chez ces animaux en captivité, et aussi chez les éléphants en milieu naturel... s'il en reste assez pour les étudier. ♦

1. Shoshani J, et al. *Brain Res Bull* 2006 ; 70 :124-57.
2. Plotnik JM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 17053-7.

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

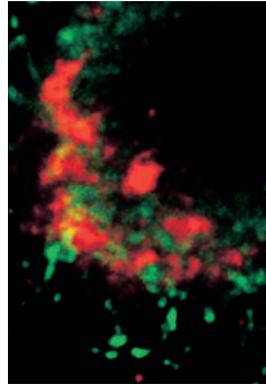


Andrzej Krause (© janvier 2007)

Thymus sans NK ? Ça se GÂTE !

cibles tumorales en l'absence de sensibilisation préalable. Elles jouent également un rôle important dans la lutte contre les infections, notamment virales. Ces cellules trouvent leur origine dans la moelle osseuse à partir d'un précurseur commun avec les lymphocytes T. On considère habituellement que le développement NK, à partir de ces précurseurs T/NK, s'effectue dans la moelle osseuse, engendrant des cellules mûres pouvant migrer vers des organes périphériques, foie, ganglions, utérus, où elles peuvent acquérir certaines spécialisations fonctionnelles. Cependant, la parenté des NK avec les cellules T, leur présence dans le thymus et la capacité de différenciation NK des précurseurs thymiques, avaient suggéré que cet organe jouait un rôle dans le développement de cellules NK [1]. C'est ce que vient de démontrer formellement l'équipe de J. Di Santo (Institut Pasteur, Paris, France) [2]. Ils ont identifié une voie thymique de différenciation NK chez la souris, sous la dépendance d'un facteur de transcription T, GATA-3 et d'une cytokine, l'interleukine-7 (IL-7).

► Les cellules NK (*natural killer*) ont été caractérisées par leur capacité à tuer des



Chez l'homme, les cellules NK circulantes se divisent en 90% de CD56⁺CD16⁺ et 10% de CD56⁺CD16⁻. Tandis que les premières présentent un fort potentiel cytotoxique, les CD56⁺CD16⁻ ne sont que

faiblement lytiques, mais possèdent une grande capacité de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [3]. Cette distinction fonctionnelle parmi les cellules NK était inconnue chez la souris. Mais les NK thymiques GATA-3⁺ exprimant le récepteur pour l'IL-7 (CD127) qui quittent le thymus, présentent les mêmes caractéristiques fonctionnelles que les NK humains CD56⁺CD16⁻, c'est-à-dire une forte capacité de sécrétion de cytokines et une faible activité cytotoxique. De plus, les auteurs ont retrouvé chez l'homme une expression de GATA-3 et CD127 dans les NK du thymus et elle est associée préférentiellement au phénotype CD56⁺CD16⁻ dans le sang. Ainsi GATA-3 et un de ses gènes cibles, CD127, à travers la notion de NK thymiques, réconcilient l'homme et la souris quant à l'existence de deux populations NK, l'une cytolytique et l'autre immunorégulatrice. ♦

Christian Schmitt
Inserm U448

christian.schmitt@creteil.inserm.fr

Quand les souris attrapent la grippe espagnole

► La grippe de 1918 a causé environ 30 millions de décès à travers le monde. Les études histopathologiques rétroactives ont montré des lésions pulmonaires importantes : bronchite, alvéolite, œdème et destruction de l'épithélium, les réactions immunitaires à l'origine de ces lésions restant méconnues. Depuis, les séquences codantes du virus ont été identifiées, le virus, de type H1N1, a été caractérisé et reconstruit par génétique inverse (r1918) pour déterminer les raisons de cette virulence exceptionnelle [1]. Dans ce premier essai, on a constaté répllication et croissance augmentées. De plus, ce virus tue les souris, et les embryons de poulet dans l'œuf. Un travail états-unien pluricentrique, coordonné à l'Université de Seattle (WA) présente, chez la souris, une étude expérimentale de la réaction immunitaire et des lésions qu'elle entraîne [2]. L'infection a été pratiquée par voie nasale en utilisant, comme témoin le virus reconstitué entier, un autre virus H1N1 (Tx91), mais aussi des virus ne contenant qu'une fraction des protéines de r1918, soit HA et NA (2:6 1918), soit HA, NA, M, NP et NS (5:3 1918). Comme dans le travail précédent, les souris infectées par r1918 ont présenté une pathologie pulmonaire sévère, et le décès a été rapide. À J3, on observait une bronchite nécrotique, avec alvéolite et œdème, souvent multifocale et riche en neutrophiles. À J5, les

