

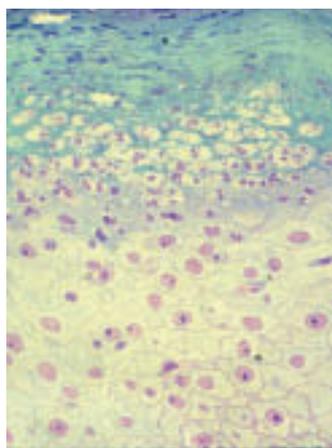


SOMMAIRE DES BRÈVES

- 139 • L'interleukine-22, médiateur lymphocytaire T essentiel dans le développement du psoriasis ?
- 140 • Une première : une porphyrie contrôlée en *trans* par le facteur GATA-1 lié à l'X
- 140 • *Klebsiella oxytoca* : une autre cause infectieuse de colite hémorragique liée aux antibiotiques
- 141 • Oiseaux des villes, oiseaux des bois
- 142 • « Le temps ne fait rien à l'affaire... », mais l'inhibiteur du cycle cellulaire p21, si !
- 142 • Combien de médicaments ? Combien de cibles ?
- 143 • Vive la mécanobiologie !
- 143 • Hypospadias et région Xq28
- 144 • Un nouveau médiateur de l'inflammation et de la fibrose : le récepteur DDR1
- 144 • Les calpaïnes : de nouveaux acteurs de l'inflammation dans les glomérulonéphrites
- 145 • Une canalopathie à l'origine d'une insensibilité à la douleur
- 146 • L'écologie microbienne intestinale contribue-t-elle à l'obésité ?
- 146 • Myopathie à surcharge lipidique et *adipose triglyceride lipase*
- 147 • Comment les canaux calciques parlent-ils au noyau ?
- 147 • Anatomie des vésicules synaptiques révélée par dissection protéomique
- 148 • Sémaphorine et réparation de la moelle épinière : la lumière arrive de l'Orient
- 148 • La protéomique comparative appliquée aux vésicules mantelées
- 149 • Des cellules souches dans le liquide amniotique ...

L'interleukine-22, médiateur lymphocytaire T essentiel dans le développement du psoriasis ?

► **Le psoriasis touche environ 3 millions de Français. Cette maladie inflammatoire chronique cutanée qui se manifeste par un érythème d'intensité variable, bien limité et souvent plus marqué en périphérie qu'au centre, est une maladie auto-immune complexe qui comporte des formes graves invalidantes. Elle se caractérise par une hyperplasie épidermique (l'acanthose) et une infiltration de leucocytes. La signature moléculaire du psoriasis trouve son origine dans les interactions cellulaires entre les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et les kératinocytes [1].** Récemment, il a été montré qu'une population unique de lymphocytes T *helper* produisant de l'interleukine-17 (IL-17) (T_H17) jouait un rôle important dans la pathogénicité associée au psoriasis [2]. Zheng *et al.* viennent de démontrer en ce début d'année 2007, dans une lettre publiée dans *Nature* [3], que c'est uniquement l'IL-22, produite elle aussi par les T_H17 , qui est responsable de l'acanthose. En effet, une série d'expériences faisant appel à différents types de souris transgéniques, et surtout à des animaux invalidés pour l'expression du gène de l'IL-22 ($IL-22^{-/-}$), a permis de démontrer *in situ* que, sous l'action de l'IL-23, les lymphocytes T_H17 sécrètent les deux interleukines 22



et 17 (pour lesquelles il est clairement montré que leur expression est différemment régulée), et que seule la première est capable d'induire l'activation kératinocytaire. C'est au niveau de l'oreille de la souris - modèle animal de référence en matière d'étude de maladie inflammatoire cutanée -, qu'il a été mis en évidence, chez la souris sauvage et pas chez la souris $IL-22^{-/-}$, que l'injection d'IL-23 conduit à la phosphorylation des facteurs de transcription stat3 des kératinocytes, passage obligé pour le développement du psoriasis. Bien que l'injection d'IL-23 dans l'oreille de souris ne représente pas en soi le modèle idéal du psoriasis, ces résultats démontrent le rôle déterminant de l'IL-22 dans le développement de l'acanthose associée à l'activation de stat3 et vont nous permettre d'explorer l'hypothèse d'une utilisation possible de ce médiateur comme cible thérapeutique du psoriasis. ♦

1. Abrams JR, *et al.* *J Exp Med* 2000 ; 192 : 681-94.
2. Harrington LE, *et al.* *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 1123-32.
3. Zheng Y, *et al.* *Nature* 2007 ; 10 : 1038.

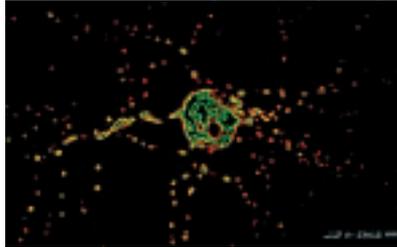
Armand Bensussan

Inserm U659

armand.bensussan@creteil.inserm.fr

Une première : une porphyrie contrôlée en trans par le facteur GATA-1 lié à l'X

> La porphyrie érythropoïétique congénitale (CEP) est une maladie autosomique récessive due à l'accumulation d'uroporphyrine I par mutation de l'uroporphyrine III synthase (UROS). Le phénotype, variable, comporte photosensibilisation, anémie, et mise en évidence d'érythrocytes fluorescents. Une équipe de l'Université d'Utah et de la Mayo Clinic (États-Unis) décrit un cas exceptionnel d'un syndrome CEP sans aucune mutation d'UROS, mais dû à une régulation en trans par un facteur de transcription lié à l'X, GATA-1 [1]. Le cas décrit est celui d'un garçon de 3 ans qui, outre les signes de CEP classiques, présentait une anémie comparable à celle d'une thalassémie intermédiaire avec MCV (*mean corpuscular volume*) et MCH (*mean concentration hemoglobin*) très bas, un taux très élevé d'hémoglobine fœtale (59%), des plaquettes peu abondantes mais morphologiquement normales, une hypercellularité de la moelle osseuse, la fluorescence des GR éclairés à 405 nm confirmant le diagnostic de CEP. L'étude familiale n'apportait pas d'indication. Aucune mutation n'était retrouvée ni dans le gène UROS ni dans les gènes globine, ni dans les régions régulatrices. L'absence d'explication moléculaire a fait suspecter aux auteurs une mutation trans-régulatrice, potentiellement liée à l'X. Après avoir éliminé une mutation du gène ATRX (responsable d'une thalassémie α liée à l'X avec retard mental), GATA-1 a été exploré en Xp11.23, dont on sait l'importance dans le développement érythropoïétique et mégacaryocytaire, mais il contrôle aussi, au cours de l'érythropoïèse, de



nombreux autres gènes, dont UROS. Une mutation existait au codon 216, entraînant la substitution

d'une arginine par un tryptophane (R216W). GATA-1 est une protéine à deux doigts de zinc, le doigt carboxyterminal assurant la liaison à l'ADN, et le doigt aminoterminal l'interaction avec d'autres protéines. Il stabilise aussi la liaison aux séquences palindromiques WGATAR au niveau du promoteur

de divers gènes. Plusieurs mutations sont connues, localisées dans ce doigt aminoterminal, dont les conséquences hématologiques sont variées (souvent une thrombocytopenie) [2]. Une seule était connue en 216, introduisant une glutamine (R216Q), qui se traduit par un syndrome thalassémique. On peut supposer que le résidu tryptophane,

