



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 597 • L'intégrine $\alpha_{\epsilon}\beta_7$ s'impose pour éliminer les tumeurs épithéliales
- 598 • Progéniteurs spécifiques pour régénérer le tube rénal proximal
- 598 • Les nucléosides, un des bras armés des cellules T régulatrices ?
- 599 • La circoncision masculine, prévention contre le VIH
- 599 • L'union fait la force... contre les métastases aussi
- 600 • Inflammation et obésité, la piste bactérienne
- 600 • Cardiopathie du *post-partum*, la cause et les moyens d'y remédier
- 601 • Arythmie par trouble de l'innervation sympathique
- 601 • Des lysosomes sécrétoires pour relarguer les bactéries pathogènes
- 602 • Des bipèdes arboricoles
- 602 • Un QTL contrôlant la taille et le poids des grains de riz
- 603 • Un diagnostic néonatal de mucoviscidose est-il justifié ?
- 603 • Un « mutateur » pour le meilleur et pour le pire
- 604 • Tous les polymorphismes neutres sont-ils silencieux ?
- 604 • Comment meurent les plaquettes ?
- 605 • T ou B : le duel entre Pokemon et Notch
- 605 • La (ré)mission blanche de la grossesse
- 606 • Cancers colo-rectaux : un coupable revisité...
- 606 • Transplantation ovarienne entre jumelles monozygotes
- 607 • Les T sous le soleil
- 607 • Cœur à risque ? Cherchez en 9p21
- 608 • Les dents de la mer
- 608 • Vieillesse et expansion CAG sous le contrôle de OGG1
- 609 • Comment recouvrer la mémoire ?
- 610 • Séquences non codantes : on innove chez les marsupiaux !

> Nadine Cerf-Bensussan et ses collaborateurs étaient loin de se

douter, alors qu'ils décrivaient, à l'aide de l'anticorps monoclonal murin HML-1 (*human mucosal lymphocyte 1*) [1], un récepteur caractéristique des lymphocytes T de l'épithélium intestinal, que 20 ans plus tard une autre équipe française de l'Inserm montrerait que ce récepteur est essentiel pour la fonction tueuse des lymphocytes T qui infiltrent des tumeurs épithéliales. Bien sûr, entre temps, il a fallu démontrer que l'anticorps HML-1 identifiait le polypeptide α_{ϵ} (CD103) [2] qui, en s'associant au polypeptide β_7 , forme une intégrine capable de se lier à une cadhérine particulière exprimée à la surface des cellules épithéliales, la ϵ -cadhérine. Dans une publication récente parue dans la revue *J Exp Med* [3], l'équipe menée par Mami-Chouaib a isolé des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques qui infiltrent des carcinomes pulmonaires non à petites cellules capables de détruire spécifiquement les cellules tumorales autologues. Elle démontre de façon élégante que l'équivalent de ces lymphocytes T cytotoxiques qui circulent dans le sang du patient ne sont pas capables de tuer les cellules tumorales car ils n'expriment pas l'intégrine $\alpha_{\epsilon}\beta_7$. Un élément important est que ces lymphocytes T potentiellement cytotoxi-

1. Cerf-Bensussan N, et al. *J Immunol* 1986 ; 136 : 76-82.

2. Shaw SK, et al. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 6016-25.

3. Le Floc'h A, et al. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 559-70.

ques sont rendus efficaces pour détruire la tumeur grâce à la possibilité d'induire l'intégrine à leur surface cellulaire par la liaison de leur récepteur spécifique (TCR)

L'intégrine $\alpha_{\epsilon}\beta_7$ s'impose pour éliminer les tumeurs épithéliales

avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 et cela en présence du TGF- β 1. Au microscope confocal, on observe que cette intégrine lymphocytaire se localise dans la synapse immunologique formée au cours de l'interaction avec la cellule épithéliale tumorale et que son engagement avec la ϵ -cadhérine conduit à la polarisation et l'exocytose des granules cytotoxiques qui sont responsables de la mort des cellules tumorales. Enfin, pour simuler *ex vivo* un mécanisme d'échappement tumoral par perte d'expression de la ϵ -cadhérine, il est montré que lorsqu'on provoque expérimentalement l'absence de cette dernière de la surface cellulaire par des ARN anti-sens (siARN), on observe une totale inefficacité des lymphocytes T cytotoxiques et donc un maintien de la survie des tumeurs épithéliales. ♦

Armand Bensussan

Inserm U841

armand.bensussan@creteil.inserm.fr

Progéniteurs spécifiques pour régénérer le tube rénal proximal

> **Les cellules souches embryonnaires isolées à partir des blastocystes** donnent naissance à des corps embryoïdes dont on peut induire la différenciation en différents types cellulaires dont ceux du mésoderme. Vigneau *et al.* [1] ont cherché à obtenir des progéniteurs des cellules épithéliales rénales s'intégrant dans le néphron pour une longue durée et sans donner naissance à des tumeurs afin de mettre au point une méthode de régénération du tissu rénal. Pour cela, ils sont partis de corps embryoïdes qui, dans des conditions de culture optimisées, donnent naissance à ces progéniteurs. Pour reconnaître les progéniteurs, ils ont utilisé les marqueurs caractéristiques des cellules épithéliales rénales induites à partir du mésenchyme indifférencié par les embranchements du bourgeon urétéral (WT-1, Pax-2, Wnt-4 et cadhérine-11). Au départ, une lignée spéciale de cellules souches de souris (LacZ/T/GFP) fut utilisée, dans laquelle le gène *brachyury* (T), qui code pour un facteur de transcription clé dans le développement du mésoderme, était associé à la protéine verte fluorescente (GFP). Le gène *lacZ* qui code pour la β -galactosidase était également transféré, le tout pour faciliter l'identification des cellules. Des corps embryoïdes furent obtenus en supprimant du milieu de culture les facteurs maintenant ces cellules souches dans un état indifférencié (*leukemia inhibitory factor* et *bone morphogenetic protein-4*). Les meilleures conditions pour obtenir des progéniteurs rénaux furent ensuite déterminées : 4 jours de culture correspondant au pic des cellules mésodermiques marquées par le T/GFP et adjonction au milieu

Les nucléosides, un des bras armés des cellules T régulatrices ?

> **Les cellules régulatrices naturelles (nTreg) [1] sont essentielles** pour prévenir l'auto-immunité, moduler les réponses immunitaires aux allergènes ou aux agents pathogènes, et induire une tolérance aux greffes d'organes allogéniques et aux tumeurs. Elles se caractérisent phénotypiquement par l'expression des molécules de la surface cellulaire CD4 et CD25^{fort} ainsi que du facteur de transcription FoxP3. Le mécanisme moléculaire sur lequel repose la fonction immunosuppressive reste encore à définir, surtout si l'on considère celle qui est indépendante de l'action des cytokines IL-10 et TGF- β . Un papier récent de Silvia Deaglio *et al.* indique que les nTreg expriment à leur surface cellulaire deux ectoenzymes, CD39 et CD73 qui produisent des nucléosides par l'hydrolyse de nucléosides di- et triphosphates et de nucléosides monophosphates, respectivement [2]. Les récepteurs CD39 et CD73 ont été initialement décrits à l'aide d'anticorps monoclonaux murins à la surface des lymphocytes B, avant d'avoir été détectés sur d'autres types cellulaires ainsi qu'à la surface d'une sous-population minoritaire de lymphocytes T CD3⁺ circulants, et sur des lymphocytes T activés [3]. Les auteurs démontrent que CD39 est un marqueur additionnel des nTreg et que son activité enzymatique est productive. Les glycosylamines produites dans le milieu péricellulaire vont se lier à des récepteurs purinergiques de type 1 comme le récepteur A2A dont l'expression est augmentée au cours de l'activation lymphocytaire T réactionnelle. Une

d'activine-A (10 ng/ml), un facteur de croissance et différenciation appartenant à la famille du TGF- β .

1. Vigneau C, *et al.*
J Am Soc Nephrol 2007 ;
18 : 1709-20.

Les cellules mésodermiques furent isolées par triage cellulaire (GFP⁺ et LacZ⁺) et identifiées comme cellules épithéliales rénales par les gènes exprimés : *Wnt-4*, *WT-1*, *Pax-2* et *cadhérine-11*. En revanche, ces cellules n'exprimaient pas de marqueurs de l'ectoderme. Des reins furent isolés à 11,5 jours de gestation et explantés dans un milieu de culture. On leur injecta des cellules GFP⁺/LacZ⁺ et on constata 5 jours plus tard l'incorporation de ces cellules dans le blastème (amas de cellules indifférenciées) néphrogène. En outre, les mêmes cellules furent injectées *in vivo* dans des reins de souris. On constata qu'elles s'intégraient de façon stable (7 mois) dans les tubes proximaux en acquérant la polarité des cellules épithéliales, comme le montre la localisation de la phosphatase alcaline au pôle apical et celle de l'aquaporine-1 aux 2 pôles, apical et baso-latéral. Aucun développement tumoral ne fut observé. Cette étude est un pas de plus vers l'utilisation thérapeutique des cellules souches puisqu'elle montre que ces cellules peuvent être différenciées *in vitro* dans les corps embryoïdes en cellules épithéliales rénales qui s'intègrent parfaitement et de manière stable *in vivo* dans le tube proximal. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

des conséquences fonctionnelles de l'engagement de ce récepteur A2A est la suppression de la réponse allogénique des lymphocytes T. Les souris invalidées pour le gène *cd39* possèdent des cellules CD4⁺CD25^{fort}FoxP3⁺ qui ne correspondent pas au nTreg puisqu'elles ne sont pas suppressives et qu'elles sont constitutivement activées et prolifèrent en réponse à une activation anti-CD3. Bref, ces cellules qui semblent des nTreg n'en ont que l'apparence. Par ailleurs, l'ajout exogène de NTPDase (*nucleoside triphosphate diphosphohydrolase*) dans le milieu de culture permet de rétablir la fonction suppressive des nTreg isolées des souris *cd39-nul*. De plus, ces résultats indiquent que l'adénosine produite par CD39 de la surface des nTreg va se lier aux récepteurs A2A exprimés par ces mêmes cellules et conduire à leur anergie. En conclusion, ces résultats démontrent que l'expression concomitante de CD39 à la surface des nTreg et du récepteur de l'adénosine A2A à la surface des lymphocytes T effecteurs est nécessaire pour que la tolérance du système immunitaire induite par les nTreg puisse être opérationnelle. ♦

1. Sakaguchi S, *et al.* *J Immunol* 1995 ; 155 : 1151-64.
2. Deaglio S, *et al.* *J Exp Med* 2007 ; 14 mai online.
3. Gouttefangeas C, *et al.* *Eur J Immunol* 1992 ; 22 : 2681-5.

