



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 675 • Mastocytes suspects, inattendus dans l'hypertrophie cardiaque ?
- 676 • La carte Michelin du réseau vasculaire
- 676 • Ciblage tissulaire par l'intermédiaire des cavéoles
- 677 • Le transport de l'urate
- 677 • Le geai et le papillon
- 678 • Jamais trop tau
- 678 • Quand les petits agrégats protéiques sont plus toxiques que les grands
- 679 • Hémoglobines à tout faire
- 679 • Enfin un espoir de traitement pour le Parkinson... de la mouche !
- 680 • L'évolution du chimpanzé à l'homme : l'array continue
- 680 • Remaniement réversible de la dystrophine dans les cardiomyopathies
- 681 • L'ubiquitinylation : un lien entre la signalisation et l'endocytose
- 681 • Le peptide Tat : un passeport pour entrer dans les cellules de mammifères ?
- 682 • La megsine, une redoutable serpine sclérosante
- 682 • Les récepteurs de l'adénosine protègent de l'inflammation *in vivo*
- 683 • Peptides œstrogéniques : une nouvelle approche pharmacologique ?
- 683 • Une enzyme en cause dans une rétinite : IMPGH1 dans RP10
- 684 • Plus besoin d'anticorps pour créer une glomérulonéphrite d'origine immune
- 685 • Le cœur chimérique en question

> Alors qu'on en sait chaque jour un peu plus sur les nombreuses voies de signalisation cellulaire qui conduisent à l'hypertrophie cardiaque, les mécanismes de la transition de la phase d'hypertrophie compensée des cardiopathies

### Mastocytes suspects, inattendus dans l'hypertrophie cardiaque ?

vers l'insuffisance cardiaque restent mal compris. La fibrose interstitielle et l'apoptose des myocytes cardiaques - que l'on observe à des degrés divers dans de nombreux types de cardiopathies - sont deux processus pathologiques souvent invoqués. Or, il s'avère que les mastocytes induisent *in vitro* l'apoptose des myocytes cardiaques et la prolifération des fibroblastes myocardiques [1].

Hara *et al.* le démontrent aujourd'hui *in vivo* chez les souris *W/W<sup>o</sup>*, dépourvues de mastocytes en raison d'une mutation du locus *W* codant pour *c-kit*, le récepteur du *stem cell factor* [2]. Quatre semaines après l'induction d'une coarctation de l'aorte sus-rénale provoquant une hypertrophie cardiaque, il n'existe aucune différence entre les souris *W/W<sup>o</sup>* et les souris sauvages. En revanche, 15 semaines après la coarctation, seules les souris sauvages présentent une cardiopathie associant hypertrophie myocardique, dilatation ventriculaire et altération de la fonction contractile. S'il n'existe pas d'apoptose évidente des myocytes, la fibrose interstitielle et surtout

péri-vasculaire est, en revanche, évidente. Dans une autre série d'expériences, les auteurs montrent que le Tranilast<sup>®</sup>, un médicament anti-allergique utilisé au Japon prévenant la « dégranulation » des mastocytes, limite également le développement de l'hypertrophie chez les souris sauvages. Ainsi, les mastocytes sont-ils nécessaires à la fois au développement de l'hypertrophie et à la fibrose qui l'accompagne. Le système rénine-angiotensine circulant ne semble pas en cause. En revanche, il existe, chez les souris sauvages, une augmentation de l'expression de la mMCP-5, analogue murin de la chymase humaine, et qui pourrait agir par l'intermédiaire d'une conversion de la *big*-endothéline en endothéline-1. Ce travail a l'intérêt d'illustrer une fois de plus la complexité - le paradoxe - du processus d'hypertrophie et/ou de défaillance cardiaque : multiplicité des mécanismes et des voies de signalisation dont il suffit qu'une seule fasse défaut pour que le processus avorte. Plus surprenant encore : comment se peut-il que les souris *W/W<sup>o</sup>* supportent très bien la coarctation sans développer d'hypertrophie ? La coarctation a-t-elle entraîné une réelle augmentation de postcharge (la pression artérielle des deux types de souris reste identique et plutôt basse) et, sinon, quel serait le facteur déclenchant ? ♦