volumineux et hydrophobe, rend plus difficile la fixation de GATA-1 à une séquence palindromique, dont un seul exemplaire existe de -99 à -104 dans le promoteur UROS. La mutation de GATA-1 du petit garçon a été recherchée et trouvée à l'état hétérozygote chez la mère et la grand-mère, l'expression de GATA-1 normal sur un X expliquant l'absence d'expression clinique chez ces femmes. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> Les colites liées à la prise d'antibiotiques

sont classiquement liées à une infection par un *Clostridium difficile* producteur de toxine. Leur traitement repose sur l'arrêt de l'antibiotique responsable et une antibiothérapie active sur cette bactérie. Des colites hémorragiques associées à la prise d'antibiotiques ont été décrites en l'absence de *Clostridium difficile* résolutive uniquement avec l'arrêt des antibiotiques. Les souches isolées de patients avec une colite hémorragique et certaines des souches isolées de sujets sains sont productrices de cytotoxine [1]. Parmi 22 patients consécutifs ayant une suspicion de colite hémorragique associée aux antibiotiques en l'absence de *Clostridium difficile*, 6 ont eu un diagnostic prouvé. Des isolats de *Klebsiella oxytoca* ont été retrouvés chez 5 des 6 patients. Tous les isolats étaient producteurs de cytotoxine. Quatre souches étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique. Avant le début de la symptomatologie, 3 patients étaient traités par amoxicilline-acide clavulanique et les 2 autres par amoxicilline, 2 patients recevaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens. La résolution était spontanée avec l'arrêt des antibiotiques en 4 jours. Un modèle animal de rat a permis de mettre en évidence un fait intéressant : il faut à la fois une administration d'amoxicilline-acide clavulanique et de *K. oxytoca* pour provoquer une colite hémorragique. Même une antibiothérapie adaptée comme l'amoxicilline-acide clavulanique est

Klebsiella oxytoca : une autre cause infectieuse de colite hémorragique liée aux antibiotiques

associée à une modification de la flore intestinale permettant le développement d'une bactérie classique telle que le *Clostridium difficile* ou une bactérie émergente comme *K. oxytoca*. Cela peut être important non seulement dans le milieu hospitalier mais aussi communautaire. La production de cytotoxine par les klebsielles est à

l'origine des lésions de colite. Il est donc intéressant de rechercher la présence de *K. oxytoca* dans les selles des patients ayant une symptomatologie de colite associée aux antibiotiques en l'absence de *Clostridium difficile*, d'autant plus que le simple arrêt de l'antibiotique responsable permet la guérison. ♦

1. Bellaiche G, et al. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 764-7.
2. Hogenauer C, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2418-26.

Fanny Lanternier

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

lanternier@peoplepc.fr



Oiseaux des villes, oiseaux des bois

> **L'urbanisation, et les bruits qu'elle entraîne, est un phénomène mondial qui aggrave les conditions de vie dans les grandes villes. Leur environnement pourrait-il modifier le phénotype des oiseaux et introduire une spéciation écologique par un processus d'homogénéisation ? Une étude a été menée par des chercheurs de l'Université de Leiden (Pays-Bas) sur la biodiversité des oiseaux et les changements acoustiques dus à la vie urbaine [1]. Les auteurs ont enregistré les chants de grandes mésanges charbonnières (*Parus major*) dans 10 grandes villes d'Europe, et parallèlement dans 10 forêts situées à proximité soumises au même climat et étudiées dans la même semaine (pour Paris, sous la tour Eiffel et dans**



la forêt de Fontainebleau). Le chant du mâle est typiquement orienté vers la défense d'un territoire et l'appel d'une partenaire. Si ce chant n'est pas audible, l'oiseau devra l'ajuster au niveau sonore local des basses fréquences. Ces changements restent-ils cantonnés aux individus ou ont-ils des conséquences sur un groupe ? Certaines modifications

ont été retrouvées de façon constante. Il y a des différences dans les rythmes : au lieu de la « phrase » typique de 2, 3, ou 4 notes, le chant peut n'en avoir que deux, ou même une seule ou, au contraire, un grand nombre, la première note étant plus brève. La fréquence minimale est plus élevée dans une ville que dans la forêt correspondante ; les chants, dans l'ensemble, sont plus courts, ainsi que les intervalles entre eux. Dans le bruit ambiant de la ville, la perception d'un chant court est meilleure. L'idée

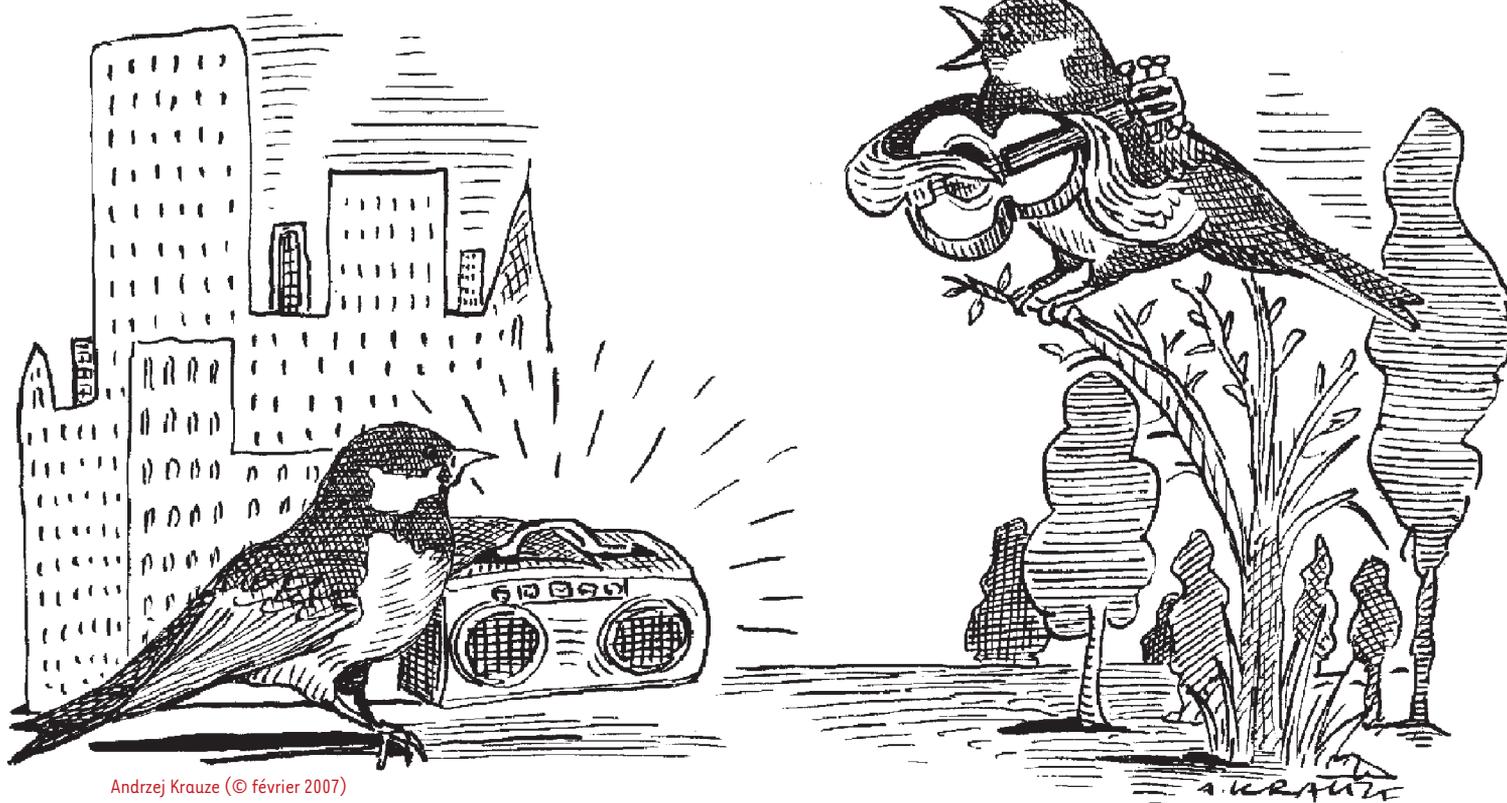
d'une adaptation acoustique a été émise dès les années 1970 dans une étude finlandaise [2]. Parmi les hypothèses proposées pour l'expliquer, le déplacement du spectre sonore n'a pas été confirmé, non plus que celle de la perte de certaines notes.