Armand Bensussan

Inserm U841

armand.bensussan@creteil.inserm.fr



La circoncision masculine, prévention contre le VIH

> Avec 4 millions de nouvelles contaminations annuelles par le VIH, la prévention reste plus que jamais un enjeu majeur dans le contrôle de la maladie. La circoncision masculine constitue une des armes de prévention les plus intéressantes à l'heure actuelle. Un certain nombre d'études épidémiologiques, menées en Afrique subsaharienne notamment, ont souligné la fréquence au moins deux fois plus faible d'infections par le VIH chez les hommes circoncis que chez les non circoncis [1]. Cette différence s'expliquerait par l'absence d'interposition protectrice de cellules épithéliales squameuses entre le virus et les cellules réceptrices (cellules T CD4+, cellules de Langerhans) sur la surface interne du prépuce, contrairement aux cellules réceptrices du gland. L'usage de la circoncision comme outil de prévention a été évoqué de longue date [2], mais n'avait à ce jour jamais été validé par l'OMS en l'absence d'études randomisées évaluant efficacité, sécurité et acceptabilité. C'est désormais chose faite grâce aux résultats de trois grandes études prospectives randomisées contrôlées récemment publiées. Dans une étude française menée en Afrique du Sud et portant sur 3 274 personnes, Auvet *et al.* observent une réduction très significative du risque

de contamination par le VIH de 61 % ($p < 10^{-3}$), justifiant d'une interruption prématurée de l'étude à M14, de façon à proposer la circoncision à tous les

participants [3]. Deux études similaires récemment publiées, l'une en Ouganda (4 996 sujets suivis pendant deux ans), l'autre au Kenya (2 684 sujets), rapportent une réduction du taux d'acquisition du VIH de 51 % et 53 % respectivement [4, 5]. Elles montrent aussi que, du fait de la circoncision, les comportements sexuels à risque n'ont pas été augmentés. La tolérance de la chirurgie était excellente, avec une fréquence d'effets secondaires sévères évaluée de 1,5 à 3 % et un indice de satisfaction de 98 % à 99,5 %. Par ailleurs, une réduction de 48 % des ulcérations génitales sexuellement transmises était rapportée dans l'étude menée en Ouganda. Au vu de ces trois études soulignant l'efficacité, la bonne tolérance et l'acceptabilité de la circoncision, le rapport récemment publié par l'OMS a choisi de valider son usage comme outil de prévention contre la diffusion du VIH, tout en soulignant le caractère partiel de la protection conférée, et donc la nécessité d'une politique d'éducation pour éviter l'abandon des autres mesures de prévention [6]. ♦

Caroline Charlier

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades
 Carole.charlier@yahoo.fr

L'union fait la force... contre les métastases aussi

> Si la majeure partie des cancers du sein diagnostiqués précocement sont maintenant curables, le pronostic des formes avec métastases, en particulier pulmonaires, demeure très sombre à moins de 2 ans. Deux grands modèles sont actuellement en compétition. Dans le premier, il existe d'emblée des formes de cancer, identifiables par une signature génétique, qui présentent un risque élevé d'évolution agressive et métastatique. Dans le second modèle, des clones tumoraux apparaissent par accumulation de mutations somatiques au cours de l'évolution de la tumeur ; ils forment des colonies à distance grâce à un avantage sélectif acquis favorisant leur implantation dans l'environnement distant. Le groupe de Joan Massagué (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, États-Unis*) a identifié, dès 2005, des gènes à l'appui de l'un et l'autre modèles et définit une signature génétique métastatique pulmonaire du cancer du sein [1]. Utilisant une lignée hautement métastatique (MDA-MB-231), le

- Minn AJ, *et al. Nature* 2005 ; 436 : 518-24.
- Gupta GP, *et al. Nature* 2007 ; 446 : 765-70.

même groupe démontre aujourd'hui l'intérêt de cette signature dans une stratégie thérapeutique combinée [2]. Dans un premier temps, les auteurs démontrent que la tumeur induite dans le coussinet de la patte d'un animal immunodéprimé ne se développe pas si les cellules sont

transfectées par une quadruple combinaison de shARN dirigés contre l'épiréguline (EREG), ligand de l'EGFR, la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et les métalloprotéases MMP1 et MMP2. Chaque inhibiteur pris isolément fait un peu, l'association seule induit l'inhibition complète. Celle-ci est accompagnée d'une faible formation de néovaisseaux qui demeurent peu développés. Il en est de même après injection intraveineuse des cellules tumorales et analyse de la formation de métastases pulmonaires. Enfin, plus intéressant encore, une inhibition majeure du développement des métastases est obtenue par une combinaison de traitements déjà ou prochainement disponibles en clinique humaine : cetuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR, celecoxib, inhibiteur de Cox2, et GM6001, inhibiteur à large spectre des MMP. Ce dernier ne semble d'ailleurs pas très contributif et le traitement n'évite pas l'implantation de micrométastases, mais agit sur leur développement, probablement en inhibant le franchissement vasculaire et le développement des néovaisseaux. De la signature moléculaire à la thérapeutique combinée : un joli programme de développement pour la biologie des systèmes. ♦

Hervé Chneiweiss

UMR 752 Inserm
 Herve.Chneiweiss@broca.inserm.fr

Inflammation et obésité, la piste bactérienne

que à bas bruit. On observe, chez des individus obèses, la présence de macrophages infiltrant le tissu adipeux et des concentrations élevées de cytokines, comme le TNF- α ou l'IL-6, qui pourraient être produites à la fois par les adipocytes et par les macrophages. L'inflammation contribuerait d'une part à la résistance à l'insuline observée au cours de l'obésité, mais aussi au risque vasculaire élevé chez ces patients [1]. Quelle peut être l'origine de cette inflammation au cours de l'obésité ? Il a été proposé qu'un stress du réticulum endoplasmique (voir [2] pour une synthèse récente), ou encore un stress oxydant lié aux modifications métaboliques engendrées par l'hypertrophie adipocytaire, puisse initier dans l'adipocyte une réponse inflammatoire relayée ensuite par l'infiltration macrophagique [1]. Un rôle pour les concentrations élevées d'acides gras plasmatiques qui accompagnent l'obésité a été également proposé. Les acides gras proviennent des triglycérides stockés dans les adipocytes et ils sont relâchés en plus grande quantité dans la circulation par le tissu adipeux hypertrophié. Ces acides gras activeraient le récepteur TLR4 (*toll-like receptor*), présent dans les macrophages mais aussi dans les adipocytes. Les TLR forment une famille de récepteurs

1. Wellen KE, Hotamisligil GS. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1111-9.
2. Foufelle F, Ferré P. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291-6.
3. Ferré P. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 367.
4. Cani PD. *Diabetes* 2007 online.

induisant une réponse pro-inflammatoire après activation par des agents pathogènes. Le TLR-4 reconnaît les lipopolysaccharides (LPS, endotoxines), en partenariat avec la *LPS-binding protein*, la protéine CD14 et la

protéine MD2. Les LPS sont des composés clés de la membrane des bactéries à Gram négatif. Ils sont formés, entre autres, d'un domaine amphiphile appelé lipide A qui est un phospholipide à glucosamine et qui contient donc des acides gras. C'est cette structure lipidique qui est reconnue par le complexe TLR4 : on comprend donc mieux comment certains acides gras libres circulants pourraient également activer le TLR4. Certains auteurs [3] ont proposé que des régimes hypercaloriques modifient la flore intestinale, ce qui accentuerait la balance énergétique positive. Dans un article récent, fruit d'une collaboration entre des équipes française, belge et anglaise, il a été suggéré que des modifications de la flore intestinale pourraient expliquer l'in-

> La cardiomyopathie du post-partum est une maladie heureusement rare, mais grave, responsable d'une insuffisance cardiaque aiguë très souvent mortelle survenant à la fin de la grossesse et parfois même plusieurs mois après la délivrance. L'étude de Hilifiker-Kleiner débute par l'observation que les souris femelles invalidées pour le gène *STAT3* - connu pour protéger le cœur contre le stress oxydatif - développent inexorablement une cardiomyopathie du post-partum après une ou plusieurs grossesses. Comme dans le cas du post-partum chez la femme, cette cardiopathie est associée

à un phénomène d'apoptose et d'ischémie myocardique, conséquence probable d'un défaut de vascularisation. En revanche, la réponse d'hypertrophie physiologique à la surcharge de travail cardiaque due à la grossesse est préservée. L'accumulation de produit radicalaire de l'oxygène (ROS), et les effets en partie

1. Hilifiker-Kleiner D, et al. *Cell* 2007 ; 128 : 589-600.

bénéfiques d'un inhibiteur des ROS sur la cardiopathie des souris invalidées indiquent l'implication

d'un stress oxydant, qui favorise notamment la libération dans le cytosol de la cathepsine-D (CD) des lysosomes. Cette CD est capable de cliver la prolactine en

