SOMMAIRE DES BRÈVES

47 • *Drosophila*, sa flore intestinale, et les probiotiques
48 • Vitamine D, tuberculose et VIH
49 • Syndrome de Rett, autisme et régulation épigénétique d'un récepteur cholinergique
49 • iPS porcines : tout est bon dans le cochon
50 • FGF 23 et accidents cardiaques
50 • Salmonelles et cacahuètes
51 • *Swinger* pour bien vieillir
51 • Le vieil homme et la mer
52 • Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire
52 • Entérovirus 71 et épidémies de maladie *hand-foot-mouth* en Chine
53 • La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?

Drosophila, sa flore intestinale, et les probiotiques

> **La flore bactérienne intestinale (ou microbiote) est une communauté** dynamique qui influence profondément la physiologie, l'immunité et le développement des individus. L'analyse de cet écosystème comprenant des centaines d'espèces de bactéries devient accessible grâce au développement de la métagénomique. Une étude faite par des chercheurs du consortium européen MetaHIT et portant sur le métagénome fécal de 22 sujets montre que celui-ci peut être classé en plusieurs groupes (ou entérotypes) [1]. Toutefois, étant donné qu'il est plus facile d'étudier le microbiote de la drosophile que celui de l'homme, plusieurs études récentes ont utilisée la mouche comme modèle animal afin de mieux comprendre le rôle de certaines bactéries. L'une de ces études, réalisée par l'équipe de F. Leulier de l'institut du développement de Marseille-Luminy à Marseille, montre que *Lactobacillus plantarum* est indispensable à la croissance de *Drosophila* [2]. Croissance étonnante puisque, pendant les trois stades larvaires, sa taille augmente de 200 fois. Par séquençage d'ARNr 16S, plusieurs espèces de bactéries ont été identifiées dont *Enterococcus fæcalis* et *Lactobacillus plantarum*. Cette dernière espèce a retenu l'attention : elle colonise l'intestin moyen, elle est retrouvée à la surface des œufs ainsi que dans l'intestin des larves. Même dans un milieu pauvre en éléments nutritifs, elle réussit à elle seule à assurer la croissance des larves, en agissant sur la voie TOR, d'abord en induisant la production d'ecdysone par la glande prothoracique, ensuite celle de Dipl (*Drosophila insulin-like peptides*) par des cellules neurosécrétrices, (à condition que la fonction de *Slimfast* soit préservée) [3]. Dans une autre étude plus récente, c'est le rôle d'*Acetobacter pomorum* qui est analysé. Cette bactérie contrôle le développement normal, le métabolisme et l'activité des cellules souches intestinales [4]. Elle agit en modulant la signalisation d'une voie peptidique dépendant de la production d'acide acétique produit par l'enzyme PQQ-ACH (ou *pyrroquinoline quinone-dependent alcohol dehydrogenase*). Les mouches qui en sont dépourvues présentent des malformations. Ces études et l'utilisation de *Drosophila* comme modèle animal ont d'autant plus d'intérêt qu'il semble à présent que la santé humaine dépend en partie de la composition quantitative et qualitative du microbiote [5]. Certaines modifications auraient des conséquences physiopathologiques plus sévères qu'on ne l'avait imaginé, en particulier sur l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique [5]. L'importance donnée au microbiote a eu aussi pour conséquence la production de compléments alimentaires, les « probiotiques ». Elle s'accompagne d'une intense publicité pour ces nombreux produits dérivés qui auraient des effets bénéfiques sur la santé humaine et animale, mais ceux-ci restent encore à démontrer scientifiquement. ◊

1. Arumugam M, *et al. Nature* 2011 ; 473 : 174-80.
2. Storelli G, *et al. Cell Metab* 2011 ; 14 : 403-14.
3. Colombani J, *et al. Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 141-3.
4. Shin SC, *et al. Science* 2011 : 134 : 670-4.
5. Delzenne NM, *et al. Nat Rev Endocrinol* 2011 ; 7 : 639-46.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Vitamine D, tuberculose et VIH

> **Selon les données de l'OMS** (2009), environ un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis,* dont 10 % développent une pathologie. Une recrudescence de la maladie est observée ces dernières années, plus importante dans des populations noires, et aggravée par la coexistence du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Or plusieurs éléments récents révèlent un rôle pour la vitamine D (VD) dans l'immunité anti-*Mycobacterium tuberculosis,* essentiellement cellulaire et dont les effecteurs sont des lymphocytes T. Une première étude épidémiologique faite à Londres avait révélé une association entre susceptibilité à la tuberculose (TB) et taux bas de vitamine D [1]. Les mêmes auteurs ont maintenant enquêté dans la population sud-africaine du Cap souvent infectée par les deux pathogènes [2] et trouve un déficit en [25(OH)D], la forme sérique de VD : le taux est <50 nmol/L chez la majorité (67 %) des sujets présentant une TB active, qu'elle soit ou non associée au VIH ; si l'on considère le seuil plus élevé de 75 nmol/L, le déficit n'existe que chez les sujets VIH atteints de TB. On note aussi une variation saisonnière - les taux élevés de VD de janvier à mars précèdent une diminution des nouveaux cas de TB. On connaît le rôle majeur de la lumière solaire et des UV dans la synthèse de la VD : il est entravé en hiver par le port de vêtements dans les populations vêtues de façon très couvrante, et aussi chez les mélanodermes par un taux élevé de mélanine cutanée.