1. Hara M, *et al.* *Circulation* 1999 ; 100 : 1443-9.
2. Hara M, *et al.* *J Exp Med* 2002 ; 195 : 375-81.

> **La complexité de notre espèce ne provient pas du nombre** de ses gènes, relativement limité, mais de l'expression d'une multitude de protéines spécifiques de divers tissus. Dans deux articles consécutifs, Arap *et al.* [1, 2] tentent de décrypter cette complexité et de l'utiliser à des fins thérapeutiques. Ils ont pour cela utilisé une banque de peptides synthétisés au hasard ( $2 \times 10^8$  peptides différents environ), chacun étant inséré dans un phage. Un malade dans un état de coma irréversible, considéré comme en état de mort cérébrale, reçut, avec l'accord de sa famille, une perfusion de 100 ml de soluté salé physiologique contenant  $10^{14}$  unités de transduction. Après arrêt de la réanimation qui maintenait artificiellement les fonctions vitales du patient, de multiples biopsies d'organes furent effectuées à l'aiguille sous contrôle échographique. Les phages furent récupérés à partir des tissus biopsiés après infection bactérienne *in vitro*, et les peptides insérés furent identifiés par analyse de la fréquence des motifs tripeptidiques inclus dans leurs séquences. Les résultats obtenus furent comparés à ceux de la banque injectée. Il apparaît clairement que la distribution des peptides ne s'était pas faite de manière aléatoire, certains peptides s'accumulant dans des tissus particuliers. Les auteurs ont ensuite comparé les séquences peptidiques concentrées dans un tissu donné à celles de protéines et peptides connus, se liant spécifiquement aux récepteurs de ce tissu. En cas de similitude

1. Arap W, *et al.* *Nat Med* 2002 ; 8 : 121-7.
2. Arap W, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1527-31.

> **Les auteurs d'un travail récent ont mis à profit les très** grandes différences qui existent d'un tissu à l'autre entre les protéines exprimées au niveau des cavéoles des micro-

### Ciblage tissulaire par l'intermédiaire des cavéoles

vaisseaux pour cibler un tissu spécifique [1]. Ainsi, des particules d'or, et différentes molécules conjuguées à un anticorps dirigé contre une protéine des cavéoles pulmonaires, s'accumulent rapidement dans les poumons d'un rat, lorsqu'elles sont injectées par voie intraveineuse. De plus, lorsque la molécule conjuguée à l'anticorps est la chaîne A de la ricine, celle-ci produit sélectivement ses effets toxiques dans les poumons. Enfin, les auteurs ont apporté la preuve que la pénétration dans les pou-

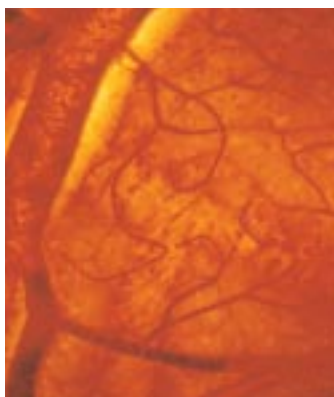
mons se fait par transcytose à travers les cellules endothéliales des micro-vaisseaux. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle la formation de cavéoles « dynamiques », par bourgeonnement de la

membrane plasmique vers l'intérieur de la cellule, fait partie d'un mécanisme de transcytose véhiculant le contenu des vésicules ainsi formées à travers les cellules endothéliales. Ce mécanisme permet aux macromolécules de franchir le filtre de sélectivité que constituent, dans chaque tissu, les cellules endothéliales des micro-vaisseaux. Selon les auteurs, cette

importante, les peptides administrés pouvaient être considérés comme des analogues des ligands naturels. C'est ainsi qu'un peptide dont la séquence est présente dans la *bone morphogenetic protein 3B*, facteur de croissance du tissu osseux, fut isolé de la moelle osseuse. Ce type d'expérimentation chez de tels patients soulève des questions éthiques majeures et ne peut avoir qu'un caractère exceptionnel. Dans une autre étude effectuée cette fois chez la souris, le même groupe [2] a isolé par la même technique un peptide dont la concentration dans la prostate était 10 à 15 fois supérieure à ce qu'elle