Cardiopathie du post-partum, la cause et les moyens d'y remédier

flammation observée au cours de l'obésité [4]. Lorsque des souris sont nourries avec un régime riche en graisse - qui conduit à l'obésité -, on observe une modification de la flore intestinale et une augmentation des concentrations sanguines de LPS provenant de celle-ci. Le régime riche en graisse induirait donc une « endotoxémie métabolique ». Si l'on mime pendant quatre semaines cette endotoxémie en perfusant du LPS à des souris contrôles, on observe une infiltration macrophagique du tissu adipeux et la présence de marqueurs de l'inflammation. On observe également une augmentation (modeste) de la masse grasse, de la glycémie et de l'insulinémie à jeun (témoignant d'une insulino-résistance) et une augmentation des triglycérides hépatiques, c'est-à-dire un phénotype métabolique proche de celui de souris en surpoids. Des souris dont la protéine CD14 est rendue inopérante ne répondent plus au LPS mais, surtout, elles sont protégées des conséquences métaboliques d'un régime riche en graisse. Les auteurs concluent donc que le LPS produit par la flore intestinale en cas de régime hyperlipidique pourrait être un des initiateurs de l'inflammation observée au cours de l'obésité et participer aux dysfonctionnements métaboliques observés. Cette nouvelle piste est particulièrement intéressante, même s'il faut un peu modérer les conclusions concernant les conséquences métaboliques du LPS qui, bien que réelles, sont malgré tout assez modestes. Par ailleurs, il reste à comprendre comment une inflammation chronique modifierait la balance énergétique vers un état anabolique, alors que les inflammations aiguës induisent un état catabolique très prononcé. Néanmoins, ces résultats renforcent le rôle potentiel de la flore intestinale dans la régulation et les dérèglements du métabolisme énergétique [3] et soulignent également les étroites relations existant entre nutrition, métabolisme et immunité, relations que l'on connaissait déjà par exemple dans les cas de malnutrition. ♦

Pascal Ferré

Inserm U671

pferre@bhdc.jussieu.fr

une forme courte de 16 kDa. Or, celle-ci est anti-angiogénique. Effectivement, on observe que la surexpression cardiaque de la forme courte de la prolactine entraîne une réduction de la densité capillaire myocardique. Il fallait ensuite montrer qu'au cours de la cardiopathie du post-partum chez la femme, l'activité de STAT3 est diminuée, le stress oxydant augmenté, et que le traitement par la bromocriptine, bloqueur de la sécrétion de la pro-

lactine, est efficace chez les patientes à risque. Ce qui fut fait dans une remarquable recherche interdisciplinaire transversale. Cette passionnante histoire va avoir des retombées cliniques qui risquent même de dépasser le traitement de la cardiopathie du post-partum. ♦

Stéphane Hatem

Inserm U621

stephane.hatem@chups.jussieu.fr



Arythmie par trouble de l'innervation sympathique

> **Au cours de** l'embryogénèse, le facteur de crois-

sance neuronale NGF (*nerve growth factor*) et *Sema3a* (membre de la classe 3 des sémaphorines), un inhibiteur puissant arrêtant le développement des axones, influencent l'organisation de l'innervation sympathique cardiaque. Ces deux facteurs sont exprimés dans la moelle épinière, mais aussi dans le cœur, et agissent sur leurs récepteurs présents sur les nerfs sympathiques : TrkA pour le NGF et neuropiline-1 pour *Sema3a*. Ainsi, le trajet du cône de croissance du neurone est modulé par cette double signalisation. Les nerfs sympathiques sont localisés préférentiellement dans le sous-épicaarde et innervent abondamment le système de conduction intracardiaque. *Sema3a*, à l'âge adulte, est localisée dans les terminaisons des fibres de Purkinje et son expression, sous-endocardique, est inversement corrélée à l'extension de l'innervation sympathique. Le système sympathique augmente la fréquence cardiaque, la vitesse de conduction et la contraction ventriculaire. Leda *et al.* [1] ont examiné quelles pouvaient être les conséquences de la désorganisation de l'innervation sympathique cardiaque au cours du développement sur le rythme cardiaque et la survie. Dans une première étape, ils étudièrent des souris homozygotes invalidées pour *Sema3a* (*Sema3a^{-/-}*). L'examen immunohistochimique du tissu cardiaque utilisant la tyrosine hydroxylase comme marqueur du système sympathique montra la disparition du gradient d'innervation sympathique entre le sous-épicaarde et le sous-endocardie, les fibres sympathiques envahissant la zone sous-endocardique où *Sema3a* est exprimée chez les souris sauvages. En outre, on observa des malformations des ganglions stellaires, ganglions sympathiques situés de part et d'autre de la moelle épinière. Le système de conduction intracardiaque était intact chez ces souris histologiquement et fonctionnellement, la fréquence cardiaque après double blocage des activités sympathique et parasymphatique restant identique chez les

souris transgéniques et sauvages. L'ECG en continu montra une bradycardie de type sinusal par dysfonctionnement de l'activité sympathique extrinsèque basale. Dans une deuxième étape, les auteurs étudièrent des souris surexprimant *Sema3a* dans le myocarde sous le contrôle du promoteur du gène de la chaîne lourde de la myosine. L'innervation sympathique cardiaque appréciée avec un anticorps anti-tyrosine hydroxylase et en mesurant la concentration de noradrénaline dans le ventricule était réduite de plus des trois quarts ; simultanément, l'expression de *Sema3a* était considérablement augmentée et le milieu d'incubation des myocytes cardiaques de ces souris doué d'une forte activité inhibitrice de la croissance des neurones sympathiques. Plusieurs souris moururent subitement au 10^e mois. L'ECG en continu montra une grande susceptibilité à la tachycardie ventriculaire lors de stimulations électriques du myocarde, avec majoration importante après administration d'isoprotérénol, ce dernier effet étant associé à une production accrue d'AMPc. La mesure du potentiel d'action transmembranaire des myocytes cardiaques montra une augmentation de la durée du potentiel d'action inversement corrélée au degré d'innervation sympathique. Ce travail montre l'importance de *Sema3a* dans l'organisation de l'innervation sympathique cardiaque, et les conséquences d'un gain ou d'un déficit de fonction de cet inhibiteur dans le contrôle de la fréquence et du rythme cardiaque ouvrant la voie à de nouveaux traitements des troubles du rythme ventriculaire dont on connaît la gravité. ♦

Raymond Ardailou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

> **Les infections urinaires représentent les maladies infectieuses les plus fréquentes** dans le monde. Elles sont d'autant plus préoccupantes que, malgré l'utilisation d'antibiotiques, une résurgence se produit, dans les six mois qui suivent la primo-infection. Comprendre les interactions entre les bactéries pathogènes et leurs cellules hôtes est crucial pour trouver la bonne manière de supprimer tout réservoir infectieux dès la première attaque. L'équipe de S.N. Abraham (*Duke University Medical Center*, Durham, États-Unis) a étudié le trafic des bactéries dans l'épithélium de la vessie. Les auteurs montrent que celles-ci sont endocytées dans des vésicules fusiformes marquées par la petite GTPase Rab27 et la tétraspanine CD63, une protéine caractéristique des endosomes tardifs et des

1. Bishop BL, *et al. Nat Med* 2007 ; 13 : 625-30.

2. Balestreire EM, *et al. Mol Biol Cell* 2007 ; 18 : 1312-23.

lysosomes d'organites spécialisés comme les mélanosomes ou les corps « en forme de cigare » de Weibel Palade dans les cellules endothéliales. À partir de là, soit les bactéries sont relarguées dans le milieu extracellulaire par exocytose, soit elles forment un réservoir quiescent qui peut être la source d'une infection ultérieure, ou encore elles se libèrent de leur compartiment-hôte pour atteindre le cytosol. Faire en sorte que le réservoir de bactéries pathogènes ne se forme pas serait une stratégie thérapeutique intéressante, en appui des antibiotiques, pour éviter que les infections ne récidivent. Les

Des lysosomes sécrétoires pour relarguer les bactéries pathogènes

auteurs trouvent que la forskoline, une substance qui entraîne l'élévation de l'AMPc, en activant l'adénylate cyclase, diminue les taux de bactéries intracellulaires, probablement en stimulant l'exocytose des vésicules CD63* [1]. Il est intéressant de noter que la forskoline est le constituant actif principal d'une herbe asiatique utilisée pour traiter allergies respiratoires, glaucomes et maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, l'exocytose du même compartiment est responsable de l'augmentation de la surface apicale stimulée par le remplissage de la vessie [2]. Vider les bactéries, remplir la vessie : même combat ! ♦

Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

> Il est généralement admis que la station debout, caractéristique des hominidés, est apparue lorsqu'ils ont quitté la forêt pour vivre dans la savane. Cette posture convenait à leur nouveau mode de vie, pour lequel la vision à longue distance des proies (ou des prédateurs) était essentielle. De plus, en libérant les mains, elle permettait le transport de fardeaux et l'usage d'outils primitifs. Les grands singes actuels, comme les chimpanzés, se déplacent au sol en prenant appui sur la face extérieure de leurs phalanges, tout en fléchissant les genoux et la taille ; le passage à la station debout

1. O'Higgins P, Elton S. *Science* 2007 ; 316 : 1292-4.
2. Thorpe SK, et al. *Science* 2007 ; 316 : 1328-31.

se serait fait progressivement à partir de cette démarche encore proche de la quadrupédie. Des données récentes, et notamment un article d'une équipe britannique paru en juin dans la revue *Science* [1, 2], remettent en question cette hypothèse. Ces auteurs ont étudié une année durant les déplacements des orangs-outangs à Sumatra (près de trois mille observations). Ils ont constaté que, lors des mouvements horizontaux dans les arbres, la bipédie¹ était très fréquente, notamment lorsque les branches sur lesquelles s'appuie l'animal sont de petit diamètre. Ils rapprochent ces résultats de données sur la nature des forêts existant il

¹ Membres inférieurs en extension, membres supérieurs employés pour se stabiliser ou pour saisir des fruits.