lésions s'étaient aggravées, les histiocytes étaient plus nombreux que les neutrophiles. Chez les témoins, les lésions étaient beaucoup plus modérées, les histiocytes étaient prédominants dès le début. Le caractère modéré des lésions chez les souris infectées par une partie seulement des protéines 1918 suggère une coopération nécessaire entre la totalité des protéines pour une réponse sévère. Afin de préciser la nature des lésions, les auteurs ont utilisé les techniques de *microarray* d'ARN et de

1. Tumpsey TM, et al. *Science* 2005 ; 310 : 77-80
2. Kash JC, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 578-81.



PCR. Ils ont mis en évidence une expression accrue (au moins x2) et prolongée des gènes impliqués dans la réaction immunitaire, cytokines, chimiokines, gènes de l'apoptose ; à l'inverse il y avait, par rapport aux témoins, une diminution d'expression des gènes du cycle cellulaire et du métabolisme du glutathion, qui ont une valeur protectrice. Tous ces signes étaient statistiquement corrélés à la gravité de la maladie, de façon particulièrement nette

concernant les gènes impliqués dans la mort cellulaire. L'infection par r1918 stimule l'expression des ARN de Fas et des caspases-8 et -9. Toutes ces données sont très comparables à ce que l'on sait du virus H5N1 hautement pathogène de la grippe aviaire. Il est, à cet égard, important de constater que la totalité des gènes du virus 1918 semble nécessaire pour entraîner un syndrome léthal. L'expérimentation sur d'autres animaux doit permettre d'affiner ces résultats. ♦

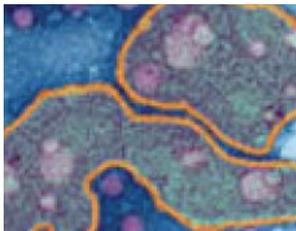
Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Grippe aviaire : le diagnostic ne sera pas si simple

➤ **Avec le retour de l'hiver dans l'hémisphère nord réapparaît** le spectre de la grippe aviaire liée au virus H5N1 [1]. Comme le suggèrent deux études récentes réalisées en Turquie et en Indonésie depuis 2005 et portant chacune sur huit cas, le dépistage et le diagnostic pourraient s'avérer complexes [2, 3]. L'analyse des cas groupés indonésiens (8 cas répartis en trois groupes) montre que la notion de contact avec des volailles malades, loin d'être constante, n'a pas pu être objectivée dans la majorité des cas sources. À l'inverse, parmi les 625 malades turcs avec une suspicion clinique d'infection à H5N1, seuls 290 avaient pu être en contact avec des volailles malades et le diagnostic n'a finalement été confirmé que chez huit personnes. La présentation clinique de la maladie était extrêmement hétérogène, associant formes modérées spontanément résolutive, y compris chez des enfants, et formes



sévères voire mortelles, y compris chez des adultes, alors que le taux de mortalité rapporté est classiquement beaucoup plus élevé dans la population infantile (jusqu'à 89 % des cas). Du point de vue diagnostique biologique, les deux études soulignent la négativité complète des tests rapides antigéniques, et pour l'étude turque la faible sensibilité des tests PCR sur des prélèvements naso-pharyngés qui doivent être répétés ou remplacés par des prélèvements intratrachéaux. Ces difficultés diagnostiques peuvent retarder l'administration du traitement antiviral, comme ce fut le cas en Indonésie où seulement 3/8 personnes ont bénéficié d'un traitement spécifique par oseltamivir (Tamiflu®), et seulement cinq à dix jours après le début de symptômes. Ces études incitent à la pratique plus large et plus précoce de tests diagnostiques adaptés devant un tableau clinique grippal dans un contexte d'épidémiologie au virus H5N1. ♦