Il semble que le processus résulte d'une sélection des oiseaux en ville (83% des chants ne sont pas les mêmes que dans les bois), par un mécanisme faisant naître de nouveaux sons pour contrebalancer le bruit urbain. Cette sélection doit s'accompagner de changements morphologiques, physiologiques, neurologiques, et pourrait accélérer une divergence génotypique et une spéciation urbaine. Ce phénomène, observé en Europe, a aussi été retrouvé en Amérique chez certaines espèces de moineaux et de passereaux [3, 4]. Par ailleurs, certaines espèces deviennent plus rares en ville. Une étude des chants - en particulier de ceux qui ne peuvent être perçus en milieu urbain - pourrait faire une distinction entre les espèces qui peuvent s'adapter et les autres, qui deviennent des espèces menacées. Les villes et les autoroutes vont-elles faire disparaître nos oiseaux ? ♦

1. Slabbekoorn H, den Boer-Visser A. *Curr Biol* 2006 ; 23257 : 97-111.
2. Bergman G. *Ornis Fenn* 1982 ; 57 : 6-31.
3. Fernandez-Juricic E, et al. *Urban Habitats* 2005 ; 3 : 49-69.
4. Wood WE, Yezerinac SM. *Auk* 2006 ; 123 : 650-9.

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Andrzej Krauze (© février 2007)

« Le temps ne fait rien à l'affaire... », mais l'inhibiteur du cycle cellulaire p21, si !

> Force était de constater depuis quelque temps que les stratégies visant à atténuer les effets de l'âge menaient le plus souvent... au cancer. Voici enfin une publication qui pourrait nous mettre de meilleure humeur en ce début d'année : il serait en effet possible de dissocier dysfonctionnement télomérique liée à l'âge et cancer, par le truchement de la protéine p21, également connue sous le nom *Cip1* ou *Cdkn1a* [1]. La prolifération normale des cellules aboutit à une sénescence dite répllicative, caractérisée par des télomères courts et dysfonctionnels et un arrêt du cycle cellulaire. La protéine p53 joue un rôle essentiel dans ce processus. Chez la souris dont les télomères sont constitutivement courts, le déficit en p53 permet de restaurer la fertilité et d'empêcher l'apoptose des cellules germinales dues à l'âge. Malgré cela, ces souris ne vivent pas plus longtemps, bien au contraire, puisqu'elles développent des tumeurs cancéreuses. Peut-on pour autant conclure que le cancer est une conséquence du dysfonctionnement télomérique dépendant de p53 ? L'article de Choudhury *et al.* semble indiquer que non. Les animaux présentant un dysfonctionnement télomérique et un déficit en p21 ont, contrairement à ceux qui sont déficitaires en p53, une durée de vie nettement prolongée. Le modèle d'étude est ici la souris déficiente en télomérase qui, après 4 générations, présente un raccourcissement significatif de ses télomères. Lorsque ces souris sont âgées, elles ont également une atrophie de l'épithélium intestinal ainsi qu'une diminution du nombre et de la fonction de leurs cellules souches

1. Choudhury A, *et al*, *Nat Genet* 2007 ; 39 : 99-105.

est ici la souris déficiente en télomérase qui, après 4 générations, présente un raccourcissement significatif de ses télomères. Lorsque ces souris sont âgées, elles ont également une atrophie de l'épithélium intestinal ainsi qu'une diminution du nombre et de la fonction de leurs cellules souches

est ici la souris déficiente en télomérase qui, après 4 générations, présente un raccourcissement significatif de ses télomères. Lorsque ces souris sont âgées, elles ont également une atrophie de l'épithélium intestinal ainsi qu'une diminution du nombre et de la fonction de leurs cellules souches

> C'est à ces deux questions qu'un récent arti-

cle de *Nature Reviews Drug Discovery* essaie de répondre [1]. L'industrie pharmaceutique dépense 40 milliards d'euros en recherche et développement chaque année et nous propose 21 000 médicaments actuellement sur le marché. Lorsque l'on enlève les excipients, produits de contraste, suppléments alimentaires, etc., on s'aperçoit que l'on dispose de 1 357 médicaments originaux dont 1 024 sont des petites molécules (de masses moléculaires inférieures à 1 000)

et 166 des molécules « biologiques » (anticorps, hormones...). L'espace chimique est composé de plus de 10^{60} molécules de masse moléculaire inférieure à 500 et on en connaît environ 10^8 [2]. Nos médicaments actuels représentent moins de 0,001 % des molécules connues. Ce 0,001 % de molécules agit sur les produits de moins de 1 048 gènes, soit moins de 3,5 % de l'ensemble des gènes humains. Si l'on recense les motifs protéiques avec les-

1. Overington JP, *et al*. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5 : 993-6.

2. Dobson CM. *Nature* 2004 ; 432 : 824-8.

hématopoïétiques, associées à une augmentation de l'expression de p21 dans ces tissus. Or, la délétion de p21 chez ces animaux, sans pour autant modifier le dysfonctionnement télomérique, permet de restaurer le compartiment des cellules souches intestinales ainsi que celui des cellules souches hématopoïétiques. Ces données innovantes suggèrent que p21 pourrait donc promouvoir la sénescence en inhibant la fonction des compartiments souches de différents tissus, tout au moins dans le contexte d'un dysfonctionnement télomérique puisqu'aucun de ces phénotypes n'est observé chez les souris déficientes en télomère de première génération.

Ainsi, l'inhibition de p21 protège-t-elle contre certains effets délétères liés à l'âge sans augmenter le risque oncogénique. On peut donc espérer voir se développer à l'avenir des modulateurs pharmacologiques spécifiques de cette voie afin de vérifier que ces données s'appliquent également à l'homme ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Combien de médicaments ? Combien de cibles ?

quels les médicaments originaux interagissent, les auteurs trouvent 130 domaines sur plus de 10 000 recensés. N'a-t-on dévoilé pour l'instant que la partie visible de l'iceberg ou bien le nombre de molécules utilisables comme médicaments est-il extrêmement limité ? Dans le premier cas, la prochaine décennie devrait voir l'apparition de nombreuses molécules bioactives. Dans le second cas, l'industrie pharmaceutique a bien fait de vendre son industrie chimique et de se tourner vers les thérapies géniques et cellulaires. L'apparition récente de nouvelles molécules sur de nouvelles cibles semble valider la première hypothèse. Dans ce cas, attendons-nous à un renouvellement complet de notre panoplie thérapeutique de petites molécules dans les 10 à 15 prochaines années. ♦

Jacques Haiech

UMR 7175 CNRS

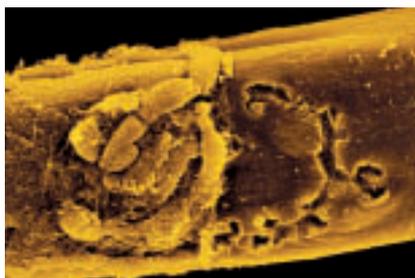
haiech@pharma.u-strasbg.fr





Vive la mécanobiologie !