Des bipèdes arboricoles

ya dix millions d'années, et d'éléments anatomiques relevés sur des fossiles de la même époque, pour suggérer que les ancêtres communs des hominidés et des grands singes² utilisaient la station debout pour leurs déplacements horizontaux dans les arbres. La marche sur les phalanges serait apparue plus tard chez deux lignées de grands singes (les chimpanzés et les gorilles) tandis que les humains, descendus dans la savane, devenaient des bipèdes exclusifs. Ces résultats bien étayés montrent que la bipédie n'est pas réservée aux hominidés, et brouillent encore un peu plus la frontière entre *Homo sapiens* et ses cousins simiesques qui, décidément, sont bien plus proches de nous qu'on ne l'imaginait... ♦

Bertrand Jordan

Marseille-Nice Génopole

✉ bjordan@club-internet.fr

² Rappelons que le dernier ancêtre commun de l'homme et du chimpanzé date de cinq ou six millions d'années.

Un QTL contrôlant la taille et le poids des grains de riz

> Le riz (*Oryza sativa*) est la nourriture principale de la moitié de l'humanité. L'évolution démographique rend urgente une augmentation de son rendement. Celui-ci dépend de trois composantes: le nombre d'épis par plant, le nombre de grains par épi, et - le plus important -, le poids des grains. Un QTL (*quantitative trait locus*), *Gntl*, a été décrit, contrôlant le nombre de grains [1]. Une équipe de l'Académie des sciences de Shanghai vient d'en identifier un autre qui contrôle la qualité des grains, leur taille, leur épaisseur et leur poids [2]. Les auteurs sont partis de la comparaison de deux espèces de grains, l'un très lourd (41,9 g/1 000 grains) : WY3, l'autre tout petit (17,9 g/1 000 grains) : FAZI. La population F2 obtenue par hybridation a révélé plusieurs QTL dont l'un, *GW2*, sur le chromosome 2. Celui-ci a été progressivement localisé sur un fragment de 8,2 kb dans lequel une séquence code un polypeptide de 425 résidus dans le variant FAZI. Elle est amputée par un codon stop dans le 4^e exon, un peptide de 115 résidus dans le variant WY3. La production de transgènes a confirmé que la séquence codante de *GW2* est bien responsable de la qualité des grains. L'étude fonctionnelle



a montré que la protéine *GW2* comporte une séquence consensus de type RING caractérisée par une cystéine en position 5 et une histidine en position 6. De façon intéressante, cette protéine, exprimée dans le cytoplasme, fonctionne comme une E3-ubiquitine ligase et induit sa propre protéolyse par ubiquitylation. Outre la taille et le poids des grains, ses effets pléiotropiques agissent sur le nombre des épis. La différence entre les variants porte sur le nombre de cellules et leur division, plutôt que sur leur taille. La séquence RING, située en position amino-terminale, est commune aux 2 variants qui ont le même potentiel de ligase de l'ubiquitine. Cependant, la séquence amputée, absente dans le variant WY3, comporterait un domaine de liaison au substrat, qui entraînerait ubiquitylation et dégradation, avec diminution des divisions cellulaires et taille de grain normale. L'allèle *GW2* nul conférerait une enveloppe plus grande permettant un taux de remplissage supérieur en substance nutritive au niveau de l'endoderme et une augmentation de la taille des grains. Ces premiers résultats, montrant le rôle du système de l'ubiquitine dans la qualité de la plante, permettent d'envisager d'accroître le rendement des récoltes par modification génétique des variétés de riz. ♦

1. Yano M. *Curr Opin Plant Biol* 2001 ; 4 : 130-5.
2. Song XJ, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 623-30.

Dominique Labie

Institut Cochin

✉ labie@cochin.inserm.fr



> **La mucoviscidose est dans nos** pays la maladie génétique la plus fréquente dans les populations autochtones. L'intérêt d'un diagnostic néonatal (DNN) tant en

terme de santé que d'économie, se pose donc. Ce diagnostic se fait à l'aide de deux techniques : un test immuno-réactif du trypsinogène sérique, ou une stratégie ADN qui crible 31 mutations du régulateur transmembranaire CFTR, soit > 90 % des patients. Dans l'état actuel des connaissances, ce diagnostic permettra seulement une prise en charge plus précoce et mieux ciblée. Une étude vient d'être faite en Écosse dans 41 centres (54 000 naissances) sur 184 DNN et 950 diagnostics cliniques plus tardifs (éliminant les formes plus sévères d'iléus méconial) [1]. Une sous-classification n'a pris en compte que la mutation la plus fréquente, $\Delta F508$, soit un peu plus de 50 % des malades. Le suivi clinique a relevé la survenue des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, plus spécifiques, ainsi que la qualité de vie et de la scolarité : elles s'avèrent supérieures ; les traitements

1. Sims EJ, et al. *Lancet* 2007 ; 369 : 1187-95.
2. Hayes IM, et al. *Clin Genet* 2007 ; 71 : 446-50.

lourds et l'hospitalisation sont le plus souvent évités. Les résultats ont été extrapolés au Royaume-Uni, et le coût, en dollars US, du traitement,

évalué compte tenu de l'équipement et des frais de personnel. La statistique montre de façon évidente que ce coût est significativement moindre après un DNN que chez les enfants où le diagnostic a été posé

Un diagnostic néonatal de mucoviscidose est-il justifié ?

à l'apparition des signes cliniques ($p < 0,0001$). Les résultats sont les mêmes dans le

sous-groupe des sujets qui présentent la mutation $\Delta F508$ ($p = 0,0001$). Ce coût augmente toujours avec la fréquence des infections à *P. aeruginosa* qu'il est important de prévenir. Une limite à la valeur de ce criblage : les génotypes atypiques non identifiés et le fait qu'il s'agit d'un travail rétrospectif, avec les insuffisances que cela comporte. Se pose aussi le problème des minorités ethniques, la maladie y est moins fréquente, mais plus grave. Malgré ces imprécisions, même n'identifiant que 90 % des mutations, un DNN de mucoviscidose semblerait justifié dans nos pays occidentaux. Il n'est pas sans intérêt de savoir que la même question s'est posée pour un DNN de mucopolysaccharidose [2]. Les familles interrogées semblent le désirer malgré l'absence de traitement. Mais jusqu'où doit-on aller en matière de DNN ? C'est à la politique de santé de chaque pays de le définir. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Un « mutateur » pour le meilleur et pour le pire

> **À Kyoto (Japon) sévit T. Honjo, qui a découvert l'enzyme AID** (*activation induced cytidine deaminase*) [1], responsable du processus d'hypermutations somatiques des gènes d'immunoglobulines. À Kyoto sévit aussi T. Chiba, qui explore comment *Helicobacter pylori* (HP) induit des cancers gastriques. Pourquoi cosignent-ils un superbe article dans *Nature Medicine* [2] ? Parce qu'ils ont émis, et presque démontré, une hypothèse audacieuse : AID pourrait induire certaines des mutations inactivatrices de *TP53* observées dans 86 % des cancers gastriques et 40 % des gastrites chroniques pré-cancéreuses associées à HP. Plusieurs observations antérieures rendaient l'idée plausible : l'expression aberrante d'AID dans des tissus tumoraux humains, lymphoïdes, mais pas exclusivement, et le développement de cancers épithéliaux (dont des tumeurs gastriques) chez les souris transgéniques pour l'enzyme [2]. *In vitro*, les auteurs ont beaucoup d'arguments. L'infection de cellules épithéliales gastriques par HP induit : (1) les transcrits et la protéine AID ; et (2) des mutations de *TP53*. *TP53* n'est pas muté si AID est inactivée par interférence ARN. Le processus requiert l'activation de la voie NF- κ B induite par les facteurs de virulence codés par l'îlot *cagPAI*. Ce lien entre HP et expression d'AID se vérifie *in vivo* puisque le taux d'AID (ARN, protéine) est très élevé dans les échantillons humains

de cancers gastriques et de gastrites associés à HP, caractérisés aussi par des altérations de *TP53*.

1. Honjo T, et al. *Ann Rev Immunol* 2002 ; 20 : 165-96.
2. Matsumoto Y, et al. *Nat Med* 2007 ; 13 : 470-6.
3. Okasaki IM, et al. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 1173-81.

Expérimentalement *in vitro*, AID est capable d'induire directement des mutations de *TP53*, comme les auteurs le prouvent *via* l'activation conditionnelle de l'enzyme dans des cellules épithéliales d'estomac. La moitié de ces mutations de *TP53* sont également observées dans les cancers humains, et 10 % spécifiquement dans les cancers gastriques. Oui mais, seule ombre à cette étude, l'absence claire de mutations induites *in vivo*... L'infection de souris par HP *per os* entraîne certes l'expression d'AID dans l'estomac, mais peu de mutations de *TP53* et, chez les souris transgéniques AID, le taux de mutations *TP53* est faible dans les tumeurs. On se consolera en se disant que la souris n'est pas un modèle idéal de tumorigenèse pour l'homme ! ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

Remerciements à Francis Mégraud pour la relecture de cette brève.

Tous les polymorphismes neutres sont-ils silencieux ?