Une équipe de l'*University of California Los Angeles* détaille dans deux autres articles le lien entre taux bas de vitamine D et susceptibilité à la tuberculose [3, 4]. On sait l'effet bénéfique d'une supplémentation en VD dont les métabolites stimulent l'immunité antibactérienne des macrophages, mesurée notamment par l'expression des peptides antimicrobiens cathélicidine et défensine DEFB4. La forme 25D est convertie dans le rein par une α-hydroxylase CYP27b1 en sa forme biologiquement active [1,25$(OH)_2$D] qui seule se lie au récepteur VDR. C'est cette forme 1,25D qui active les monocytes et macrophages. Ces observations étaient connues depuis longtemps, mais pas le lien entre immunité et action antimicrobienne de la VD. Les articles récents démontrent la convergence de l'immunité innée – *via* l'activation des toll-*like* receptors (TLR2/1) - et de l'immunité acquise - *via* l'IFN-γ (interféron-γ) libéré par les lymphocytes T - sur l'induction de CYP27b1. La conversion de 25D en 1,25D active ensuite le VDR dans les macrophages. L'intermédiaire indispensable commun à ces deux voies mettant en jeu TLR et l'IFN-γ est l'IL-15. L'inhibition de CYP27b1 et VDR ou leur absence prévient la réponse antimicrobienne en présence d'IFNγ. L'activation du VDR est également requise pour l'induction par l'IFN-γ de la fusion autophagolysosomale et de la maturation phagosomale requises pour la sécrétion des peptides antimicrobiens, et qui sont bloquées par *Mycobacterium tuberculosis* (*Figure 1*). On comprend dès lors l'importance, dans les expérience *in vitro* analysant l'immunité anti-*M. tuberculosis*, du taux de VD dans le sérum utilisé, un taux trop faible pouvant expliquer les échecs antérieurs répétés de l'identification de l'effet antimicrobien de l'IFN-γ. L'inadéquation d'un modèle murin est notée au passage : contrairement à l'homme, chez la souris, la réponse antimicrobienne induite par l'IFNγ est indépendante de la VD, le promoteur murin du gène codant la cathélicidine ne contenant aucun VDRE (il est vrai que la souris ne vit ni en plein jour ni au soleil...).

L'utilisation thérapeutique de la VD est une très vieille histoire dont les travaux actuels ravivent l'intérêt en fixant les taux sériques minimum et optimum, et en offrant des données épidémiologiques sur l'ampleur des déficits et leur répartition. Pourrait-elle apporter aujourd'hui encore une aide adjuvante ? Un premier essai clinique ne montre pas d'effets spectaculaires [5], mais la démarche mérite d'être poursuivie. ◊

1. Wilkinson RJ, *et al. Lancet* 2010 ; 355 : 618–21.
2. Martineau AR, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 19013-7.
3. Realegeno S, Modlin RL. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 18661-2.
4. Fabri M, *et al. Science Transl Med* 2011 ; 3 : 104ra102.
5. Martnieau AR, *et al. Lancet* 2011 ; 377 : 242-50.

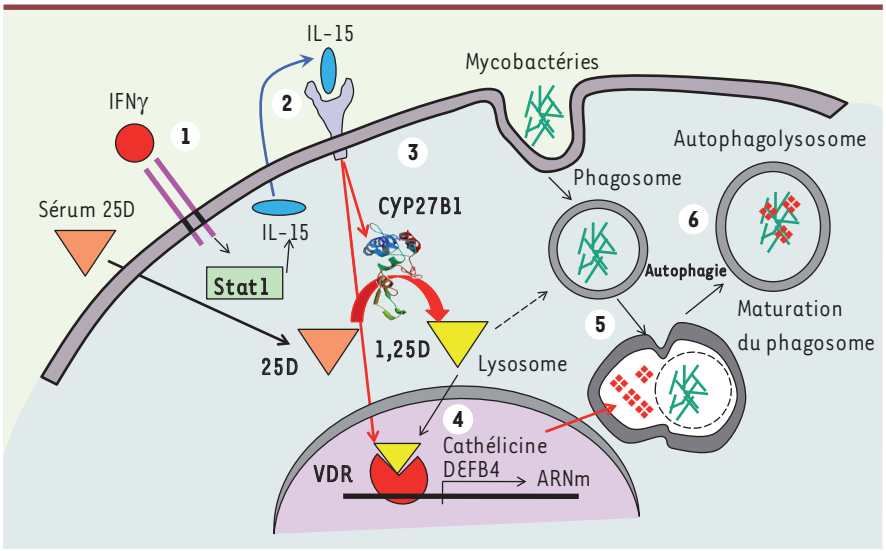


Figure 1. ***L'activité antimicrobienne de l'IFNγ dans les macrophages dépend de la vitamine D.*** L'IFNγ ***(1)***, *via* STAT1, induit la stimulation autocrine de la sécrétion d'IL-15 ***(2)*** qui se fixe sur et active son récepteur. Cela entraîne la stimulation transcriptionnelle de VDR et CYP27b1 ***(3)***. CYP27b1 hydroxyle la forme inactive de vitamine D (25D) en une forme active (1,25D), qui, à son tour, entraîne la transcription des gènes codant les peptides antimicrobiens cathélicidine and DEFB4 ***(4)***. La production de 1,25D induit aussi le processus d'autophagie, qui s'oppose au blocage, par *M. tuberculosis*, de la maturation du phagosome. La fusion autophagolysosomale peut ainsi se produire permettant aux peptides d'exercer leur activité antimicrobienne contre *M.tuberculosis* ***(5, 6)***. Adapté de [3].