> La plupart des cellules dans l'organisme adhèrent à un substrat solide qui peut être « doux comme la peau d'un bébé ou dur comme du verre » comme l'écrit joliment D.E. Discher [1]. Ainsi cellules épithéliales, musculaires ou neuronales reconnaissent ces différences d'élasticité du substrat par la force qu'elles doivent exercer pour s'en détacher et migrer, et traduisent ce signal mécanique en un signal biochimique leur permettant d'adapter leur fonction à l'environnement. Les moteurs de la contractilité (myosine-actine), la réorganisation du cytosquelette et des plaques d'adhérence focale, ainsi que les récepteurs d'adhérence intégrines et cadhérines participent à cette mécanotransduction. Mais l'équipe de D.E. Discher a démontré que le degré d'élasticité du substrat détermine dans une cellule



souche mésenchymateuse (CSM) multipotente la spécification vers un destin osseux, neural ou musculaire [2]. La stratégie expé-

imentale a consisté à cultiver des CSM humaines sur un gel de polyacrylamide (recouvert de collagène) dont l'élasticité varie en fonction de la concentration de bis-acrylamide *cross-linkée*. Un substrat de faible élasticité ($E=1$ kPa)¹ induit un profil (transcriptionnel, protéique et morphologique) neuronal dans les CSM, une élasticité intermédiaire (10 kPa) un profil musculaire et une forte élasticité (100 kPa) un profil osseux. Les cytokines habituellement utilisées pour induire la différenciation des CSM cultivées sur du plastique rigide amplifient ici la réponse au substrat souple, et peuvent, si elles sont ajoutées tôt dans la culture, induire un « phénotype mixte », par exemple un profil musculaire en présence d'un substrat d'élasticité osseuse. Mais elles sont sans effet au-delà de 3 semaines sur le substrat, indiquant que l'élasticité à elle seule fixe de façon irréversible le destin cellulaire. La myosine II est indispensable à cette mécanotransduction, mais n'intervient pas dans la réponse aux cytokines. Cette étude confirme que les contraintes mécaniques interviennent tôt dans la différenciation des cellules souches, observation qui devra être prise en compte dans la conception des protocoles de réparation tissulaire utilisant des cellules souches et leurs dérivés manipulés *ex vivo*. ♦

1. Discher DE, et al. *Science* 2005 ; 310 : 1139-43.
2. Engler AJ, et al. *Cell* 2006 ; 126 : 677-89.

¹ Le Pascal (symbole: Pa) est l'unité de contrainte et de pression. 1 Pa est la contrainte qui, agissant sur une surface plane de 1 m², exerce sur cette surface une force totale de 1 Newton.

Laure Coulombel

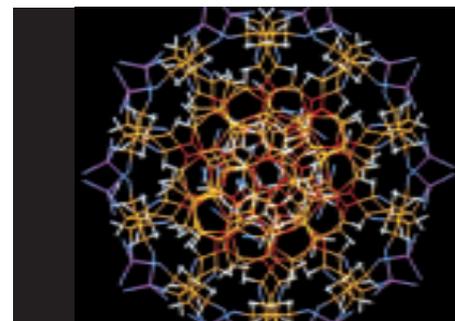
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

Hypospadias et région Xq28

> Le gène responsable de la myopathie myotubulaire liée à l'X (MTM1) se situe en Xq28. Certains malades ayant une délétion de cette région présentaient en plus d'une MTM1 un hypospadias¹. Mais une étude japonaise avait montré que les mutations du gène *MTM1* ne pouvaient être en cause dans l'hypospadias puisque 31 malades atteints de MTM1 avec délétion du gène étaient indemnes de cette malformation congénitale [1]. Il devait donc exister dans cette région une séquence voisine intervenant dans le développement des organes génitaux. *CXorf6* (chromosome X open reading frame) pouvait faire un bon candidat car il était délété chez six sujets avec troubles du développement sexuel. Des études plus fines semblaient montrer que l'exon 3, qui code au moins 80 % de la protéine, devait être essentiel pour le développement normal des organes génitaux masculins. Une autre étude japonaise vient récemment de confirmer le rôle de *CXorf6* à partir d'une recherche de l'intégrité de cette séquence chez 166 sujets atteints de formes d'hypospadias plus ou moins sévères [2]. Une dizaine d'entre eux (de différentes origines) étaient en effet porteurs d'une mutation. En outre, chez la souris, l'étude du profil d'ex-

pression de l'homologue de *CXorf6* montre qu'il est particulièrement présent dans les cellules de Sertoli et dans la plupart des cellules de Leydig entre J12,5 et J14,5. Après la naissance, il est encore faiblement présent dans les gonades pendant une semaine. Il semble donc que les troubles du développement sexuel en cas de mutation soient dus à un dysfonctionnement des cellules de Leydig avec trouble de la production de testostérone pendant la période critique du développement des organes génitaux, ce qui pourrait expliquer la variabilité de la gravité de l'hypospadias (balanique, ou pénoscrotal). Cette étude confirme donc le rôle de *CXorf6* dans le développement sexuel et l'importance d'une production normale de testostérone pendant cette période critique de développement. En revanche, les cas d'hypospadias isolés, assez fréquents chez les nouveau-nés (8/1000 naissances masculines), ne relèvent pas d'une atteinte de cette séquence *CXorf6* qui reste exceptionnelle. ♦



Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

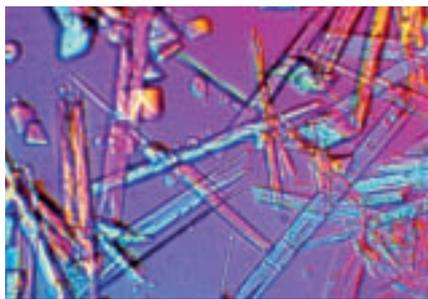
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Malformation de l'urètre de l'homme se caractérisant par la division d'une plus ou moins grande partie associée à la présence d'un méat urétral anormalement situé par rapport à l'extrémité du gland, sur la face inférieure de la verge.

1. Flamant M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3374-81.

> **Le récepteur à domaine discoidine** de type 1 (DDR1) est un récepteur du collagène doué d'une activité tyrosine

kinase et distinct des intégrines, qui est exprimé dans de nombreux tissus dont les cellules musculaires lisses vasculaires, les macrophages, les cellules mésangiales et épithéliales rénales. Flamant *et al.* [1] se sont demandés quel était le rôle de ce récepteur dans le développement de la fibrose rénale. Pour répondre à cette question, ils ont comparé des souris invalidées pour DDR1 et des souris sauvages perfusées par voie sous-cutanée de façon continue avec de l'angiotensine II. Ce modèle permet d'obtenir une hypertension artérielle et une néphropathie vasculaire et glomérulaire avec protéinurie au bout de 4 semaines. C'est ce qui fut constaté chez les souris sauvages. Il existait également une infiltration de l'interstitium par des macrophages et DDR1 était surexprimé dans les vaisseaux et les glomérules comparativement aux souris non traitées. L'augmentation de la pression artérielle systolique était identique chez les souris invalidées et les souris sauvages traitées. En revanche, la protéinurie et les lésions rénales étaient bien moindres dans le premier groupe ainsi que l'infiltration par les cellules