était dans d'autres tissus. Ce peptide (SMSIARL) a été synthétisé et couplé à un autre peptide déjà caractérisé par sa capacité d'altérer la membrane mitochondriale et d'induire l'apoptose. Ces deux peptides complexés ont été administrés à des souris et retrouvés dans leurs prostates, tissus dans lesquels des

lésions de cytolysse de l'épithélium glandulaire ont été observées, contrastant avec l'intégrité des autres tissus. Injecté à des souris développant



### La carte Michelin du réseau vasculaire

spontanément un cancer de la prostate, ce complexe prolonge significativement la vie des animaux traités. Il apparaît donc prometteur de sélectionner des peptides spécifiques de tissus donnés que l'on pourra ensuite synthétiser et utiliser pour guider des médicaments jusqu'à leur cible. ♦

approche pourrait être utilisée pour cibler la délivrance de médicaments, ou de vecteurs de thérapie génique, dans d'autres tissus que le poumon. Dans cette perspective, de nombreuses questions devront être clarifiées. Quelle sera, par exemple, l'efficacité de la méthode, en termes quantitatifs, suivant la densité du réseau de micro-vaisseaux et les barrières de diffusion sous-jacentes propres à chaque tissu ? Quelle est la taille maximale autorisée des molécules ou des particules conjuguées à l'anticorps compatible avec une transcytose efficace et normale (→) ? Une limite importante et inhérente à l'utilisation d'un anticorps dans le cadre de cette approche est que celui-ci doit d'abord gagner la circulation, ce qui, pour le moment, exclut pratiquement toutes les voies d'administration autres qu'intra-veineuses ou au moins parentérales. ♦

1. McIntosh DP, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1996-2001.

(→) m/s  
2002, n°1,  
p. 28



## Le transport de l'urate

> **Chez l'homme, qui est dépourvu d'uricase, l'anion urate** est le produit final, excrété dans l'urine, du métabolisme des purines. Enomoto *et al.* [1] nous révèlent dans *Nature* que le récepteur de l'urate, inconnu jusqu'alors, est apparenté aux transporteurs d'autres anions organiques (OAT). Les auteurs ont sélectionné, dans le génome humain, plusieurs séquences d'ADN communes aux gènes *OAT* déjà caractérisés. Une de ces séquences fut retenue comme le meilleur candidat en raison de son homologie avec le gène *OAT-4*, de sa proximité avec le gène sur le chromosome 11, et de son identité à une séquence exprimée dans une banque d'ADNc de rein humain. La protéine (URAT-1) codée par ce gène (*SLC22A12*) a 42 % d'homologie avec la séquence primaire d'*OAT-4* et possède les 12 domaines transmembranaires caractéristiques des autres *OAT*. *URAT-1* est transcrit en grande quantité par le rein humain adulte et fœtal, et la protéine est détectée en immunohistochimie au niveau de la membrane luminale des cellules épithéliales du tube proximal. Les ovocytes de xénope transduits avec l'ARNc, transportent l'urate marqué par le

1. Enomoto A, *et al.* *Nature* 2002 ; 417 : 447-52.

$^{14}\text{C}$  avec un Km de 371  $\mu\text{M}$ , démontrant la fonction attribuée à la protéine candidate. Il ne s'agit pas d'un transport couplé au sodium, mais d'un échange avec un autre anion, essentiellement le chlore, mais aussi des anions organiques comme le lactate. D'autres anions organiques exercent un effet puissant : c'est le cas de l'acide pyrazine carboxylique, médicament anti-tuberculeux responsable d'hyperuricémies. Les antagonistes connus du transport rénal des urates, comme les médicaments uricosuriques, sont également actifs dans l'ovocyte. L'importance de ce nouveau gène est attestée par la découverte d'une mutation introduisant un codon stop à la place du triplet TGG codant pour le tryptophane. La protéine tronquée qui en résulte ne peut pas réabsorber l'urate, ce qui entraîne chez le sujet atteint hyperuricosurie et hypo-uricémie. Ce transporteur spécifique de l'urate en fait une cible thérapeutique pour le développement de nouveaux médicaments pour combattre l'hyperuricémie. Les auteurs posent cependant la question : faut-il traiter les hyperuricémies modérées ? Probablement non, si l'on admet que l'urate agit comme antioxydant. La disparition de l'uricase chez l'homme, responsable de notre hyperuricémie relative, serait un phénomène adaptatif au cours de l'évolution, permettant d'accroître notre longévité. ♦