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr
Laure Coulombel
médecine/sciences
laure.coulombel@inserm.fr

Syndrome de Rett, autisme et régulation épigénétique d'un récepteur cholinergique

> Le syndrome de Rett est un trouble du neurodéveloppement entraînant un polyhandicap sévère. Il est provoqué par des mutations dominantes du gène *MeCP2*. La protéine MeCP2, fortement exprimée dans les neurones matures, est un répresseur transcriptionnel de la famille des *methyl-CpG-binding proteins* (MBP) caractérisées par leur capacité de liaison aux nucléotides CpG méthylés. Le mécanisme physiopathologique serait dû à l'expression incontrôlée de gènes normalement réprimés par MeCP2 dans les neurones. Toutefois, une étude moléculaire avait montré en 2007 que 59 % des sites de liaison à MeCP2 étaient situés hors des gènes (et seulement 6 % de sites dans les ilots CpG) [1]. Dans un travail récent, les mêmes auteurs montrent que MeCP2 se lie à la région PWS-IC et serait nécessaire à l'expression optimale de *GABRB3* et de *UBE3A*. On sait que le centre d'empreinte du Prader Willi (PWS-IC) situé en 15p11.2-13.3 est un excellent modèle pour étudier l'effet épigénétique de la structure chromatinienne sur l'expression des gènes neuronaux [2] : il agit en *cis* pour réguler l'expression paternelle d'un cluster de gènes de 2Mb. En utilisant une étude de conformation C4 (la région étant circularisée), la comparaison de la structure de PWS-IC de cellules indifférenciées SH-SY5Y (lignée provenant d'une tumeur de type neuroblastome) avec celle de neurones différenciés de SH-SY5Y, montrent que ces derniers sont condensés et régulent 2,84 fois moins les gènes du cluster [3]. Dans la région 15p11.2-13.3, il existe des gènes clefs pour le neurodéveloppement. Dans une partie commune où PWS-IC et MeCP2 interviennent, on trouve le gène *CHRNA7* (*cholinergic receptor nicotinic alpha 7*). L'interaction de PWS-IC sur *CHRNA7* a été confirmée par une hybridation en fluorescence *in situ* dans des neurones. Par ailleurs, dans l'autisme et dans le syndrome de Rett, une analyse quantitative transcriptionnelle du cortex frontal montre une expression de *CHRNA7* significativement réduite par rapport aux témoins. Bien qu'il ne s'agisse que du travail d'une seule équipe, ces résultats orienteraient la recherche vers CHRNA7 (par ailleurs surexprimé dans les neurones du noyau basal dans la maladie d'Alzheimer). Mais d'autres travaux considèrent à présent que MeCP2 ne serait pas un répresseur gène-spécifique, mais plutôt un facteur agissant sur l'ensemble du génome par modification globale des profils de méthylation de l'ADN dans les neurones matures [4, 5]. ◊

© Andrzej Krauze

1. Yasui DH, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 19416-21.
2. Gabori A, Dandolo L. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 390-5.
3. Yasui DH, *et al. Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 4311-23.
4. Skene PJ, *et al. Mol Cell* 2010 ; 37 : 457-68.
5. Cohen S, *et al. Cell* 2011 ; 72 : 72-85.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