Les calpaïnes : de nouveaux acteurs de l'inflammation dans les glomérulonéphrites

en existe deux isoformes, μ et m activées par le Ca^{2+} à des concentrations micromolaires et millimolaires, respectivement. L'activité des calpaïnes est contrôlée par un inhibiteur endogène, la calpastatine. Les calpaïnes interviennent à plusieurs titres dans le processus inflammatoire : (1) en activant le facteur de transcription NF- κ B qui commande l'expression des cytokines pro-inflammatoires ; (2) comme agents chimiotactiques et d'adhérence cellulaire ; (3) en limitant l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes ; (4) en facilitant la mobilité des cellules inflammatoires [1]. Peltier *et al.* [2] se sont demandé quel était le rôle des calpaïnes dans le modèle expérimental de glomérulonéphrite aiguë par injection à des souris d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire obtenus chez le mouton. Pour cela, ils ont comparé l'évolution de la maladie chez des souris transgéniques exprimant la calpastatine à des niveaux élevés, et donc à activité calpaïne basse, et des souris sauvages. Les souris furent examinées au bout de 6 à 24 heures, c'est-à-dire au cours de la 1^{re} phase, dite hétérologue, de la maladie. Le tableau observé chez les souris sauvages était classique avec protéinurie, afflux de polynucléaires et dépôt

1. Baud L, et al. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 71-6.
2. Peltier J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3415-23.

de fibrine dans les capillaires glomérulaires. Il s'y associait des taux élevés d'activité calpaïne dans le cortex rénal par comparaison à

Un nouveau médiateur de l'inflammation et de la fibrose : le récepteur DDR1

inflammatoires et cela, même après 6 semaines de traitement. On constata aussi une surexpression du collagène I dans l'interstitium et du collagène IV dans la membrane basale glomérulaire chez les souris sauvages qui était beaucoup moins marquée chez les souris invalidées. Afin de savoir si les différences observées étaient spécifiques du modèle utilisé, les effets de l'injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS) furent comparés chez les souris sauvages et invalidées. Vingt quatre heures plus tard, la mortalité était de 60 % dans le premier groupe *versus* 10 % dans le second. En outre, des tranches de cortex rénal exposées au LPS *in vitro* produisaient moins de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), une cytokine pro-inflammatoire, lorsqu'elles provenaient de souris invalidées. On peut donc formuler l'hypothèse selon laquelle des antagonistes des récepteurs DDR-1 pourraient représenter une nouvelle voie dans le traitement des néphropathies d'origine hypertensive ou inflammatoire. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

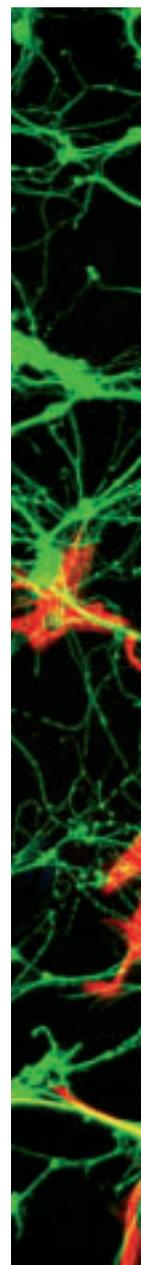
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

des souris témoins et l'apparition d'activité calpaïne dans les urines libérée à partir des cellules inflammatoires (comme le montra la présence de l'enzyme dans le milieu d'incubation de polynucléaires isolés du sang des souris), puis filtrée par les glomérules en même temps que les autres protéines, ou sécrétée à partir des cellules tubulaires. En outre, l'activité de NF- κ B dans le cortex rénal fut trouvée élevée. La maladie était atténuée chez les souris transgéniques avec diminution des dépôts de fibrine et du nombre de polynucléaires dans les glomérules, et moindre protéinurie. L'activité calpaïne dans le cortex rénal et les urines était nettement plus basse que chez les souris sauvages. Il en était de même pour l'activité de NF- κ B dans le cortex rénal. Le rôle de la calpaïne dans le mécanisme de la protéinurie passe par la diminution dans les podocytes de l'expression de la néphrine, une protéine essentielle dans le maintien d'une barrière glomérulaire efficace, comme le prouvèrent des expériences *in vitro* exposant des podocytes aux calpaïnes introduites dans le milieu. L'effet des calpaïnes extracellulaires fut inhibé en présence de calpastatine. On peut donc conclure que, dans ce modèle expérimental, l'afflux des polynucléaires dans les glomérules conduit à la libération de calpaïnes qui altèrent les fonctions des podocytes et produisent ainsi la protéinurie. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



Une canalopathie à l'origine d'une insensibilité à la douleur

> **L'insensibilité congénitale à la douleur est une maladie génétique rare qui se subdivise en deux groupes :** (1) insensibilité congénitale à la douleur avec atteinte du système nerveux autonome, ou neuropathie de type 5 (HSAN5) et (2) indifférence congénitale à la douleur ou analgésie congénitale autosomique récessive (sans neuropathie associée). Une étude récente par une équipe britannique vient de montrer que ce deuxième groupe pouvait être dû à des mutations entraînant une perte de fonction du gène *SCN9A*, localisé en 2q24.3, grâce à l'étude de 6 malades appartenant à trois familles consanguines [1]. Le cas index était un jeune garçon, très souvent hospitalisé à la suite de spectacles de rue où il marchait sur des charbons ardents et se transperçait les bras avec des couteaux et qui est décédé avant son 14^e anniversaire après avoir sauté d'un toit. Toutes les familles appartiennent au même groupe ethnique

originaire du nord du Pakistan et les malades présentent des lésions multiples (morsures, lésions cutanées ainsi que des fractures souvent diagnostiquées très tardivement). Mais leur intelligence est normale et leur système nerveux intact. Par clonage positionnel, une région homozygote commune à tous les malades a été mise en évidence sur le bras long du chromosome 2 (en 2q24). Parmi les gènes de cette région, le gène *SCN9A* a été retenu comme candidat. En effet, il code $Na_v1.7$, une sous-unité d'un canal sodique voltage dépendant sensible à la tétrodoxine (poison présent dans le foie du poisson fugu). Ce canal est fortement exprimé dans les neurones sensoriels périphériques, en particulier dans ceux des ganglions spinaux dorsaux. Sa fonction n'a pas encore complètement été élucidée, mais on suppose qu'il intervient dans l'initiation des potentiels d'action. De plus, il a déjà été impliqué dans l'érythromalgie primaire, maladie récessive autosomique caractérisée par une sensation de brûlure intense des extrémités sous l'effet de la chaleur ou d'un exercice modéré. Les mutations de *SCN9A* avec gain de fonction provoquent une excitabilité des neurones nociceptifs par modification du seuil d'activation du canal sodique $Na_v1.7$. Dans cette nouvelle étude, 3 mutations non-sens ont été observées, qui entraînent au contraire une perte de fonction de $Na_v1.7$. Celle-ci a pu être prouvée dans une étude sur cellules HEK283 (rein humain embryonnaire) par co-expression de $Na_v1.7$ (sauvage et muté) avec les sous-unités $\beta 1$ et $\beta 2$ de canal sodique (indispensable pour le fonctionnement normal des canaux sodiques voltage dépendants). Dans les cellules exprimant le $Na_v1.7$ muté, le courant mesuré est nul. Ce travail, qui nécessite confirmation par d'autres équipes sur des cas d'analgésie congénitale en provenance d'autres pays, démontre le rôle essentiel de *SCN9A* dans la perception de la douleur. Il serait intéressant de voir si des variations du seuil de sensibilité qui, on le sait, varie selon les individus, ne pourraient être en rapport avec des variations de polymorphisme. Enfin, puisque les sujets avec perte de fonction de *SCN9A* sont par ailleurs bien portants, on peut imaginer que des produits bloquant $Na_v1.7$ pourraient être utilisés comme analgésiques, plus sûrs et plus efficaces que les analgésiques actuels. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



L'écologie microbienne intestinale contribue-t-elle à l'obésité ?