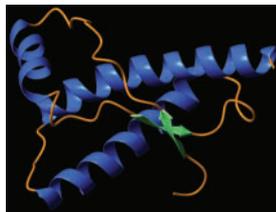
Caroline Charlier

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

caro_charlier@yahoo.fr

Cinquante ans d'incubation pour une maladie à prions

➤ **L'épidémie de vache folle, les cas humains de maladie de Creutzfeldt-Jakob** (160 cas en Grande-Bretagne et des cas sporadiques ailleurs) ont éveillé l'attention sur les maladies à prions et leur caractère épidémique. Un modèle d'étude était fourni par les épidémies de Kuru observées dans un groupe ethnique spécifique de Papouasie Nouvelle-Guinée dans les années 1950 [1]. La route de transmission était, dans ce cas, un endocannibalisme : on mangeait, et on faisait manger aux enfants, par respect, certains organes des défunts, et en particulier leur cerveau. Le syndrome cérébelleux du Kuru, d'évolution toujours fatale, se développait après un temps variable, en moyenne douze ans, plus long chez les hommes que chez les femmes. Les périodes d'incubation les plus courtes qui aient été observées sont de l'ordre de cinq ans. Comme dans le cas de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le développement de la maladie est associé à un génotype défini, présence d'une méthionine (et non d'une valine) au codon 129 de la protéine PrP, et peut-être temps d'incubation plus long chez les hétérozygotes que chez les homozygotes. En 1960, le pays étant passé sous administration australienne, le cannibalisme a été strictement interdit, et sa pratique



semble avoir totalement disparu. Une étude épidémiologique a, cependant, été entreprise ces dernières années, de 1996 à 2004, menée par des chercheurs anglais et australiens, en collaboration avec des équipes médicales locales [2]. Pendant cette période, onze cas de Kuru ont été identifiés dans la zone suspecte (South Fore). Tous ces onze patients étaient nés avant la fin de la décennie 50, où a cessé le cannibalisme. Pour ces sujets, la durée d'incubation minimale s'échelonnait donc entre 36 et 41 ans. Elle pouvait même, chez les hommes, atteindre et dépasser 50 ans. La méthionine était retrouvée, au moins à l'état hétérozygote, au niveau du codon polymorphe 129. Étant donné que la barrière d'espèce peut allonger le temps d'incubation, on peut même se demander si de tels délais d'incubation ne pourraient pas exister dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, transmise à l'homme à partir de bovins. Les cas observés jusqu'à présent se situent dans la durée des incubations courtes du Kuru. La dose reçue, l'âge du récipiendaire interviennent-ils ? Les expérimentations sur souris ont montré aussi qu'il existe des sous-populations plus susceptibles que d'autres. Toutes ces données incitent évidemment à la prudence avant de déclarer terminée l'épidémie de vache folle et de maladie de Creutzfeldt-Jakob. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> **Emil Fisher nous a imposé une idée**

simple : l'enzyme est une serrure, son substrat est la clé. La mise en pratique de cette notion stéréochimique a été généralisée par le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux. Une enzyme est un ensemble de serrures en équilibre, chaque serrure peut s'accommoder d'une clé. En revanche, Kosland voyait les protéines comme des objets mous, se modifiant au contact des ligands. Le monde des protéines évanescents et sans structure qui s'adapte à la première clé venue s'oppose ainsi au monde des protéines-serrures « dures » et symétriques n'interagissant qu'avec une seule clé spécifique. Les structures cristallographiques des protéines nous apparaissent comme uniques et rigides. Nous avons donc une préférence pour le modèle clé-serrure et sa généralisation dans le modèle allostérique. Le métabolisme des médicaments est largement dominé par la famille des cytochromes P450 et l'un des membres de cette famille, le cytochrome P450 3A4, est impliqué dans la métabolisation de près de la moitié des médicaments du marché. Cette famille de

1. Ekroos M, Sjogren T. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 13682-7.

L'enzyme qui voulait se faire plus grosse que le...



protéines a mobilisé l'énergie de nombreuses équipes pour déchiffrer leurs modes de fonctionnement moléculaire. Marika Ekroos et Tove Sjogren [1] ont réussi à cristalliser cette enzyme dans des conformations où elle s'est liée soit à l'érythromycine, soit au kétoconazole. Les deux structures sont différentes et le site actif montre un accroissement en volume de plus de 80 % quand on le compare à la structure de l'enzyme sans substrat. Ces résultats alimentent plusieurs débats et servent de modèles à d'autres cas de figures biologiques. La malléabilité des enzymes et en particulier des cytochromes P450 permettrait d'expliquer leur faible spécificité de substrat, mais cela empêcherait toute tentative de modélisation de l'interaction enzyme-substrat et donc de criblage virtuel.