iPS porcines : tout est bon dans le cochon

> La souris demeure encore l'animal fétiche de la manipulation génétique et la nouvelle mode des cellules souches pluripotentes induites (iPS) n'y change rien. Au risque d'oublier que la durée de vie et la variabilité génétique réduites du sympathique animal ainsi que les différences physiologiques entre lui et nous n'en font pas forcément le candidat idéal quand il s'agit d'évaluer des effets à long terme et les potentielles applications en médecine régénérative humaine, pourtant la quête ultime des iPS. Bien qu'utilisé depuis longtemps comme producteur de xénogreffes, en immunologie et pour l'étude des pathologies cardiovasculaires en raison de sa longévité (18-25 ans) et de la proximité du fonctionnement physiologique de certains de ses organes avec ceux de l'homme, le porc est resté dans l'ombre de *Mus musculus* et boudé par la génétique notamment parce qu'il n'existe pas de lignées de cellules souches embryonnaires (ES) dérivées d'ongulés. Depuis 2009 plusieurs équipes ont dérivé des piPS (*pig* iPS) avec plus ou moins de succès [1-3]. Notre équipe au centre de médecine régénérative de Barcelone (sous la direction de Juan Carlos Izpisua Belmonte) a développé une technique rapide et efficace de reprogrammation de fibroblastes porcins adultes grâce à un seul vecteur lentiviral polycistronique intégrant *Oct4, Sox2, Klf4* et *cMyc*. La reprogrammation peut de plus être obtenue avec un protocole de culture simplifié proche des conditions *xeno-free*, en l'absence de fibroblastes irradiés (*feeder*) normalement indispensables au maintien de la pluripotence de la majorité des cellules ES (*embryonic stem cells*) ou iPS [4]. Et comme si cela ne suffisait pas pour réhabiliter l'animal, nous avons aussi détrôné dans une deuxième série d'expériences l'unique facteur du quatuor de Yamanaka que l'on croyait jusqu'alors indispensable à la reprogrammation, *Oct4* (*Pouf5*). Non seulement on peut s'en passer pour la création de piPS, mais son absence favorise même la stabilité des cellules pluripotentes obtenues, suggérant un rôle moins restreint de Oct4 dans le développement embryonnaire porcin [5]. Fini de délaisser le pauvre goret, non seulement il ajoute une pièce au puzzle des premières stades du développement embryonnaire, mais il fournit aussi un modèle pertinent pour évaluer la sécurité à long terme des essais précliniques des thérapies cellulaires émergentes. ◊

1. Esteban M, *et al. J Biol Chem* 2009 ; 284 : 17634-40.
2. Ezashi T, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10993-8.
3. Wu Z, *et al. J Biol Chem* 2009 ; 1 : 46-54.
4. Montserrat N, *et al. J Cardiovasc Transl Res* 2010 ; 4 : 121-30.
5. Montserrat N. *et al. Cell Transplant* 2011 ; 23 septembre (*online*).

Sophia Häfner
UMR 7216, université Paris-Diderot
75205 Paris Cedex 13, France
sophia.hafner@ens.fr

FGF 23 et accidents cardiaques

> L'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) affecte un grand nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et les accidents cardiaques sont fréquents. Faul *et al.* [1] ont recherché si le *fibroblast growth factor 23* (FGF23) intervenait dans le mécanisme de l'IVG. En effet, les concentrations plasmatiques de FGF23 augmentent considérablement dans l'IRC et sont corrélées à la survenue d'accidents cardiaques et à la mortalité sans qu'on sache s'il existe une relation causale [2]. Le FGF23 contrôle l'homéostasie du phosphore après liaison à son récepteur (FGFR) associé au corécepteur Klotho présent dans les reins et les parathyroïdes [3]. Les auteurs ont tout d'abord confirmé chez 3 070 malades atteints d'IRC la corrélation entre le taux de FGF23 circulant et l'IVG (détectée chez 52 % des patients). Celle-ci existe indépendamment des autres paramètres cliniques testés, de l'origine ethnique et du stade de l'IRC. En outre, un FGF23 élevé était un facteur prédictif de survenue d'une IVG chez un malade en IRC, hypertendu ou non. Afin de décrypter le mécanisme d'action du FGF23, les auteurs ont analysé l'effet du FGF23 sur des cardiomyocytes ventriculaires de rats nouveau-nés. Les marqueurs de l'hypertrophie cardiaque pathologique comme les peptides natriurétiques, ANP et BNP, étaient surexprimés et la chaîne lourde de la myosine de type fœtal (β) remplaçait celle présente chez l'adulte (α). L'ARNm de Klotho, corécepteur du FGF23, était indétectable, mais PD172074, un inhibiteur de la famille des FGFR, diminua l'effet de FGF23 sur l'hypertrophie cellulaire. La voie d'activation induite par FGF23 en aval de FGFR était différente de celle induite par le FGF2, un autre facteur d'hypertrophie cardiaque. En effet, alors que FGF2 active la voie des MAP kinases, FGF23 stimule la phospholipase Cγ, puis la cascade calcineurine-NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) comme le montre son blocage en présence de ciclosporine. Injecté directement dans le myocarde de souris ou par voie veineuse, le FGF23 recombinant induisit une IVG dans les deux cas et le ventricule gauche surexprimait les marqueurs de l'hypertrophie cardiaque. Enfin, argument supplémentaire, le traitement par PD172074 de rats néphrectomisés aux 5/6e, un modèle classique d'IRC, atténuait le développement de l'IVG sans altérer la pression artérielle ou la fonction rénale. Cet ensemble d'expériences prouve clairement que le FGF23 est un facteur important à l'origine de l'IVG et, donc des accidents cardiaques et de la mortalité au cours de l'IRC, et qu'il agit ici indépendamment de Klotho, son corécepteur dans d'autres tissus. ◊

1. Faul C, *et al. J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-408.
2. Isakowa *T, et al. JAMA* 2011 ; 305 : 2432-9.
3. Prié D, *et al. Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 489-96.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Salmonelles et cacahuètes