> **L'absorption intestinale des aliments dépend de l'expression** de nombreux gènes humains codant par exemple des enzymes digestives, des transporteurs, des canaux ioniques et des hormones. Toutefois, le génome des milliards de bactéries qui peuplent notre intestin est également d'une importance capitale pour ce phénomène. Le génome bactérien code entre autres des enzymes permettant de dégrader des aliments non-digestibles par les processus intestinaux habituels. C'est le cas de certains polysaccharides comme l'hémicellulose ou les pectines. Les produits de cette transformation bactérienne, monosaccharides, acides gras volatils sont ensuite absorbés et utilisés par notre organisme. On peut alors se demander si des variations de la flore intestinale peuvent contribuer, pour un même ingestat, à moduler la balance énergétique en optimisant plus ou moins l'assimilation de l'énergie ingérée. Deux articles publiés dans la revue *Nature* [1, 2] suggèrent que cela pourrait être le cas. Le groupe de J. Gordon a analysé le génome bactérien colonisant le cæcum (segment initial dilaté du côlon droit) de souris témoins ou de souris génétiquement obèses (*ob/ob*, déficit en leptine conduisant à une augmentation de la prise alimentaire) issues d'une même portée [1]. Le génome bactérien des souris obèses est enrichi en *Firmicutes* et appauvri en *Bacteroidetes* (deux phylums bacté-

riens majoritaires dans l'intestin) et globalement plus riche en gènes codant des enzymes permettant la dégradation des polysaccharides. Cela se traduit par une augmentation de

la concentration en acides gras volatils dans le cæcum des souris obèses et par une diminution des calories résiduelles dans leurs fèces. Non seulement les souris *ob/ob* mangent plus, mais leur flore intestinale permet une meilleure assimilation des calories ingérées, aggravant de ce fait le déséquilibre de la balance énergétique. Les auteurs ont alors transplanté la flore cæcale de souris témoins ou obèses chez des souris dépourvues de flore endogène (*germ-free*). Après avoir confirmé le maintien après deux semaines chez les « receveurs » des différences qualitatives observées dans la flore intestinale des « donneurs », les auteurs montrent que, pour une prise alimentaire identique, les souris ayant reçu la flore des *ob/ob* ont un gain de masse grasse légèrement supérieur à l'autre groupe. L'équipe de J. Gordon a alors étudié si les différences dans la flore intestinale observées chez les souris obèses ou témoins étaient retrouvées chez l'homme. Ils ont montré que la flore d'individus obèses était, comme chez les souris, riche en *Firmicutes* et très appauvrie en *Bacteroidetes* et que la perte de poids liée à une restriction calorique pendant un an entraînait une augmentation très importante de ces dernières. Il reste bien sûr à démontrer chez l'homme que ces changements de flore s'accompagnent de modifications appréciables de l'assimilation des calories, et à comprendre pourquoi l'obésité induit ces modifications. Voici qui ouvre peut-être un nouveau champ (de flore !) thérapeutique. ♦

Pascal Ferré

Inserm U671

pferre@bhdc.jussieu.fr

> Dans le groupe des myopathies à stockage

lipidique (NLSL, *neutral lipid storage disorder*), le syndrome de Chanarin-Dorfman (ou NLSL1 : avec ichtyose) - décrit par ces deux auteurs dans la décennie 1970 - comporte une ichtyose qui vient s'ajouter au tableau clinique (myopathie, hépatomégalie, et, de façon inconstante, petite taille, surdité et retard mental). Le gène en cause dans la NLSL1 a été découvert en 2001 par l'équipe de Judith Fischer à Génopole (Évry, France) [1]. Il s'agit du gène *CGI58* (*comparative gene identification 58*) qui active un gène codant une *adipose triglyceride lipase* (ATLG), connue aussi sous le nom de PNPLA2 ou desnutrine (car elle est transitoirement induite par le jeûne et inhibée par la renutrition). Quelques rares cas, qui présentaient une symptomatologie clinique très voisine mais sans ichtyose - et sans mutation de *CGI58* - pouvaient donc résulter d'une atteinte du gène *PNPLA2*. Effectivement, en collaboration avec des chercheurs de l'unité Inserm 466 à Toulouse, la même équipe vient de le démontrer. L'ADN de trois femmes originaires des Pays-Bas, de France et d'Algérie, et atteintes de cette

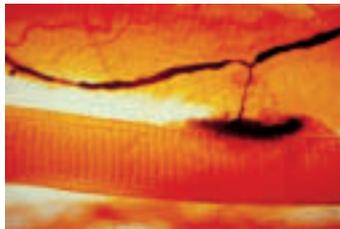
Myopathie à surcharge lipidique et adipose triglyceride lipase

gouttelettes lipidiques cytoplasmiques correspond aux observations faites chez la levure déficiente en lipase TGL4, ainsi qu'à celles faites chez la souris invalidée pour le gène *pnpla2*. En utilisant des ARNi contre ATLG, on a pu aussi observer une accumulation de triglycérides [3]. Les résultats sont donc très cohérents. Cependant, puisque ATLG et CGI58 se trouvent co-localisés à la surface des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques et agissent dans la même voie métabolique, on peut se demander pourquoi l'ichtyose est absente chez les malades de ce groupe alors qu'elle est présente dans le syndrome de Chanarin-Dorfman. Certes, l'accumulation lipidique y est moindre et les malades avec NLSLDM, en dépit de l'accumulation de triglycérides dans les cellules du foie, des muscles et des autres viscères, ne présentent aucune obésité. Il est possible que CGI58 ait un rôle métabolique additionnel dans la physiologie cutanée. Bien que ces cas de NLSLDM soient rares, cette découverte, résultat d'un travail persévérant, est importante non seulement pour un éventuel diagnostic prénatal, mais aussi pour une meilleure compréhension des maladies à surcharge lipidique. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



1. Lefèvre C, et al. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1002-12.

2. Fischer J, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 28-30.

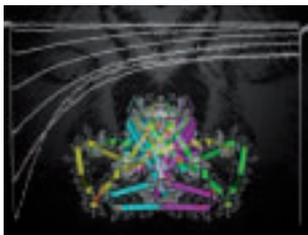
3. Smirnova E, et al. *EMBO J* 2006 ; 106 : 106-13.

forme (appelée NLSLDM : NLSL avec myopathie) a révélé, par séquençage du gène, trois mutations différentes entraînant toutes la production de protéines tronquées



Comment les canaux calciques parlent-ils au noyau ?

> On pensait que les canaux calciques de la membrane plasmique intervenaient dans la plasticité phénotypique des cellules au titre de principale voie d'entrée des ions calciums (Ca^{2+}) dans les cellules. Une littérature abondante a en effet bien établi que le Ca^{2+} qui traverse le pore du canal et qui s'accumule dans les espaces sous-membranaires peut activer différentes voies de signalisation (calcineurine, CaMKII...) qui aboutissent au recrutement de facteurs de transcription, CREB par exemple. À la lumière de l'étude de Gomez-Ospina *et al.* [1], il se pourrait que les canaux calciques de type L (Cav1.2) soient en communication directe avec le noyau. Cette étude part du fait que la partie carboxyterminale de ce canal (CCAT) peut être clivée par protéolyse. CCAT est retrouvée dans le noyau des neurones, notamment ceux qui produisent le GABA. Lorsque le canal Cav1.2 est marqué dans sa partie carboxyterminale par un variant de la GFP, on retrouve un signal fluorescent dans le