Comment alors reconnaître une protéine « rigide », ou présentant un nombre fini et limité de conformations, d'une protéine qui s'adapte au substrat qu'il rencontre ? Dans le premier cas, on peut essayer de rationaliser la découverte de molécules interagissant spécifiquement avec une protéine. Mais pour une protéine molle, il va falloir inventer de nouvelles approches pour rationaliser la découverte de nouveaux médicaments. ♦

Jacques Haiech
UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr

Golden retriever : un chien qui rapporte

> **L'équipe de G. Cossu (Milan, Italie) travaille depuis plusieurs années à la mise au point d'une approche de thérapie cellulaire fondée sur l'utilisation des mésoangioblastes pour corriger les dystrophies musculaires.** Ainsi avait-elle pu montrer que l'injection intra-artérielle de ces cellules permettait de corriger un déficit en sarcoglycane [1]. Rappelons que les mésoangioblastes sont des cellules multipotentes issues d'aorte fœtale ou de vaisseaux postnatals, capables de se différencier dans la plupart des tissus du mésoderme. Cette équipe italienne vient de tester une approche équivalente sur un modèle de chien déficient en dystrophine (chien GRMD, *Golden retriever muscular dystrophy*), dont les signes cliniques miment ceux de la myopathie de Duchenne [2]. Dix chiens myopathes ont reçu par voie intrafémorale 3 à 5 injections à 1 mois d'intervalle de 50 millions de mésoangioblastes canins, soit normaux (greffe allogénique) associées à un traitement immunosuppresseur, soit autologues transduits *in vitro* par un lentivirus exprimant une microdystrophine humaine. L'expression de la dystrophine et la reconstitution des autres protéines du complexe membranaire ainsi que les performances motrices et musculaires de ces animaux ont été



comparées à celles de trois chiens myopathes n'ayant reçu aucun traitement. Il est possible d'apprécier les performances motrices des animaux sur des vidéos consultables sur le site du journal *Nature*. Alors que les chiens non traités du même âge se meuvent avec de grandes difficultés, la motricité est conservée chez les animaux traités par cinq injections de mésoangioblastes hétérologues, et, chez ceux dont le traitement a démarré plus tardivement, à 5 mois, elle est réellement restaurée. Les résultats sont moins spectaculaires avec l'injection de cellules autologues génétiquement modifiées. L'histologie musculaire montre une morphologie préservée avec de larges zones de fibres musculaires exprimant la dystrophine dans différents muscles. La force de contraction musculaire mesurée sur fibres isolées confirme l'amélioration fonctionnelle induite par cette approche thérapeutique. Enfin, l'étude de la réaction immunitaire induite par la transplantation de mésoangioblastes révèle l'absence d'anticorps et une activation lymphocytaire minime. Alors que le transfert du gène de la dystrophine chez le chien restait encore décevant, voici, trois ans après les premiers résultats obtenus chez la souris dystrophique traitée par injection de mésoangioblastes, une réelle opportunité d'amélioration fonctionnelle pour les patients myopathes ! ♦

1. Gilgenkrantz H. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1076.
2. Sampaolesi M, et al. *Nature* 15 novembre 2006, online.