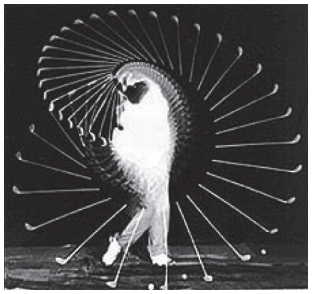
> L'origine d'une épi-démie par contamination alimentaire peut être très variée et souvent imprévisible. En novembre 2008, on relevait aux États-Unis 35 cas de *Salmonella enterica* de type Typhimurium, ceci dans 16 états, puis dans une seconde vague 27 cas dans 14 états, présentant en électrophorèse de gène pulsé le même profil peu fréquent. Cette épidémie nationale a naturellement fait l'objet d'une recherche épidémiologique coopérative [1]. L'enquête a identifié 714 patients hospitalisés dans 46 états, et 9 sont décédés. Le sérotypage et l'étude électrophorétique ont fait l'objet de protocoles définis ; on n'a trouvé dans un premier temps ni relation épidémiologique ni cause déclenchante commune. Cependant un nombre suffisant de cas survenus dans le Minnesota en institutions ou établissements scolaires a permis de définir un facteur communs aux menus des patients identifiés : un beurre de cacahuètes (Brand X) et son fabricant en Géorgie, la *Peanut Corporation of America* (PCA). L'enquête menée dans d'autres états chez des patients isolés ne retrouvait pas le produit de même fabrication, mais d'autres produits à base de beurre de cacahuètes, dont des biscuits. On remontait à la PCA, soit en Géorgie, soit au Texas où sont grillées les cacahuètes. Entre janvier et avril 2009, 3 918 produits, manufacturés par plus de 200 compagnies, ont du être rappelés, représentant une perte de plus d'un milliard de dollars. L'exemple est typique d'un produit de contamination introduit dans une gamme variée d'aliments, eux-mêmes distribués séparément. Cependant, même après l'identification de Brand X et le rappel des produits suspects, des cas inexpliqués ont orienté vers d'autres vecteurs ayant leur origine dans l'usine du Texas. À quelle étape de la production de beurre de cacahuètes la contamination par une salmonelle est-elle possible ? Le sol de culture lui-même peut avoir été contaminé par l'irrigation ou l'engrais, les étapes de culture et de transport sont suspectes. La température de grillage (180 °C) devrait tuer les salmonelles, mais elles pourraient survivre à la fabrication d'une pâte (71-77 °C pendant 20 min). L'origine de l'épidémie en question n'a pu être précisée ni en Géorgie ni au Texas. La survie du pathogène dans un aliment légèrement humide, qui est d'au moins 24 semaines, peut se prolonger pendant des mois dans les produits conditionnés, la contamination perdurant tant que dure le mode de préparation. L'histoire de l'épidémie montre la complexité d'une exploration, la difficulté souvent de préciser la marque des produits qui ont été consommés, la pâte de cacahuètes est un ingrédient présent dans des milliers de produits de nourriture humaine ou animale. Tout un travail reste à faire pour mieux assurer la sécurité alimentaire et éviter des épidémies. Celle de la présente étude portait sur 714 cas assez graves pour justifier une hospitalisation ; le nombre de sujets malades n'ayant pas été hospitalisés pourrait avoir été 16 fois supérieur, touchant plus de 11 000 individus ! ◊

1. Cavallaro E, *et al. N Eng J Med* 2011 ; 365 : 601-10.

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

Swinger pour bien vieillir

> **Notre cerveau est doté d'une extraordinaire** capacité de se modeler au gré de nos expériences et de nos apprentissages et c'est ce qui le rend unique. En témoignent l'hypertrophie de l'hippocampe des chauffeurs de taxi londoniens, l'élargissement de la surface du cortex sensorimoteur représentant la main gauche chez les violonistes professionnels, et même chez le tout-venant, l'augmentation locale de matière grise après une initiation intensive au jonglage ou la répétition assidue d'un exercice d'équilibre. Une récente étude [1] a choisi de réévaluer la plasticité cérébrale fonctionnelle dans un cadre expérimental inexploré jusqu'à présent : celui d'une pratique de loisir exercée par des adultes âgés de 50 ans en moyenne, dans une activité sportive complexe mais populaire chez les seniors : le golf. Les différences de volume de matière grise chez ces golfeurs novices étaient analysées, avant et après 40 heures d'entraînement, à l'aide d'un procédé morphométrique voxel-*based* en IRM. La période écoulée pour réaliser cet entraînement, de 150 jours en moyenne, était néanmoins très variable (de 92 à 235 jours) car l'organisation du temps et la fréquence des séances étaient laissées au libre choix des pratiquants. Chaque golfeur était apparié à un homologue (âge, sexe) témoin inactif. Les résultats montrent qu'en induisant une augmentation locale de volume de matière grise, un entraînement de type « loisir », qui se caractérise par une pratique répétée mais non structurée et de faible intensité, conduit aux mêmes adaptations qu'un protocole d'entraînement strict, intensif et optimisé. La réalisation d'un *swing* efficace, chez le débutant comme chez Tiger Woods, nécessite une grande technicité car non seulement cette habileté motrice requiert une coordination intersegmentaire fine, adresse et précision, mais elle met aussi en jeu des fonctions visuo-spatiales. Les changements neuro-anatomiques ont donc eu lieu dans un réseau cortical étendu mais spécifique à la tâche et à l'apprentissage moteur (aires sensorimotrices primaires [MS, S1], autres régions frontales au niveau du PMC ventral et du gyrus inférieur ; et au niveau du lobe pariétal inférieur, du circuit miroir et de la voie dorsale du cortex visuel). Voici un argument de plus pour convaincre les seniors d'adopter un mode de vie actif pour lutter contre le vieillissement, car les corrélats neuronaux d'une pratique physique - même à faible dose - pourraient influencer favorablement le déclin cognitif qui lui est associé. Ce que ne dit pas l'étude c'est si le golf est plus efficace qu'une marche quotidienne dans cet éventuel effet neuroprotecteur, ce qui soulève également la question du rôle de l'apprentissage dans la plasticité cérébrale : se suffit-il à lui-même ou doit-il être associé à une pratique physique ? Enfin, la pratique d'un sport est un comportement humain multidimensionnel et il est légitime de s'interroger sur l'importance de facteurs qui lui sont associés comme le plaisir, la motivation ou le sentiment de compétence. ◊