> Une question a été soulevée lors de la séquence du génome humain : le nombre des protéines connues était supérieur à celui des séquences codantes. Des explications ont été successivement apportées qui pouvaient expliquer cette discordance. Plusieurs protéines pouvaient être codées par une même séquence d'ADN du fait d'un épissage alternatif, d'une régulation épigénétique modifiant la conformation chromatinienne, ou par l'intervention des microARN sur l'ARNm. Un nouveau mécanisme est proposé par une équipe du NIH [1]. Les polymorphismes synonymes - SNP (*single nucleotide polymorphism*) - qui ne modifient pas la séquence de la protéine sont considérés comme neutres, et n'altérant donc pas sa fonction. Le cas présenté dans le travail en question est un SNP du gène *MDR1* (*multidrug resistance 1*), C1435T, dans l'exon 26 qui modifie la fonction de la protéine P-glycoprotéine (P-gp). Ce SNP fait partie d'un haplotype comportant deux autres SNP, C1236T et G22677T. La protéine *MDR1* est une pompe d'efflux hors de la

> Nées de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes, les plaquettes circulent environ 10 jours avant d'être éliminées par les phagocytes de la rate et de la moelle osseuse. Mais quel signal sonne le glas de leur survie ? Aussi surprenant que cela puisse paraître pour une cellule sans noyau, les plaquettes meurent par apoptose. Des chercheurs australiens démontrent que c'est le taux et la stabilité du facteur anti-apoptotique *Bcl-x_L* dont les plaquettes héritent lors de la fragmentation du cytoplasme mégacaryocytaire qui déterminent leur durée de vie. Ils ont utilisé trois modèles expérimentaux pour le prouver : une approche de mutagenèse chimique (ENU) chez la souris, créant 8 animaux (sur 810 testés !) thrombopéniques, dont deux avaient une mutation hétérozygote du gène *Bcl-x_L* entraînant une déstabilisation de la protéine. Par ailleurs, l'inactivation hétérozygote de *Bcl-x_L* (la délétion homozygote de *Bcl-x_L* est létale) est associée à une thrombopénie ; et, enfin, l'administration à des souris normales d'un peptide antagoniste de *Bcl-x_L* ayant la séquence BH3 (ABT-737) induit une thrombopénie profonde et très rapide. La diminution de *Bcl-x_L* dans ces trois modèles réduit considérablement la durée de vie des plaquettes (mesurée après

1. Mason KD, et al. *Cell* 2007 ; 108 : 1173-86. leur marquage isotopique), mais elle n'a aucune

cellule de certains médicaments utilisés en chimiothérapie, elle a donc un rôle majeur dans les traitements anticancéreux. La vitesse d'efflux du vérapamil ou du paclitaxel a été mesurée par cytométrie de flux en cellules HeLa exprimant la *MDR1* sauvage, ou porteuse des différents mutants, seuls ou associés. L'efflux est moins efficace en présence de toutes les combinaisons comportant C1435T, qui est donc seul responsable de cette modification fonctionnelle. Ni le niveau d'expression de la protéine, ni celui de l'ARNm ne sont modifiés, mais on observe une différence de conformation, mise en évidence par la digestion trypsique plus lente chez le mutant. On observe aussi en système d'expression transitoire une réduction de l'inhibition de la P-gp par la ciclosporine ou le vérapamil, due seulement au même SNP. Les auteurs ont fait l'hypothèse que la présence d'un codon rare, celui du gène muté, influe sur la vitesse de traduction du gène par un déficit relatif en ARNt. La conséquence de ce défaut dans la traduction serait une insertion défectueuse de la protéine dans la membrane modifiant son repliement et sa fonction. L'importance d'un codon et de l'ARNt utilisé peut donc être critique quand cet ARNt existe en quantité réduite. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

conséquence sur le fonctionnement des mégacaryocytes, qui tentent de compenser le déficit par une production accrue. Cette prédominance de plaquettes « jeunes », plus riches en *Bcl-x_L*, explique la correction partielle de la thrombopénie induite par l'administration prolongée du peptide ABT-737. Comment la perte de *Bcl-x_L* induit-elle l'apoptose ? *Bcl-x_L* se lie normalement au facteur pro-apoptotique Bak (et dans une moindre mesure à Bax), et l'empêche d'activer la caspase 3. Si *Bcl-x_L* diminue, Bak, libéré, induit l'apoptose caspase-dépendante. De fait, la délétion simultanée de *Bak* ou *Bax* dans ces modèles réduit, voire annule, la thrombopénie induite par ABT-737, ou celle des souris *Bcl-x_L^{-/-}*. Chez les souris normales, le vieillissement des plaquettes s'accompagne d'une dégradation/déstabilisation de *Bcl-x_L* qui ne peut plus être synthétisée. Bak ayant une durée de vie plus longue que *Bcl-x_L*, un déséquilibre s'installe et Bak/Bax, n'étant plus complexées par *Bcl-x_L*, activent la caspase 3 conduisant à l'apoptose plaquettaire. Le destin des plaquettes est donc fixé dès leur naissance ! En outre, ce travail séduisant suggère des pistes pour améliorer la conservation des plaquettes, ainsi que des perspectives thérapeutiques : induire l'apoptose plaquettaire pourrait s'avérer utile dans des thrombocytoses menaçantes, mais à l'inverse, restaurer une apoptose déficiente dans les tumeurs pourrait entraîner des thrombopénies indésirables. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

Comment meurent les plaquettes ?



T ou B : le duel entre Pokemon et Notch

lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse et les lymphocytes T dans le thymus. En moins de 10 ans, on a presque tout compris de la subtilité des interactions cellulaires dans ces tissus qui fondent cette ségrégation de destins. Un des derniers mystères vient d'être résolu par l'équipe de P. Pandolfi [1]. Pourquoi y a-t-il une absence totale de différenciation T dans la moelle osseuse, alors que les cellules stromales y expriment, certes à taux faible, les ligands de Notch, dont on connaît l'absolue nécessité dans le thymus [2]. Le frein supplémentaire est la présence du produit du gène *LRF* (*leukemia lymphoma-related factor*, préalablement appelé Pokemon [3]) qui, en réprimant l'activation des récepteurs Notch dans les cellules souches lymphoïdes médullaires, les oriente par défaut vers un destin lymphoïde B. La démonstration expérimentale est sans ambiguïté : une délétion conditionnelle du gène dans les souris adultes entraîne un déficit très sélectif et total en lymphocytes B matures, dû à un blocage de la différenciation au stade préproB. Curieusement, des cellules T coexprimant CD4 et CD8 (doubles positives, DP), normalement restreintes au thymus, s'accumulent dans la moelle osseuse de ces souris. Ce phénotype est superposable à celui qui crée la surexpression d'une forme activée de Notch 1 dans les cellules souches hématopoïétiques. De fait, les cellules préproB *LRF*^{-/-} bloquées sont « ambivalentes » : elles expriment B220, un marqueur lymphoïde B, mais aussi CD25, un marqueur thymocytaire, mais surtout, elles engagent un programme de différenciation T complet, phénotypique et moléculaire, si elles sont cultivées dans

> Une dichotomie presque sans faille caractérise la différenciation lymphocytaire : les



Un Pokemon¹ (Swampert)

¹ Petits personnages de jeux vidéo dont le nom signifie « monstre de poche » en japonais.

des conditions mimant l'environnement thymique, en présence de cellules stromales exprimant très fortement les ligands de Notch Delta1 et Delta4. L'hypothèse était donc tentante d'un lien mécanistique entre l'absence de *LRF/pokemon* et l'activation excessive de la voie notch dans le blocage de la différenciation

B dans la moelle osseuse. De fait, l'inhibition du clivage protéolytique du récepteur Notch via un inhibiteur de γ -sécrétase restaure la différenciation B normale des précurseurs préproB *LRF*^{-/-}. *LRF/pokemon* interviendrait donc pour réprimer, dans les progéniteurs lymphoïdes bipotents ou les progéniteurs préproB, la voie de signalisation Notch et ses cibles, et donc empêcher leur développement en lymphocytes T. Reste à savoir comment. Une petite pièce manque au puzzle : que se passe-t-il dans le thymus : les taux très élevés de

ligands de Notch saturent-ils cette voie inhibitrice ou *LRF* est-il à son tour réprimé ? Autre paradoxe, un excès de *LRF/Pokemon* est associé à des hémopathies T [3], elles-mêmes souvent le siège de mutations activatrices de Notch 1. Le duel continue... peut-être, à terme, pour le bien des patients. ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

l.coulombel@medecinesciences.org

La (ré)mission blanche de la grossesse

> La sclérose en plaques est une de ces maladies neurodégénératives qui paraît particulièrement cruelle puisqu'elle touche des individus jeunes. Mais, l'injustice ne s'arrête pas là puisque c'est aussi une maladie sexuée en ce sens qu'elle touche plus de femmes que d'hommes. Maigre consolation pour celles-ci : dans les formes par poussées, la grossesse est souvent synonyme de rémission. On pensait ces formes de rémission essentiellement liées à une modification du système immunitaire induite par les œstrogènes (d'un profil pro-inflammatoire Th1 vers anti-inflammatoire Th2). La substance blanche - l'autre acteur majeur de la sclérose en plaques - ne semblait, jusqu'ici, pas impliquée. Pourtant, substances blanches féminine et masculine différent : ainsi le corps calleux est moins myélinisé chez les souris femelles, même si le taux de renouvellement de leurs progéniteurs d'oligodendrocytes est plus élevé [1]. L'équipe de Weiss avait également souligné une telle différence de genre dans la plasticité de la neurogenèse olfactive, qui semblait dépendre de la prolactine. Poursuivant sur cette base, cette équipe a eu l'idée de comparer l'oligodendrogenèse de souris vierges et celle de souris fécondées [2]. Chez ces dernières, ils ont observé une augmentation, non seulement de la prolifération des progéniteurs d'oligodendrocytes, mais aussi de leur capacité de différenciation traduite par un plus grand nombre d'axones myélinisés tant dans le corps calleux que dans la moelle

épinère. Cet avantage de la grossesse se marque encore par une meilleure réparation de la myéline si celle-ci est lésée expérimentalement. Tout ceci, semble-t-il encore une fois, grâce à la prolactine. Cette hormone semble en effet suffisante pour rétablir l'égalité souris fécondées - souris vierges (et même souris mâles !) en induisant la prolifération des progéniteurs d'oligodendrocytes et en promouvant la réparation de la substance blanche après lésion. L'heure de la prescription généralisée de prolactine aux patients souffrant de sclérose en plaques n'a cependant pas encore sonnée. Qu'on songe simplement aux effets pro-inflammatoires de cette hormone... Voici donc une incitation supplémentaire au dialogue entre immunologistes et neurobiologistes pour mieux comprendre cette maladie immunitaire du cerveau. La culture de la différence et du dialogue ne concerne pas seulement les chercheurs ; ou quand comprendre certaines spécificités sexuées du cerveau peut ouvrir un espoir thérapeutique, asexué celui-ci. ♦