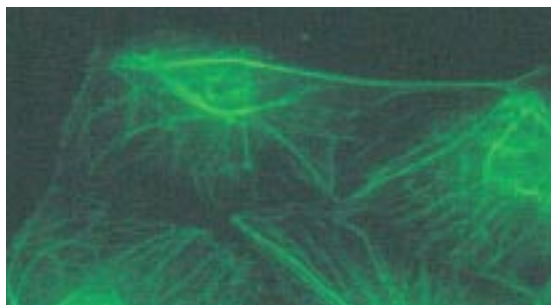
## Le geai et le papillon

(→) m/s  
2002, n°1,  
p. 38

> **Le geai bleu ou *Cyanocitta cristata*** est omnivore mais il raffole aussi de papillons de nuit appelés lychénées dont la caractéristique

principale est de se confondre avec leur environnement (→). Mais pourquoi ces insectes présentent des livrées différentes alors qu'ils font partie de la même espèce et du même milieu, et comment peuvent-ils échapper à la vigilance de l'oiseau ? C'est ce qu'a voulu savoir un groupe de l'Université du Nebraska (États-Unis) en recréant un système d'écologie virtuelle [1]. Les chercheurs ont créé sur écran d'ordinateur un arrière-fond d'écorce d'arbre avec, en surimpression, jusqu'à 200 dessins d'ailes en proportion variable et représentatifs de ceux portés par les ailes des papillons favoris des geais bleus. Parallèlement, des oisillons furent élevés et nourris à la main avant d'être présentés à leur « environnement virtuel ». Un système automatique de distribution de nourriture a permis de faire durer l'expérience suffisamment longtemps pour être significative. Quelle n'a pas été la surprise des chercheurs quand ils se sont aperçus que les oiseaux ne picoriaient pas

1. Bond AB, Kamil AC. *Nature* 2002 ; 415 : 609-13.



les proies potentielles les plus visibles mais les dessins les plus représentés, même si ceux-ci avaient un camouflage extraordinaire ! Un algorithme remplaçant automatiquement les ailes « picorées virtuellement » par de nouvelles formes, le dessin le plus représenté se trouve ciblé par les oisillons jusqu'à représenter une minorité des dessins présentés sur l'écran ; ces derniers choisissent alors le dessin devenu majoritaire même s'il est apparemment très difficile à détecter. Les évolutionnistes interprètent cette technique de sélection comme « dépendant de la fréquence » : plus un dessin est fréquent sur une aile de papillon, plus le prédateur devient expert à le détecter, et donc à le consommer, au profit des formes plus rares qui peuvent donc se reproduire jusqu'à ce qu'elles deviennent à leur tour majoritairement présentes et donc ciblées à leur tour. ♦

> **La maladie d'Alzheimer, les démences fronto-temporales** et certains syndromes parkinsoniens forment un groupe de maladies neurodégénératives, sporadiques et familiales, qui se caractérisent par des accumulations intracellulaires de protéines associées aux microtubules, les protéines tau (→) m/s 2002, n°6-7, p. 725 (→). Ces accumulations constituent la dégénérescence neurofibrillaire dont l'origine est encore discutée. L'observation de mutations du gène

codant pour les protéines tau dans certaines formes familiales de démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien (FTDP-17) a renforcé le clan des « tauistes » qui y voient un mécanisme physiopathologique de la dégénérescence neurofibrillaire. Les protéines tau modulent la dynamique des microtubules et jouent un rôle important dans le transport axonal. Dans le cerveau humain, on dénombre six isoformes de tau, conséquence de l'épissage alternatif du transcrite immature d'un gène unique situé sur le chromosome 17. Ces isoformes contiennent 3 ou 4 séquences répétées de liaison aux microtubules, selon que l'exon 10 est ou non traduit. Plus de 20 mutations dans les régions codantes ou introniques ont été caractérisées dans les FTDP-17. Elles peuvent être divisées fonctionnellement en deux groupes selon que la mutation affecte l'ARN (augmentation des formes 4R par rapport aux formes 3R liées à la transcription de l'exon 10) ou la protéine (mutations faux-sens, délétions proches des domaines de liaison aux microtubules). Les conséquences