Harold E. Edgerton, "Densmore Shute Bends the shaft" (1938). © 2010 MIT, Courtesy of MIT Museum*

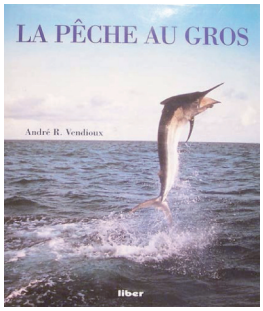
1. Bezzola L, *et al. J Neurosci* 2011 ; 31 : 12444-8.

* http://edgerton-digital-collections.org/

Maeva Le Goïc
médecine/sciences et université Paris Descartes
maevalgo@gmail.com

Le vieil homme et la mer

> **Dans la grotte de Jerimalai**, au Timor oriental, des archéologues australiens ont retrouvé des traces de présence humaine datant de la fin du pléistocène pour les vestiges les plus anciens [1]. Comme il n'y a jamais eu de continuité entre l'Asie et l'Océanie, l'homme a donc dû utiliser, vers 40 000 ans BP (*before present*), des embarcations maritimes depuis les îles indonésiennes pour franchir la ligne Wallace[1] et la mer du Timor. Cette découverte est la preuve la plus ancienne de la présence humaine dans ces îles situées sur les routes de migration des hommes modernes ayant peuplé l'Australie. Les excavations dans cette grotte ont mis à jour de nombreux artéfacts réalisés à partir de pierre, d'os et de coquilles. La présence de fragments de squelette de poissons pélagiques atteste que ces hommes étaient capables de pêcher en eaux profondes de gros poissons (requins, thons, espadons, marlins). Plus de 38 000 ossements (crâne, mâchoire, arêtes) appartenant à plus de 2 000 poissons ont été retrouvés, dont 50 % correspondent à des poissons pélagiques, le reste appartenant à des espèces côtières (balistes, poissons-perroquets, fréquents dans les massifs coralliens). Leur répartition change avec le temps (divisé en quatre phases) résultant en partie de l'élévation de la température et des variations du niveau de la mer. Entre 17 000 et 9 000 ans, celui-ci a monté et la grotte devait être aussi proche du littoral qu'elle l'est aujourd'hui ; les thons et autres poissons pélagiques restent fréquents mais la proportion de carangues augmente beaucoup. La trouvaille la plus intéressante est un hameçon, taillé dans un coquillage. Datant de 17 000 ans environ, c'est le plus vieil hameçon connu à ce jour. Puis des harpons et divers types de pointes taillées datant de l'holocène tardif (6 500-5 000 ans BP) sont retrouvés qui devaient être utilisés pour la pêche à la traîne. Mais il y a 40 000 ans quelles étaient les techniques de pêche ? Peut-être ces hommes utilisaient-ils des filets flottants, ou des sennes[2], comme le feront les Égyptiens 20 000 ans plus tard. Il est sûr en tout cas que ces premiers hommes modernes étaient de fameux pêcheurs. ◊



1. O'Connor S, *et al. Science* 2011 ; 334 : 1117-21.

[1] La ligne de Wallace, ainsi nommée parce que Alfred Russel Wallace (le contemporain de Darwin) fut le premier à observer les différences entre la faune des mammifères et des oiseaux des deux côtés de la ligne : la Wallacie ne comprend que peu de mammifères terrestres : contrairement aux oiseaux, insectes reptiles capables de franchir cette frontière maritime, ils n'ont pas pu traverser l'océan.