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be

► **Il y a 10 ans était découverte l'implication de la voie Wnt/ β -caténine dans la genèse des cancers colo-rectaux.** Depuis, le nombre de gènes

contrôlés directement ou indirectement par cette voie de signalisation, dans un contexte physiologique et pathologique, ne cesse de croître¹. Les gènes *c-Myc* et *Cycline D1* furent les deux premiers identifiés comme étant impliqués dans la régulation du cycle cellulaire [1]. Toutefois, le rôle de *Cycline D1* a été controversé et il semble à présent qu'il ne soit pas indispensable au maintien du compartiment prolifératif, mais qu'il participe à la progression tumorale. Compte tenu de la multiplicité des cibles identifiées, il était admis que les effets pléiotropes de la voie Wnt résultaient très probablement d'un ensemble de dérèglements géniques et non pas de celui d'un seul de ses effecteurs. Pourtant, une étude très récente vient de révéler une nouvelle facette

1. Coulombel L. *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 1298.
2. Bettess MD, et al. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 7868-78.
3. Muncan V, et al. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 8418-26.
4. Sansom OJ, et al. *Nature* 2007 ; 446 : 676-9.

assez sournoise du gène *c-Myc* alors que rien ne laissait supposer qu'il puisse agir comme un détonateur... Une première étude réalisée par deux équipes indépendantes indiquait,

de façon inattendue, que l'homéostasie de l'épithélium intestinal, en renouvellement incessant, ne nécessitait pas la présence du gène *c-Myc* [2, 3]. Résultat surprenant, puisqu'un grand nombre de gènes contrôlés par *c-Myc* sont exprimés dans les progéniteurs de l'épithélium intestinal. Les auteurs en concluaient donc que *c-Myc* n'était pas l'effecteur clé de la voie Wnt/ β -caténine pour contrôler

¹ <http://www.stanford.edu/~rnusse/wntwindow.html>

Transplantation ovarienne entre jumelles monozygotes

► **La ménopause précoce ou épuisement ovarien prématuré (POF) survient spontanément chez environ 1 % des femmes.** Elle serait plus fréquente chez les sœurs jumelles mono et dizygotes [1]. Chez les jumelles monozygotes (MZ), elle peut être discordante, avec aménorrhée précoce et absence d'ovules survenant dans la 2^e ou 3^e décennie pour l'une des sœurs tandis que l'autre continue à avoir des cycles menstruels et des ovulations. Dans un cas analogue, où l'une des sœurs MZ avait eu une ménopause à l'âge de 14 ans, une équipe avait réussi une transplantation ovarienne [2]. Cette même équipe vient à nouveau d'effectuer des greffes ovariennes chez 7 jumelles monozygotes ayant une aménorrhée depuis plusieurs années, avec taux de FSH élevé et épuisement ovarien. Quatre d'entre elles avaient tenté sans succès des FIV (fécondation *in vitro*) avec ovocytes de don-

Cancers colo-rectaux : un coupable revisité...

la prolifération des progéniteurs intestinaux. Pourtant une étude publiée dans *Nature* vient témoigner du rôle effectif de *c-Myc* dans la physiopathologie de l'épithélium intestinal

[4]. Les auteurs ont pratiqué une double invalidation conditionnelle des gènes *c-Myc* et *Apc* (grâce à l'expression d'une recombinase Cre dont l'activité est inductible par le naphthoflavone). Alors que les souris invalidées pour le gène *Apc* (*Apc^{fl/fl}*) ont des signes de dysplasie sévère, caractérisée par un accroissement du compartiment de prolifération, une augmentation de l'apoptose, des anomalies de la différenciation et un retard de migration cellulaire, les souris présentant à la fois une délétion des gènes *Apc* et *c-Myc* (*Apc^{fl/fl} Myc^{fl/fl}*) ne développent aucun de ces signes. L'absence de stimulation de la prolifération cellulaire induite par la perte d'*Apc* dans un contexte de délétion de *c-Myc* semble résulter d'un effet direct de *Myc* sur les gènes associés à la prolifération cellulaire ainsi que sur le contrôle de l'expression de l'inhibiteur p21 dans les cryptes intestinales. Une dose plus faible de naphthoflavone permet une délétion focale d'*Apc* compatible avec la survie des animaux. Les souris *Apc^{fl/fl}* développent alors très rapidement, en 20 jours, un grand nombre d'adénomes. En revanche, les souris présentant une délétion d'*Apc* et aussi de *c-Myc*, ne développent aucune prolifération. Il est donc avéré que *c-Myc* joue un rôle fondamental dans l'initiation de la pathologie tumorale intestinale. Enfin, les auteurs ont jeté une bouteille à la mer à l'attention de la communauté scientifique puisque les analyses par puces à ADNc, qui offrent des listes brutes de gènes, sont autant de pistes pour identifier les coupables induits en cascade par un dérèglement de l'expression de *c-Myc* : car on tient le malfaiteur qui est chef de la bande, mais il reste à identifier tous les membres qui participent à ce réseau... ♦

Béatrice Romagnolo

Inserm U567, Institut Cochin
romagnolo@cochin.inserm.fr

neuses [3]. Le prélèvement ovarien se fait de façon unilatérale, le volume de l'oophorectomie étant équivalent à celui du prélèvement effectué sur l'ovaire receveur, puis une suture fine est réalisée pour favoriser au maximum la vascularisation du greffon. Entre 65 et 93 jours, les cycles menstruels sont réapparus chez toutes les femmes ayant reçu la greffe. Cinq d'entre elles ont eu par la suite une grossesse au cours des deux années qui ont suivi. Ces résultats devraient inciter les femmes devant subir un traitement pouvant entraîner une stérilité à faire une cryoconservation d'ovaires en vue d'une réimplantation après la fin du traitement et la guérison [4]. De même, étant donné la fréquence de la survenue de POF chez les femmes vectrices d'X fra (syndrome de l'X fragile), et de la difficulté d'obtenir avec succès un diagnostic préimplantatoire, cette technique pourrait être envisagée de façon préventive. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> **Ikaros, Aiolos et Hélios** sont les membres principaux d'une famille de régulateurs transcriptionnels

Les T sous le soleil

constituée de protéines à doigts de zinc possédant un domaine amino-terminal de liaison à l'ADN et un domaine carboxy-terminal de dimérisation [1]. Ces protéines jouent un rôle essentiel au cours du développement lymphoïde. Elles sont exprimées depuis les cellules souches hématopoïétiques jusqu'aux stades terminaux de différenciation lymphoïde. Comme les autres membres de la famille Ikaros, Hélios est exprimé sous différentes isoformes produites par épissage alternatif des exons codant pour le domaine de liaison à l'ADN. Les formes courtes, sans capacité de fixation à l'ADN, peuvent, par (homo ou hétéro) dimérisation, inhiber l'activité transcriptionnelle des formes longues. Chez la souris, la délétion de la séquence codant le domaine de liaison à l'ADN du gène Ikaros, conduit à une diminution de l'activité Ikaros des animaux hétérozygotes ($I\kappa-DN^{+/-}$) qui se traduit à l'âge adulte par une diminution du seuil d'activation des lymphocytes T, une hyperprolifération, une perte d'hétérozygotie et le développement de lymphomes T [2]. Des résultats similaires, mais cette fois-ci concernant le compartiment lymphocytaire B, ont été rapportés avec l'inactivation du gène *Aiolos* chez la souris. Chez l'homme, des cas de leucémies associées à une surexpression d'isoformes de protéines de la famille Ikaros dépourvues de capacité de liaison à l'ADN confirment le caractère suppresseur de tumeur de ces

gènes. Hélios, le dernier membre cloné, et décrit comme d'expression restreinte à la lignée T, vient d'être étudié fonctionnellement chez la souris [3]. La surexpression d'une forme longue d'Hélios dans des cellules souches hématopoïétiques transplantées dans des souris, conduit à un blocage du développement lymphoïde T à un stade immature dans le thymus. À l'inverse, la surexpression d'une isoforme d'Hélios dépourvue de domaine de liaison à l'ADN conduit à un développement T normal, mais 60 % des animaux transplantés développent un lymphome T agressif, transplantable, précédé d'une expansion des cellules de la lignée T dans le thymus et les organes lymphoïdes (hyperplasie), comme chez les souris $I\kappa-DN^{+/-}$. Rien de neuf sous le soleil donc ? Certes, Hélios fonctionne bien de façon analogue à Ikaros et Aiolos : comme un gène suppresseur de tumeur dans les lymphocytes. Reste à en comprendre le mécanisme. ♦

Christian Schmitt

Inserm U841

christian.schmitt@creteil.inserm.fr

> **Au cours de cette dernière décennie**, il a été démontré que les maladies coronaires, première cause de décès dans le monde,