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

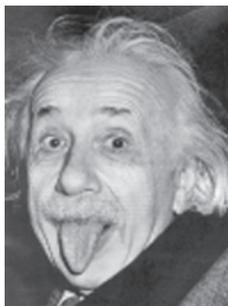


SP110, un locus contrôlant la susceptibilité à la tuberculose

> Environ 2 milliards d'individus, soit le tiers de la population mondiale, sont infectés par le *Mycobacterium tuberculosis*, mais seuls 10 % d'entre eux développeront une forme clinique de tuberculose. Les causes sont sûrement multifactorielles, impliquant tant les réactions hôte-pathogène que l'environnement. Deux séries d'arguments suggèrent un rôle des facteurs génétiques chez l'hôte : l'étude de jumeaux homozygotes, et les différences entre les groupes ethniques [1]. Les études menées sur un modèle murin ont identifié sur le chromosome 1 un gène *Nrampl* en déséquilibre de liaison avec la susceptibilité au BCG. Bien que des cas d'association entre *NRAMP1* et la maladie aient été observés chez l'homme, il n'existait pas d'évidence d'une protection chez la souris. La poursuite du travail chez des souris congéniques a montré sur le même chromosome 1, et à proximité de *Nrampl*, un autre locus, *sst1* (*supersusceptibility to tuberculosis 1*) intervenant dans l'immunité innée anti-tuberculeuse [2]. Un gène candidat, nommé *lpr1* (*intracellular pathogen resistance 1*) a été identifié dans le locus *sst*. Il est activé dans les macrophages résistants, et n'est pas exprimé en cas de susceptibilité. Son introduction transgénique reproduit les effets majeurs de *sst1*. Son mode d'action comporte une modification du processus de mort cellulaire, qui se produit par apoptose et non plus par nécrose.

> La sapidité : sucré, salé, amer, acide à laquelle s'ajoute les saveurs et autres saveurs font du goût un précieux organe des sens. Cette chimiosensibilité dépend de récepteurs spécifiques pour des ligands exogènes non volatils. Ils se situent dans les papilles gustatives, classées en 4 types, parmi lesquels on compte les papilles fongiformes disséminées sur la face dorsale de la langue. Chez l'homme, elles sont au nombre de 200 environ (100 chez la souris). Les premiers soulèvements papillaires de l'épithélium lingual apparaissent vers la 9e semaine du développement embryonnaire, et les papilles fongiformes un peu plus tard, au contact de terminaisons nerveuses. Mais quelles sont les voies de signalisation qui les régissent ? Une équipe américaine vient de fournir un élément de réponse grâce à une étude moléculaire très complète chez des souris transgéniques [1]. Elle montre que la voie de signalisation Wnt- β -caténine est activée dans les placodes fongiformes en développement.

Du goût !



Enfin, les chercheurs du MRC ont mené en Afrique de l'Ouest (Gambie, Guinée, Guinée-Bissau) une étude d'épidémiologie humaine [3]. Les auteurs ont recherché des polymorphismes du gène *SP110*, homologue humain le plus proche de *lpr1* murin, en relation avec des observations familiales de tuberculose. Parmi les variants trouvés, ils ont constaté dans trois cas une transmission au malade de l'allèle commun plus fréquente qu'attendu ($p = 0,02, 0,02$ et $0,01$). L'un d'entre eux, situé dans l'exon 11 entraîne une substitution d'acide aminé (leucine > sérine), les autres sont introniques, et il n'est pas prouvé qu'ils aient eux-mêmes un rôle fonctionnel. En Gambie (219 familles), les auteurs ont, cependant, montré qu'ils sont en déséquilibre de liaison entre eux, situés dans un bloc de 31 kb, suggérant donc l'existence dans cette région d'un locus de susceptibilité à la tuberculose. La protéine SP110 fait partie d'un complexe nucléaire multiprotéique exprimé dans les leucocytes et la rate. Sa fonction est encore incomplètement connue, elle pourrait intervenir dans la différenciation myéloïde. Des études menées au Japon ont montré qu'une isoforme de SP110 est un activateur transcriptionnel qui se lie au *core* de la protéine de l'hépatite C. Enfin, des protéines des corps nucléaires, dont SP110, sont impliquées dans le circuit de l'IFN- γ . SP110, par ces multiples fonctions, se présente donc, avec *NRAMP1* comme un locus de régulation majeur de la susceptibilité à la tuberculose. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Une mutation de la β -caténine épithéliale provoque une surproduction et une augmentation de volume des papilles fongiformes. À l'inverse, une délétion du gène de la β -caténine épithéliale empêche l'initiation de la morphogenèse des papilles fongiformes. On savait que le gène *DKK1* (*Dickkopf1*), très conservé chez les vertébrés et essentiel dans le développement du pôle céphalique, inhibe la voie Wnt- β -caténine [2]. Effectivement, la présence ectopique du produit de *Dkk1*, non seulement bloque le début de la morphogenèse, mais aussi l'innervation de l'épithélium lingual. Ainsi, la voie Wnt- β -caténine est indispensable au développement et à la répartition de ces papilles. Aucune pathologie gustative liée à des troubles de cette voie n'a encore été décrite chez l'homme, mais que sait-on des goûts et des couleurs ?... ♦