[2] La senne est un filet avec poche centrale monté sur deux ralingues dont l'une est garnie de flotteurs.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire

> Dans une étude antérieure [1]**, l'équipe de K. Tryggvason avait examiné le** transcriptome des glomérules de souris pour identifier les transcrits spécifiques de cette structure avec l'objectif de rechercher leur rôle dans la physiologie du glomérule et, essentiellement, le maintien de la barrière glomérulaire vis-à-vis des protéines du plasma. Un des transcrits retenus, parce qu'exprimé dans les glomérules 14 fois plus que dans le reste du rein et 2,8 fois plus dans les podocytes que dans les autres cellules du glomérule, code pour une protéine appelée « transcrit 1 induit par les glucocorticoïdes » (Glcci1) préalablement décrite dans les thymocytes et dont la synthèse est stimulée par la dexaméthasone. Les fonctions de cette protéine restaient inconnues. Nishibori *et al.* [2] ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine primitive. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR et *Western blot* une expression élevée de l'ARNm et de la protéine, respectivement, dans les testicules, le cerveau, le thymus et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le cytoplasme des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est accrue par la dexaméthasone *in vitro* et *in vivo.* Dans une 2è étape, les auteurs ont pris le poisson zèbre comme modèle d'étude parce que son pronéphros embryonnaire est fait d'un glomérule unique de structure voisine de celle observée chez les mammifères. L'homologie de structure de la Glcci1 entre le poisson et la souris dépasse 50 %. Il y a une forte expression du transcrit *Glcci1* dans l'embryon total et une forte expression de la protéine dans le glomérule, où elle colocalise avec des protéines spécifiques des podocytes comme la podocyne et la néphrine. L'injection dans l'embryon de morpholinos oligos anti-sens invalidant le transcrit et donc la fonction de Glcci1 modifie l'aspect des glomérules qui s'affaissent et dont les pieds des podocytes s'effacent. L'étude de la perméabilité glomérulaire fut effectuée en comparant la composition en protéines du milieu d'incubation d'embryons traités ou non. Les protéines étaient absentes dans le cas des embryons témoins alors que l'on décelait des protéines entre 70 et 150 kDa pour les embryons traités par morpholinos. La vittellogénine et la transferrine présentes dans le sérum du poisson zèbre furent identifiées. Un dernier argument en faveur du rôle de Glcci1 dans la perméabilité glomérulaire fut de montrer la forte diminution de son expression dans les glomérules de souris modèles de syndrome néphrotique (après un traitement par l'adriamycine par exemple). Ce travail démontre le rôle essentiel de Glcci1 dans le développement et le maintien d'une structure normale des podocytes. Il suggère aussi un mécanisme possible de l'effet bénéfique des glucocorticoïdes dans le syndrome néphrotique de l'enfant. ◊

1. Takemoto M, *et al. EMBO J* 2006 ; 25 : 1160-74.
2. Nishibori Y, *et al. J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 2037-46.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Entérovirus 71 et épidémies de maladie *hand-foot-mouth* en Chine

> L'entérovirus 71 (EV71), de la famille des *Picornaviridae*, a été observé pour la première fois en 1969 en Californie. Il est depuis responsable dans le monde d'épidémies de la maladie HFMD (*hand, foot, and mouth disease*), maladie exanthématique fébrile, s'accompagnant de complications pulmonaires et neurologiques d'évolution parfois fatale. La majorité des épidémies sévères actuelles affecte le Sud-Est asiatique [1]. L'étude génotypique effectuée alors a identifié le type B5. Un ancêtre commun de EV71, datant de 1941, aurait divergé ultérieurement en 3 génogroupes : B (B1 à B5), C (C1 à C5) et A, actuellement disparu ; des recombinaisons seraient possibles [2]. L'évolution a été cryptique jusqu'à l'apparition des épidémies récentes qui, depuis 2008, par leur caractère récidivant posent un réel problème de santé publique en Chine. Deux articles récents lui sont consacrés. L'un décrit une épidémie survenue en 2010 dans la région de Nanchang, voisine de la province d'Anhui [3]. Les auteurs y décrivent 109 cas de HFMD, touchant des enfants de moins de 8 ans. L'étude virale incrimine en majorité EV71, quelques cas étant dus au coxsackie virus CA16. La région VP1 de EV71 a été caractérisée comme de subgénotype C4. Le second article, du centre de contrôle de Beijing, fait un état des lieux des épidémies récidivantes en Chine, et analyse l'évolution des souches isolées depuis 1987 [4]. Les auteurs ont constaté une aggravation des épidémies : 126 décès en 2008, 353 en 2009. En présence d'un problème devenu de santé publique, la déclaration de la maladie a été rendue obligatoire (près de 500 000 cas en 2008, 1,5 million en 2009, touchant essentiellement les enfants de moins de 5 ans). EV71 et CA16 se partagent la responsabilité, mais EV71 est seul responsable des cas mortels. La région VP1 de 326 EV71 isolés de 1987 à 2009 a été séquencée, et elle est de type C4, le génotype quasi exclusif depuis 1998 en Chine, à la différence de ses voisins asiatiques où plusieurs groupes de EV71 circulent simultanément. On note aussi une évolution, d'un clade C4b avant 2004 au seul clade C4a depuis 2005. Le C4a aurait néanmoins commencé à diffuser de façon cryptique dès sa divergence vers 1993 avant de causer des épidémies importantes depuis quelques années. Cette aggravation n'est pas la conséquence d'une meilleure détection ni de l'importation de nouveaux génotypes, mais plus probablement de l'accroissement d'une population pathogène existante ou/et de l'apparition de nouveaux caractères pathogènes. La stratégie thérapeutique la plus efficace serait sans doute un vaccin, ce d'autant qu'on peut anticiper une relative stabilité de la région VP1 du pathogène pendant des périodes relativement longues, comme c'est le cas pour le virus de la polio. Il faudra cependant s'assurer que la recombinaison d'autres protéines de capside (VP2-VP4) n'induit pas de variation antigénique. Le problème est loin d'être résolu, et la Chine s'attend à d'autres épidémies EV71. ◊

1. Huang SW, *et al. J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 3653-62.
2. Tee KK, *et al. J Virol* 2010 ; 84 : 3339-50.
3. Liu MY, *et al. PLoS One* 2011 ; 6 : e25287.
4. Tan X, *et al. PLoS One* 2011 ; 6 : e 25662.