Cœur à risque ? Cherchez en 9p21

avaient des composantes génétiques, mais les connaissances sur les gènes prédisposants restaient évasives. Grâce aux techniques d'exploration sur génome entier, des progrès peuvent être réalisés dans ce domaine. C'est ainsi que deux équipes de chercheurs utilisant cette méthode viennent, de façon simultanée, d'obtenir des résultats analogues fort intéressants : on trouve un variant commun, localisé en 9p21, et clairement impliqué dans la prédisposition aux accidents coronaires. Le premier groupe (*deCODE Genetics Inc*) a effectué son étude sur une population islandaise (1 607 cas d'infarctus du myocarde survenus avant 70 ans pour les hommes et avant 75 ans pour les femmes, avec 6 728 témoins indemnes de tout accident coronaire) [1]. Après avoir étudié plus de 300 000 SNP (*single nucleotide polymorphism*) les chercheurs ont repéré 3 SNP localisés en 9p21 ayant un déséquilibre de liaison statistiquement très significatif. La recherche a été étendue à un autre groupe islandais et à trois cohortes de sujets américains d'origine européenne. Ils ont retrouvé le même déséquilibre de liaison. Les SNP ont ensuite été génotypés, et l'un d'entre eux a été retenu pour poursuivre les investigations. Un de ses allèles (allèle G) présente la plus forte association avec la maladie : risque plus élevé chez les homozygotes que chez les hétérozygotes ; corrélation entre l'âge d'apparition de l'atteinte coronaire et la présence de l'allèle G. Le segment d'intérêt comprend les gènes *CDKN2A* (codant les transcrits $p16^{INK4A}$ et $p14^{ARF}$) et *CDKN2B* (codant $p15^{INK4B}$) (*cyclin-dependent kinase inhibitor*) qui codent des protéines intervenant dans le contrôle de la prolifération, de la sénescence et de l'apoptose de nombreux types cellulaires. La seconde équipe, avec des chercheurs du Canada (Ottawa) et du Texas (États-Unis) en utilisant la même technique, aboutit aux mêmes résultats [2]. Après avoir éliminé de nombreux faux positifs, deux SNP situés dans la même région (9p21) ont été retenus, avec les deux mêmes gènes retrouvés dans la région codante. En comparant

différentes populations (HapMap CEPH et Yoruba), il est apparu que, sur les 10 allèles étudiés, fréquents dans les populations d'origine européenne, 3 étaient complètement absents chez les Yorubas. Chez les Américains d'origine africaine, ils sont présents mais moins fréquents que dans les populations d'origine européenne. Or, il a été observé que les facteurs de risque varient significativement selon les groupes ethniques et qu'ils sont plus faibles chez les Africains. Mais des études plus précises sont nécessaires pour tirer une conclusion de cette concordance. Il reste à signaler que les facteurs de risque classiques (hypertension, hypercholestérolémie) ne sont aucunement modifiés chez les sujets porteurs des allèles mis en évidence dans ces études. En revanche, des travaux récents sur le diabète de type 2 (T2D), réalisés aussi par l'équipe de *deCODE*, ont montré que le gène *CDKAL1* pouvait être associé à T2D [3]. En attendant de comprendre par quel mécanisme pathogénique ces allèles interviennent dans les maladies coronaires, il convient de réfléchir à l'utilité d'analyses génomiques prédictives dans ce type de maladies pour conseiller les sujets jeunes des familles à risque, tout en gardant à l'esprit que les coronaropathies sont multifactorielles et qu'il est illusoire d'espérer se prémunir de tout. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> **Le potage d'ailerons de requins est apprécié en Extrême-Orient depuis** la dynastie des Ming (XIV^e siècle). Plus récemment, au cours de ces dernières décennies, l'engouement pour ce met auquel on prête toutes sortes de vertus est devenu mondial. Bien que réglementée, la pêche s'est intensifiée et a entraîné une diminution considérable des grands requins (> 2 m) dans tous les océans. Or, les onze espèces de ces gourmands prédateurs consommaient de grandes quantités d'élastombrances (raies, petits requins...). Aussi,

un groupe de biologistes du Canada et des États-Unis vient d'analyser les conséquences écologiques de cette diminution drastique de la plupart des espèces de grands requins depuis 1970. Les chiffres sont éloquentes : en 2005, 99 % des requins bouledogues (*Carcharinus leucas*), des requins requiem des sables (*C. obscurus*), 98 % des têtes de marteau (*Sphyrna lewini*) et 80 % des requins gris (*C. plumbeus*) ont disparus ainsi que la plupart des autres espèces. De plus, la surveillance effectuée par l'Université de Caroline du Nord a montré que la taille moyenne de ces grands requins a diminué, suggérant une disparition des adultes. Toutefois, certaines espèces subsistent en



si petit nombre qu'il fut impossible d'en faire une estimation ou une évaluation moyenne de leur taille : ce fut le cas pour le grand requin blanc (*Carcharodon carcharias*) et le tigre des sables (*C. taurus*). Dans le même temps, le groupe des élastombrances taxonomiquement très variés

> **L'expansion anormale du trinucéotide CAG est à l'origine de la** maladie de Huntington. Cette expansion, qui a lieu dans la séquence codante du gène *IT15*, conduit à la présence dans la protéine huntingtine d'une répétition de l'acide aminé glutamine, rendant ainsi la huntingtine toxique pour certains neurones (cortex et striatum). Comment la huntingtine mutante induit-elle le dysfonctionnement et la mort de ces neurones ? Ces mécanismes, encore mal connus, pourraient impliquer à la fois le gain de nouvelles fonctions toxiques et la perte des propriétés anti-apoptotiques de la protéine sauvage [1]. Une chose est claire : plus la protéine mutante contient de glutamines dans sa partie amino-terminale - et donc de CAG au niveau du gène -, plus elle est toxique. En outre, cette répétition est instable. Ainsi, on observe au cours des générations successives une augmentation des répétitions et de la sévérité de la maladie. Cette instabilité n'a pas seulement lieu dans les cellules germinales, elle a été observée dans les cellules somatiques et augmente avec l'âge. Au cours du temps, l'instabilité du CAG pourrait donc conduire à la production de protéines avec plus de répétitions, et donc une plus grande toxicité. Par ailleurs, un des mécanismes clés associé au vieillissement, qui se trouve accéléré dans les maladies neurodégénératives, est le dom-

1. Borrell-Pages M, et al. *Cell Mol Life Sci* 2006 ; 63 : 2642-60.
2. Kovtun IV, et al. *Nature* 2007 ; 447 : 447-52.

mage oxydatif de l'ADN. L'équipe de C.T McMurray [2] fait pour la première fois le lien entre ce dom-

Les dents de la mer

augmentait de façon exponentielle. Dans ce groupe, les raies papillons (*Gymnura altavela*), les raies hérissées (*leucoraja erinacea*) devenaient de plus en plus nombreuses. Actuellement, dans la baie de Chesapeake (côte ouest des États-Unis), les mesures par prises de vues aériennes estimaient à plus de 40 millions le nombre de raies chauve souris (*rhinoptera bonasus*). Or, tous ces poissons se nourrissent de mollusques bivalves. Ils pénètrent dans les baies, profitent aussi des mouvements migratoires, et consomment - entre autres bivalves - des coquilles Saint Jacques (*Argopecten irradians*), des clams (*Mya arena*), des palourdes (*Mercenaria mercenaria*) et des huîtres américaines (*Crassostrea virginica*). Certains conchyliculteurs ont même dû renoncer à leur activité. Et ce phénomène n'est pas propre à l'Atlantique. Des études faites au Japon ont montré, dans les zones nord-ouest de l'Océan pacifique, autour de l'île de Kyushu, une diminution nette des coquillages des parcs de culture en raison de la prolifération de la raie aigle (*Aetoba tus flagellum*) [2]. Ces observations rappellent un autre déséquilibre écologique qui vient de se produire : les Orques, du fait de la hausse de température dans le Pacifique, ont modifié leur comportement alimentaire et sont devenues des prédateurs de Loutres. La diminution de la population des Loutres a entraîné un accroissement de la densité et de la taille des oursins, ce qui aurait eu pour effet de faire disparaître la forêt d'algues nécessaires à la survie des poissons. Les équilibres écologiques sont fragiles... ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Vieillesse et expansion CAG sous le contrôle de OGG1

observé une augmentation de l'instabilité de la répétition CAG au cours du vieillissement et/ou par le stress oxydatif. Cependant, les mécanismes de réparation sont intacts dans les souris modèles de la maladie. Les chercheurs ont identifié l'enzyme OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase) comme ayant un rôle primordial dans ce mécanisme d'expansion. OGG1, en initiant le processus d'excision/réparation des bases, conduit à la formation de boucles en épingle à cheveux, à un glissement de la polymérase, et par conséquent à une augmentation de la répétition CAG. Ainsi, en voulant réparer la lésion, la cellule augmente la taille de la répétition et rend la huntingtine encore plus toxique. On savait déjà que le système *mismatch repair* avait un rôle similaire dans l'expansion des CAG. Les travaux de C.T. McMurray font le lien direct entre vieillissement oxydatif et instabilité somatique. En effet, des souris modèle Huntington délétées pour la protéine OGG1 ne montrent pas d'instabilité somatique au cours du vieillissement. La question suivante pour la maladie de Huntington est : *Repair or not repair ?* ♦



Les Parques

mage et l'instabilité de la répétition CAG. En effet, Kovtun et al. ont

Frédéric Saudou
Sandrine Humbert

CNRS UMR 146, Institut Curie
Frederic.Saudou@curie.u-psud.fr
Sandrine.Humbert@curie.u-psud.fr