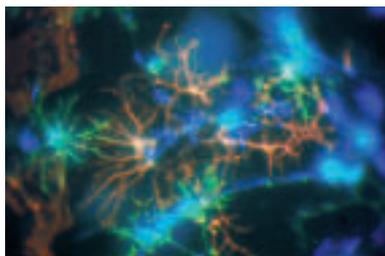


noyau des cellules HEK293 transfectées ce qui n'est pas le cas quand le canal est marqué dans sa partie aminoterminal. À l'aide de la technique FRAP (*fluorescence recovery after photobleaching*), les chercheurs montrent qu'il faut 5 minutes pour que CCAT-YFP (*yellow fluorescent protein*) migre dans le noyau, probablement par un processus actif favorisé par la baisse de la concentration cytoplasmique de Ca^{2+} . Une fois dans le noyau, CCAT interagit avec la protéine nucléaire p54(nrb)/NonO qui contrôle l'épissage des ARNm et régule la transcription de plus de 200 gènes endogènes : connexines 31.1, protéine claudine des jonctions serrées, échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, canal potassique Kcnn3... Ce contrôle de la transcription par le canal dépend de la durée de la dépolarisation membranaire. Notamment à l'aide de ARNsh, les auteurs montrent que cette régulation de la transcription par CCAT se produit aussi avec les canaux Cav1.2 endogènes, alors qu'un inhibiteur des canaux calciques, de type nimodipine, n'a aucun effet sur l'expression du gène de la connexine Cx31.1. Ces données nouvelles sur la régulation de l'expression des gènes pourraient bien bouleverser notre compréhension de la plasticité phénotypique des cellules. ♦

Stéphane Hatem

Inserm U621

stephane.hatem@chups.jussieu.fr



> La biochimie est de retour grâce notamment à l'apport de la protéomique. L'équipe de Reinhard Jahn (Max

Planck Institute, Göttingen, Allemagne) publie dans *Cell* la composition complète des vésicules synaptiques [1]. Ces vésicules sont très fortement concentrées dans le cerveau car elles sont à la base du mécanisme de libération des neurotransmetteurs par exocytose à la synapse. Différents transporteurs vésiculaires leur permettent d'emmagasiner différents neurotransmetteurs distinguant ainsi les neurones glutamatergiques (qui libèrent du glutamate) des neurones gabaergiques, etc. À part ces différences, toutes les vésicules synaptiques partagent des propriétés structurales (taille de 40 nm, faible densité) et biochimiques très proches. Ces caractéristiques et leur très forte concentration dans le cerveau permettent de les purifier par un fractionnement subcellulaire sophistiqué mais techniquement simple à réaliser selon un protocole standard publié en 1983. On connaît ainsi depuis longtemps les composants protéiques majeurs - et quelquefois mineurs - des vésicules syn-

1. Takamori S, *et al.* *Cell* 2006 ; 127 : 831-46.

tiques, mais c'est grâce au travail de longue haleine,

Anatomie des vésicules synaptiques révélée par dissection protéomique

méticuleux et systématique, de Takamori *et al.* que les vésicules synaptiques révèlent maintenant toute leur complexité. Les auteurs ne sont pas contents de cataloguer les protéines, pour l'essentiel déjà connues, des vésicules synaptiques. Ils calculent le pourcentage de chaque protéine, la quantité de chaque lipide, déterminent la densité, la taille, la masse, et estiment ainsi le nombre de copies par vésicule synaptique de synaptobrevine (x70), synaptophysine (x32), transporteur vésiculaire du glutamate (x23), etc., jusqu'à proposer une très belle image tridimensionnelle d'une vésicule synaptique qui tient compte de la structure de chaque protéine ! De manière intéressante, les auteurs estiment qu'une vésicule n'a qu'une seule copie de la pompe à protons vacuolaire, responsable du gradient électrochimique qui permet secondairement le transport des neurotransmetteurs dans la vésicule. Cette observation est notable, car la pompe à protons vacuolaire est essentielle pour faire une vésicule pleine de neurotransmetteurs donc fonctionnelle. Il faut ainsi considérer la pompe à protons vacuolaire comme pouvant jouer un rôle central au moment de l'endocytose, le neurone devant s'assurer qu'au moins une copie est incluse dans chaque vésicule régénérée. On peut aussi imaginer que certaines vésicules n'incluent pas de pompe à protons vacuolaire, donc ne sont pas fonctionnelles et perturbent ainsi la réponse neuronale. Une bonne question pour de futures études... ♦

Thierry Galli

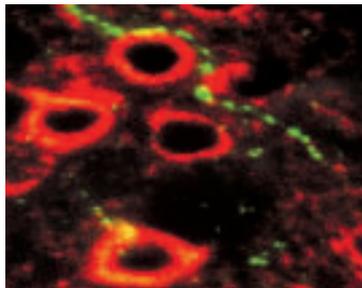
Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

> **L'un des problèmes** majeurs dans la conception de thérapies pour réparer les blessures de la moelle épinière (ou blessures médullaires) est dû

Sémaphorine et réparation de la moelle épinière : la lumière arrive de l'Orient

au fait que la repousse axonale est bloquée par plusieurs facteurs inhibiteurs. Ce problème est important car le nombre de blessés atteints de lésions médullaires dans le monde est estimé à 2,5 millions, dont 40 % souffrent de tétraplégie (paralysie complète des 4 membres) et 60 % de paraplégie (paralysie des membres inférieurs). Plusieurs stratégies récupératrices sont à l'étude, notamment en bloquant les facteurs inhibiteurs par des anticorps (exemple : les anticorps anti-Nogo développés par l'équipe suisse de Martin Schwab), en stimulant la repousse axonale avec des facteurs de croissance et en pontant la blessure avec des substrats synthétiques ou des cellules exogènes modifiées. On peut parier que ces trois stratégies devront être combinées pour une récupération optimale. En attendant, l'équipe de Hideyuki Okano (École de Médecine de l'Université de Keio, Tokyo, Japon) rapporte une avancée peut-être cruciale avec la découverte des effets réparateurs d'une nouvelle molécule, la xanthofulvine ou SM-216289, extraite d'algues fermentées, initialement décrite en 2003 [1]. Dans l'article de *Nature*



et en entraînant des modifications du cytosquelette et le colapsus des axones. La sémaphorine 3A était une cible de choix évidente pour la réparation des blessures médullaires.

Neuroscience [2], les auteurs montrent que la xanthofulvine est un inhibiteur spécifique de la sémaphorine 3A. Cette dernière est une molécule sécrétée qui inhibe la régénération axonale en activant son récepteur, le complexe plexine A1/neu-

1. Kikuchi K, et al. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 42985-9.
2. Kaneko J, et al. *Nat Neurosci* 2006 ; 12 : 1380-9.

ropiline 1, et en entraînant des modifications du cytosquelette et le colapsus des axones. La sémaphorine 3A était une cible de choix évidente pour la réparation des blessures médullaires. Les auteurs montrent que la xanthofulvine administrée au site de la lésion pendant 4 semaines stimule la régénération axonale et la myélinisation par les cellules de Schwann. Cependant toutes les voies ne régénèrent pas, notamment la voie cortico-spinale et la voie sérotoninergique bulbo-spinale. La récupération fonctionnelle est intéressante mais incomplète avec des effets de la xanthofulvine observés de 5 à 14 semaines après une trans-section de la moelle

épinière. Cette étude est un argument de plus en faveur d'une approche pharmacologique pour les blessures médullaires et d'autres molécules d'intérêt restent certainement à découvrir dans les extraits biologiques. On attend aussi maintenant avec impatience les résultats d'étude combinant la xanthofulvine avec d'autres agents. ♦

Thierry Galli

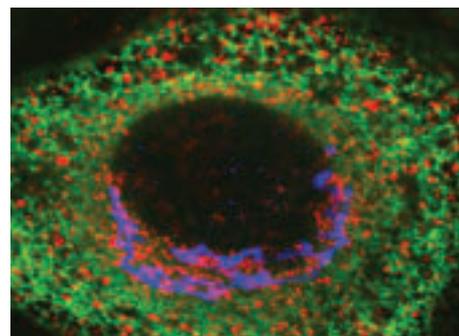
Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