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?

> La publication du génome complet d'une espèce ne représente plus, depuis 2001, un événement marquant. Cependant les travaux publiés récemment dans la revue *Nature* sont remarquables par l'espèce étudiée : le rat taupe nu !

Le rat taupe nu, *Heterocephalus glaber*, est un petit rongeur poïkilotherme qui vit dans des galeries souterraines dans les régions arides de l'Afrique de l'Est (principalement Kenya, Somalie et Éthiopie). De la taille d'une souris, ce mammifère présente une exceptionnelle longévité (jusqu'à 31 ans en captivité, soit 10 fois la longévité d'une souris) associée à une capacité unique à résister aux maladies cardiovasculaires, dégénératives ou aux cancers. Une telle physiologie fait du rat taupe nu un modèle animal idéal pour l'étude du vieillissement et la recherche biomédicale.

© Roman Klementschitz, Wikimedia commons

Les secrets génétiques du rat taupe nu révélés

Une équipe internationale de scientifiques menée par V.N. Gladyshev (*Broad Institute of Harvard* et MIT, *Harvard Medical School*, Boston), R. Buffenstein (*University of Texas Health Science Center*, San Antonio) et T. J. Park (*University of Illinois*, Chicago) vient de publier la séquence complète du génome du rat taupe nu [1]. Ces résultats constituent une étape essentielle dans la compréhension de l'extrême longévité de ce rongeur et fournissent les outils indispensables à l'exploration de sa biologie.

La grande majorité du génome du rat taupe nu (93 %) présente une synthénie parfaite avec les génomes de l'homme, de la souris ou du rat. De plus les comparaisons croisées suggèrent un taux faible de réarrangements depuis la séparation d'un ancêtre commun à la souris et au rat il y a 73 millions d'années. Le rat taupe nu est donc un rongeur exceptionnel d'un point de vue comportemental et physiologique, dont le génome apparaît similaire à celui des autres mammifères. L'analyse synthénique réalisée identifie 750 gènes gagnés et 320 gènes perdus chez le rat taupe nu. Alors que plus de 75 % des gènes gagnés sont effectivement transcrits, les gènes perdus interviennent principalement dans des fonctions de biosynthèse de nucléosides et de ribosomes. Cependant, la diversité nucléotidique apparaît similaire à celle qui est observée chez l'homme mais elle est beaucoup plus faible que celle qui est observée chez la souris ou le rat. L'analyse protéique, publiée précédemment [2], avait montré un taux de protéines ubiquitinylées plus faible chez le rat taupe nu que chez la souris et, contrairement à la souris, ce taux n'est pas modifié avec l'âge.

Du génome à la physiologie

La physiologie du rat taupe nu est unique en ce sens qu'il vit extrêmement longtemps sans développer de cancers, qu'il vit dans un environnement hostile car à faible teneur en oxygène, et souterrain donc non soumis aux variations lumineuses. Les travaux publiés révèlent que pour chacun de ces exemples, l'expression des gènes impliqués dans la division cellulaire, la régulation de la température corporelle ou le cycle circadien est différente de celle des mêmes gènes chez la souris, le rat ou l'homme. Par exemple, alors que l'alternance de phases lumineuses et sombres régule chez la plupart des mammifères la synthèse de mélatonine, hormone dont le rôle est primordial dans les cycles circadiens, chez le rat taupe nu dont le milieu naturel est souterrain, l'expression des gènes responsables des étapes finales de la synthèse de mélatonine est très faible voire indétectable dans le cerveau. Il apparaît donc que le décryptage génomique et transcriptomique du rat taupe nu confirme certaines des hypothèses - qu'elles concernent l'expression de télomerases, de modulateurs de la voie TGFβ (*transforming growth factor*), ou de la substance P - formulées pour expliquer des traits phénotypiques comme la résistance aux cancers, l'altération de la fonction visuelle et des rythmes circadiens, l'absence de poils et l'insensibilité à la douleur et au manque d'oxygène. Cependant, la connaissance du génome du rat taupe nu ne permet pas encore d'élucider toutes les particularités de sa physiologie. Des études sans *à priori*, intégrant l'ensemble des informations génomiques et des données protéomiques ou métabolomiques, c'est-à-dire faisant appel à une vision systémique de la biologie de ce rongeur, semblent nécessaires. ◊

Mélanie Viltard, Gérard Friedlander, Antoine Bril
IEEP, Paris, et IRIS, Suresnes, France
antoine.bril@fr.netgrs.com

1. Kim EB, *et al. Nature* 2011 ; 479 : 223-7.
2. Perez VI, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 3059-64.

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2012

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 114 dans ce numéro de *m/s*