1. Liu F, et al. *Nat Genet* 2006 online.

2. Niehrs C, et al. *Int J Dev Biol* 2001 ; 45 : 237-40.

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Quand la science rejoint l'art
Collection photographique de l'Inserm
(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 41 : Culture primaire d'hépatocytes sur collagènes (photo Bruno Clément)
Page 42 : Vue transverse d'ADN (photo Jean-Louis Martin)
Page 43 : Carcinome basocellulaire (photo Nicole Basset-Seguin)
Page 43 : Adipocytes en culture (photo Michel Depardieu)
Page 44 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)
Page 44 : Cellules de l'intestin grêle (photo Claudia Haffen)
Page 45 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)
Page 45 : Anomalie de la cornée (photo Jacques Durand)
Page 46 : Cellule infectée par le VIH (photo Jean-Claude Chermann)

Page 48 : Cellules non activées où se trouvent des molécules du CMH-I dans l'appareil de Golgi, et LAMP-1 dans des structures tubulaires (photo Peter van Endert)
Page 49 : Virus H5N1 (photo Michel Depardieu)
Page 49 : Structure tridimensionnelle de la protéine prion normale recombinante de hamster (photo Jean-Pierre Liautard)
Page 51 : *Mycobacterium tuberculosis* (photo Corinne Demerens)

Ateliers de formation 2007

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 03 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 177

Méthodes statistiques et nouvelles stratégies de recherche de gènes impliqués dans les maladies communes

Organisateurs : Alexandre Alcais (Inserm U550, Paris), Philippe Broët (Inserm U780, Faculté de Médecine, Paris Sud),
Emmanuelle Génin (Inserm U535, Villejuif), David Trégouët (Inserm U525, Paris)

Phase I • Le point sur...

31 mai-1^{er} juin 2007 • La Londe-Les-Maures (Toulon)

Objectifs • Si l'existence de facteurs génétiques de susceptibilité est fortement soupçonnée dans de nombreuses maladies, leur identification est souvent difficile. Avec le développement de grands projets internationaux comme le projet «HapMap» de cartographie des variations courantes dans la séquence de l'ADN humain, de nouvelles possibilités semblent ouvertes pour permettre une recherche systématique à l'échelle de tout le génome des facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies. L'information générée par le projet est déjà dans le domaine public et il semble nécessaire de faire le point sur les avantages et les limites de ces approches de recherche systématique et de présenter les différentes alternatives comme les approches gènes candidats ou systèmes de gènes candidats.

Public • Épidémiologistes, biostatisticiens, chercheurs, post-doctorants, doctorants, ingénieurs travaillant dans le domaine de l'épidémiologie génétique, l'épidémiologie ou la pharmacogénétique et ayant une bonne connaissance des outils statistiques et des concepts génétiques utilisés en épidémiologie génétique.

Les conférences seront en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme • Recueil des données : aspects méthodologiques et éthiques. Les différentes stratégies d'analyse (gènes candidats - régions candidates - chaînes métaboliques versus tour du génome) et les problèmes posés : choix des marqueurs, tests multiples. Modélisation des données issues de SNP-array.

Avec la participation de • Laurent Abel (Paris, France), Alexandre Alcais (Paris, France), Henrik Bengtsson (Berkeley, Etats-Unis), Yoav Benjamini (Tel Aviv, Israël), Catherine Bourgain (Villejuif, France), Lon Cardon (Oxford, UK), David Clayton (Cambridge, UK), Françoise Clerget-Darpoux (Villejuif, France), Florence Demenais (Evry, France), Ivo Gut (Evry, France), Emma Meaburn (Londres, UK), Daniel Stram (Los Angeles, USA), Laurence Tiret (Paris, France), David Trégouët (Paris, France)

Phase II • Maîtrise technique

4-5 juin 2007 • Paris

Programme • Présentation des bases de données de SNPs et des méthodes de sélection de SNPs dans des gènes candidats ou à l'échelle du génome. Les logiciels d'analyse de génétique statistique pour détecter une liaison génétique ou tester des associations.

Les méthodes de modélisation.

Sélection • 10 candidats seront sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Date limite d'inscription : 30 mars 2007