Comment recouvrer la mémoire

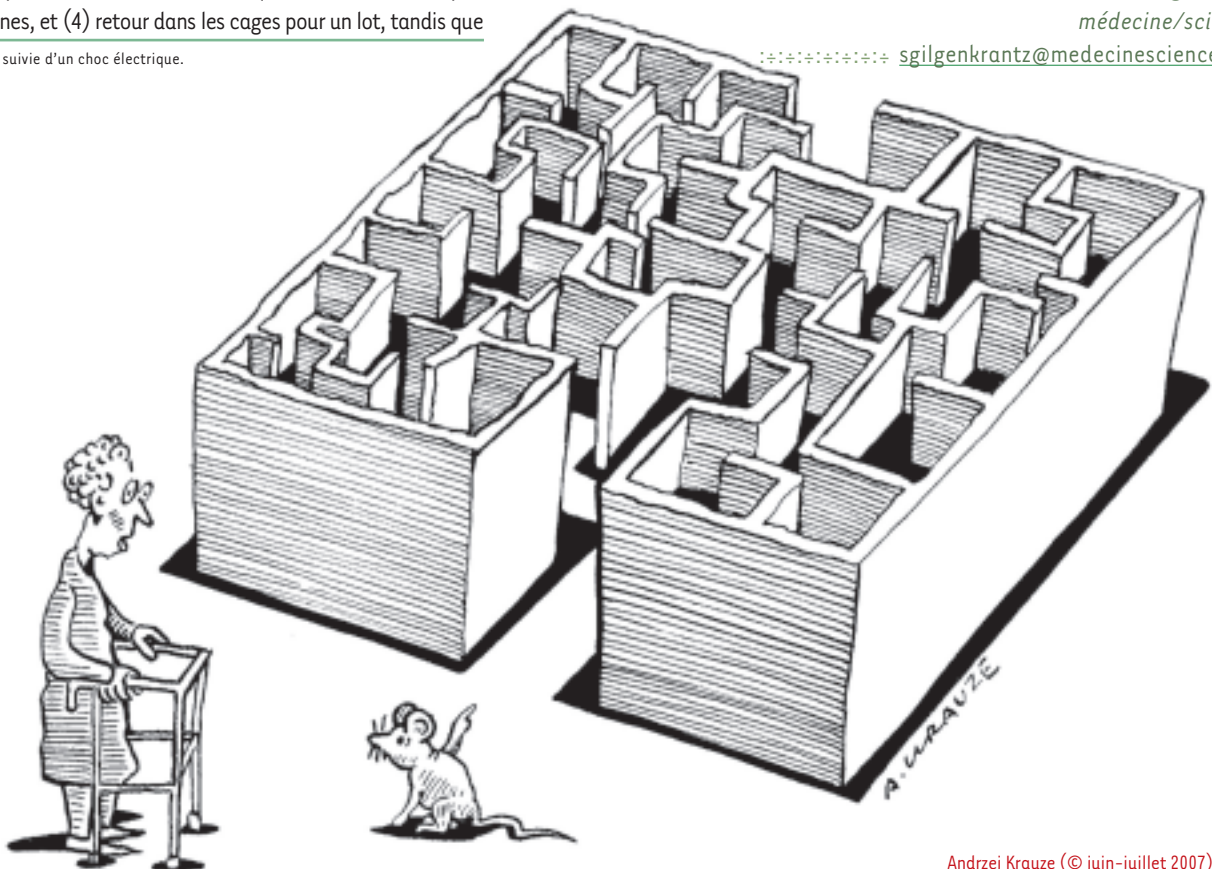
> Dans un article au titre prometteur, émanant du prestigieux MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), des chercheurs en sciences cognitives révèlent comment restaurer les capacités d'apprentissage et la mémoire à long terme de souris ayant une neurodégénérescence sévère du cerveau antérieur. Ils disposent de deux atouts : le traitement EE d'une part, et d'autre part des souris transgéniques qu'ils considèrent comme un excellent modèle animal pour tester les stratégies thérapeutiques visant à restaurer les troubles observés dans les maladies neurodégénératives [1]. Il s'agit de souris bi-transgéniques CK-p25 Tg chez lesquelles l'expression conditionnelle de p25 – une protéine responsable de pertes neuronales et synaptiques dans de nombreux processus neurodégénératifs sous la dépendance du promoteur *CamKII* [2] – est commandée par l'apport ou la suppression de doxycycline dans l'alimentation [3]. Afin de tester le traitement EE sur ce modèle animal, deux études furent pratiquées [4]. L'une concerne l'apprentissage : des souris CK-p25 Tg de 11 mois ont une induction de p25 pendant 6 semaines (ce qui entraîne une atrophie cérébrale) puis, par lots de 8, elles reçoivent ou non le traitement EE pendant 4 semaines. Les analyses statistiques des tests de reconnaissance spatiale et d'apprentissage attestent d'une capacité nettement supérieure chez les souris traitées par EE. La seconde étude porte sur la mémoire à long terme. Les étapes sont les suivantes pour les souris CK-p25 Tg de 11 mois et les souris sauvages : (1) exposition à un protocole de peur conditionnée¹, (2) remplacement dans les cages pendant 4 semaines pour la consolidation mnésique, (3) induction de p25 pendant 6 semaines, et (4) retour dans les cages pour un lot, tandis que

¹ Une seule exposition suivie d'un choc électrique.

l'autre bénéficie d'un traitement EE. Là encore, il apparaît que seules les souris traitées par EE ont conservé la mémoire à long terme. Pourtant, les études anatomiques du cerveau montrent une atrophie identique : le poids, la protéine NeuN (marqueur de la densité neuronale) sont aussi diminués chez les souris traitées par EE que chez les non traitées. En revanche, les taux de protéines marqueurs synaptiques, la synaptophysine [5] et l'immunoréactivité MAP-2 sont nettement plus élevés chez elles que chez les souris non traitées. Enfin l'acétylation des histones 3 et 4 dans l'hippocampe et le cortex est plus élevée chez les souris traitées par EE. Or, on sait que l'acétylation des histones est impliquée dans la régulation transcriptionnelle des gènes par remodelage de la chromatine [6] et qu'une efflorescence de nouveaux dendrites, des prolongements axonaux et une nouvelle synaptogenèse se produisaient sous l'action du traitement EE [7]. Quel espoir pour toutes les neurodégénérescences humaines observées au cours du vieillissement ! Mais, me demanderez-vous, quel est donc ce traitement extraordinaire ? On brûle évidemment de le savoir. Eh ! bien, le traitement EE (pour *environmental enrichment*) consiste tout bonnement à fournir des jeux multicolores (fournis par une marque de jouets pour cobayes, chinchillas, et autres charmants animaux qui plaisent tant aux petits citoyens) : roues, petits tunnels, faux rochers pour escalade. La boisson est fournie *ad libitum* et la nourriture, malicieusement, est cachée sous la litière, le tout étant renouvelé chaque jour pour lutter contre la monotonie du quotidien. Charmant programme pour nos maisons de retraite ! ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Andrzej Krauze (© juin-juillet 2007)



Séquences non codantes, on innove chez les marsupiaux

> La liste des mammifères dont le génome a été séquencé s'allonge, mais c'est la première fois qu'un métathérien¹ bénéficie de cette étude. Le lignage des métathériens a divergé de celui des eutheriens il y a environ 180 millions d'années. On les trouve dans le Nouveau Monde, surtout en Amérique du Sud et en Australasie², où l'on compte environ 200 espèces, dont les très populaires kangourous et koalas. Parmi toutes ces espèces, le choix s'est porté sur *Monodelphis domestica*, un opossum appelé « court-coupé la queue gris ». Ce petit marsupial vit dans les régions boisées de Bolivie, du Brésil et du Paraguay. On comprend mal comment à sa naissance, très prématurée (équivalente à un âge de 6 semaines pour le fœtus humain), il réussit à trouver son chemin vers les mamelles en s'aidant de ses membres antérieurs, plus développés que les membres postérieurs qui ne sont encore qu'à l'état d'ébauche. Il atteint une tétine maternelle où il se fixe très fermement pendant plusieurs semaines, et ce n'est que vers deux mois que la bouche a un développement suffisant pour que le jeune puisse quitter et reprendre à volonté la mamelle. À la différence de la plupart des autres métathériens, le *Monodelphis domestica* ne possède pas de poche (marsupium). Vendu comme animal de compagnie, il est aussi devenu, depuis les années 1980, un animal de laboratoire. Il présente en effet de nombreux avantages : non seulement son élevage est facile, mais il peut être observé au cours de son développement extra-utérin. Il offre un champ d'études



précieux pour la maturation du système immunitaire et du système nerveux (myélinogenèse de la corde spinale, entre autres [1]). Il est aussi le seul mammifère (hormis l'homme) chez lequel les UV agissent comme carcinogènes et peuvent causer des mélanomes [2]. Les principaux résultats de ce premier séquençage, réalisé chez une femelle, par un groupe de chercheurs états-uniens et australiens, viennent d'être publiés [3]. Environ 97 % de la séquence assemblée est ancrée sur l'X et les huit grands autosomes (son caryotype possède 18 chromosomes, tous très grands). La fréquence moyenne des recombinaisons est nettement plus faible que chez les autres mammifères et va de pair avec une diminution du contenu en CG. La stabilité du caryotype suggère que la séquence est moins remaniée ; les duplications de segments sont moins nombreuses et l'étude comparative des segments syn-

1. Lamoureux S, et al. *Brain Behav Evol* 2005 ; 65 : 143-56.
2. Hillier LW, et al. *Nature* 2004 ; 432 : 695-716.
3. Mikkelsen TS, et al. *Nature* 2007 ; 447 : 167-77.

téniques entre *Monodelphis domestica* et les autres mammifères déjà séquencés devrait permettre de reconstruire en partie le génome de l'ancêtre commun des eutheriens. Comme on pouvait s'y attendre, l'X de *Monodelphis domestica* est dépourvu de gène *XIST*. On sait en effet que celui-ci détermine chez les eutheriens l'inactivation au hasard de l'X, alors que chez les métathériens, c'est l'X paternel qui est systématiquement inactivé chez les femelles. Il est intéressant de voir que les familles de

gènes ayant bénéficié d'innovation grâce à des duplications ou des conversions géniques sont impliquées dans la perception sensorielle et les systèmes immunitaires innés et acquis. Enfin, mentionnons seulement le fait assez étonnant que les séquences conservées concernent surtout des éléments non codants qui proviennent d'éléments transposables, et qui ont évolué après la divergence métathériens/eutheriens. Ce travail doit être complété par l'étude de métathériens d'Australasie, pour reconstituer le génome de l'ancêtre commun des marsupiaux et compléter nos connaissances phylogénétiques entre ces deux groupes de mammifères. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Tarifs d'abonnement M/S - 2007

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 643 et 648 dans ce numéro de m/s