La protéomique comparative appliquée aux vésicules mantelées

> **La sensibilité des approches de protéomique est à la fois un avantage, car elle permet de mettre en évidence des protéines à partir d'extraits faiblement concentrés, mais aussi un inconvénient, car il est plus facile de tomber sur des contaminants. L'une des solutions consiste à utiliser l'approche de protéomique comparative. L'équipe de Margaret Robinson (Université de Cambridge, Royaume-Uni) fournit un excellent exemple dans le *Journal of Cell Biology* [1]. Les auteurs ont utilisé un protocole bien établi pour purifier des vésicules recouvertes de clathrine à partir de cellules en culture. Ils ont réalisé la même procédure avec des cellules dans lesquelles l'expression de la chaîne lourde de la clathrine a été éteinte par interférence de l'ARN. Ils comparent les profils protéiques obtenus dans les deux cas sur**

les protéines de chaque lot avec un fluorochrome différent (rouge témoin, vert sans clathrine ; technique dite 2D-DIGE ou électrophorèse 2D différentielle en fluorescence). Seules les protéines rouges non vertes correspondent vraiment à du signal spécifique. Les auteurs confirment la présence, dans les vésicules mantelées, de protéines déjà connues et en identifient de nouvelles. Les manteaux moléculaires et des protéines SNARE, responsables de la fusion des membranes en font partie. Des approches similaires sont notamment en cours pour comparer les profils d'expression des cellules normales et pathologiques. L'ARNi peut aussi, comme dans le cas présent, être utile pour adresser une question moléculaire ou cellulaire précise. ♦



1. Borner GH, et al. *J Cell Biol* 2006 ; 175 : 571-8.

des gels bi-dimensionnels après avoir marqué

Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net



Des cellules souches dans le liquide amniotique ...

► Quelques publications avaient déjà mentionné la présence dans le liquide amniotique de cellules souches multipotentes [1, 2]. Une équipe américaine de Caroline du Nord vient de confirmer cette observation à partir d'amniocentèses de routine [3]. Environ 1 % de la population cellulaire obtenue exprime le récepteur à activité tyrosine kinase c-kit. Ces cellules partagent quelques-unes des caractéristiques des cellules embryonnaires souches (ES) : elles expriment oct-4, peuvent proliférer pendant plus de 250 générations sans modification de la longueur de leurs télomères. En revanche, elles ne sont pas tumorigènes lorsqu'elles sont injectées à l'état indifférencié chez la souris immunodéprimée et n'expriment pas tous les marqueurs de « souchitude » des cellules ES. La détection des antigènes du système majeur d'histocompatibilité de classe I et II suggère qu'elles poseront les mêmes problèmes immunitaires en

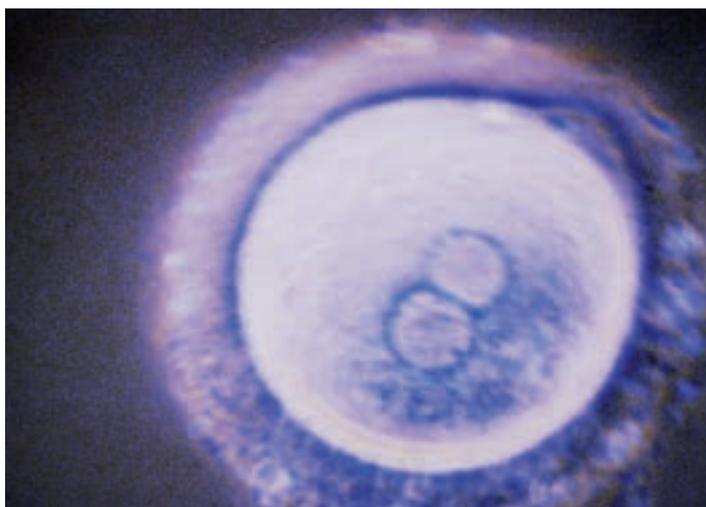
situation de greffe allogénique que les cellules ES. En fonction des conditions de culture, il est possible d'orienter ces cellules, appelées AFS (*amniotic fluid derived stem cells*) *in vitro* vers une voie de différenciation ostéogénique, myogénique, adipocytaire, endothéliale, neurale ou hépatique, bref dans différents types cellulaires représentant les trois feuilletts embryonnaires. Leur capacité de différenciation *in vivo* a été testée sur deux modèles. Des cellules engagées pendant une semaine dans la voie ostéogénique ont été implantées dans une matrice en position sous-cutanée. Après 8 semaines, un tissu hautement minéralisé a été obtenu. À 4 mois, la minéralisation était plus dense que celle d'un os fémoral. Des AFS humaines ont également été injectées dans les ventricules latéraux de souris qui présentent une neurodégénérescence sévère en raison d'un déficit en enzyme lysosomale galactocérébrosidase. Les cellules se sont implantées dans différentes régions cérébrales avec une affinité toutefois plus importante pour les régions lésées de la souris. La correction ou l'amélioration du phénotype n'est pour autant pas mentionnée... L'AFS est-elle une nouvelle souche généraliste ? L'histoire nous a rendus méfiants : attendons donc les premiers résultats

thérapeutiques validant leur fonctionnalité *in vivo*. Mais on peut s'étonner dès à présent de la position du Vatican trouvant plus éthique ces recherches que celles sur les cellules embryonnaires souches : c'est sans doute oublier que l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche et qu'elle est le plus souvent pratiquée pour dépister une maladie génétique sévère, pouvant aboutir à une interruption médicale de grossesse ! Néanmoins si, comme ils l'annoncent, les auteurs confirment qu'une population équivalente existe également dans le placenta d'enfants nés à terme, le Pape pourra alors donner son entière approbation ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

✉ gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



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

Page 139 : Psoriasis (photo Louis Dubertret)

Page 140 : visualisation en lumière UV de la distribution de la protéine FMRP exprimée dans un neurone d'hippocampe de rat mis en culture. FMRP avec une étiquette rouge RFP (*red fluorescent protein*) se distribue dans le neurone avec une accumulation prédominante dans le corps cellulaire, et de faibles accumulations ponctuelles dans des granules des arborescences neuronales en route vers des sites lointains de la synthèse protéique, l'intensité du signal est traduite par la gradation chromatique, du plus fort (en vert) au plus faible (en rouge) (photo Edward W. Miky Khandjian)

Page 140 : Shigella (photo Philippe Sansonetti)

Page 142 : Caryotype (photo Michel Depardieu)

Page 142 : Médicaments (photo Michel Depardieu)

Page 143 : Jonction neuromusculaire (photo Andrée Rouche)

Page 143 : Vue transversale d'ADN (photo Jean-Louis Martin)

Page 144 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)

Page 145 : Culture primaire de neurones d'hippocampe de souris (photo Norbert Weiss)

Page 146 : Adipocytes (photo Michel Depardieu)

Page 146 : Fibre musculaire striée (photo Daniel Hantai)

Page 147 : structure présumée du canal P/Q comportant les différentes mutations répertoriées, ainsi qu'une trace de ce type de courant calcique. Le fait qu'un canal calcique spécifiquement exprimé dans les neurones soit impliqué dans la migraine hémiplegique familiale a beaucoup frappé les esprits (photo Norbert Weiss)

Page 147 : différents stades de développement de cellules nerveuses (photo Corinne Demerens)

Page 148 : Cellules nerveuses (photo Alain Sans)

Page 148 : Réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et endosomes (photo Thierry Galli)

Page 149 : Ovocyte humain juste après la fécondation (photo Jean Parinaud)