1. Delobel R, et al. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 9199-205.

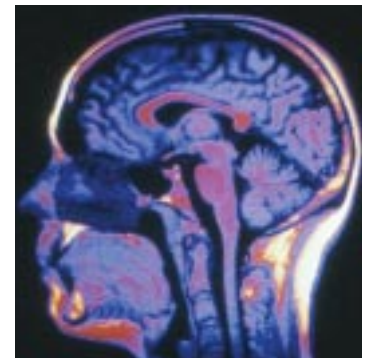
de ces mutations sur la liaison de tau aux microtubules et leur stabilité n'étaient toutefois pas clarifiées. Un groupe de chercheurs franco-britanniques a eu l'idée d'étudier les effets des mutations de tau sur la fonction des microtubules dans l'ovocyte de xénope [1]. En effet, la maturation de l'ovocyte, sous l'effet de la progestérone, s'accompagne d'une réorganisation importante du cytosquelette, facilement décelable par la présence d'une tache de maturation au pôle animal de l'ovocyte et l'ancrage du fuseau méiotique à la membrane plasmique. L'injection de la protéine tau native interfère avec la maturation ovocytaire en bloquant le dynamisme des microtubules. À l'inverse, sur les sept protéines tau mutantes testées, cinq n'interfèrent pas avec la maturation de l'ovocyte, indiquant que leur capacité d'interaction avec les microtubules est considérablement diminuée. La sixième mutation induit des effets comparables à ceux de la protéine native mais

## Jamais trop tau

la protéine mutée est nettement plus active, suggérant une interaction plus forte que la protéine native. Ce modèle permet donc une analyse quantitative des effets fonctionnels des mutations FTDP-17 sur la

protéine tau et démontre des effets contradictoires sur la liaison de tau aux microtubules, suggérant ainsi une pluralité des mécanismes étiopathogéniques de la formation de la dégénérescence neurofibrillaire. ♦

\*\*\*\*\*



> **De nombreuses maladies** humaines s'accompagnent de dépôts de protéines appelés dépôts amyloïdes. Ces agrégats résultent d'une mauvaise conformation protéique d'origine génétique ou acquise. On admet que ces dépôts,

souvent sous forme de fibres, provoquent une toxicité cellulaire à l'origine de la maladie. Cela est particulièrement vrai pour les maladies neurodégénératives. En réalité, on

## Quand les petits agrégats protéiques sont plus toxiques que les grands

1. Bucciantini M, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 507-11
2. Walsh DM, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 535-9.

connaît assez mal les mécanismes de cette toxicité. En particulier, on ne sait pas si la nature des protéines agrégées joue un rôle et si la taille et la structure des fibres amyloïdes participent de la toxicité. Deux articles dans un numéro récent de *Nature* tentent de répondre à ces questions. Bucciantini et al. présentent des expériences très simples répondant partiellement aux questions posées ci-dessus [1]. Ces auteurs ont produit *in vitro* des agrégats

de protéines qui ne sont pas normalement présentes dans les dépôts amyloïdes chez l'homme. Selon les conditions expérimentales, ces agrégats forment de petits granules ou de longues fibres semblables aux fibres amyloïdes. Ils observent la toxicité de ces agrégats à l'égard de différents types cellulaires. Ainsi, c'est bien la structure des protéines en agrégats, et non la nature de ces protéines, qui est à l'origine de la toxicité. De plus, ce sont les agrégats les plus petits qui sont les plus toxiques, contrairement à ce que l'on aurait pu penser. Ce résultat est conforté par une autre étude publiée dans le même journal : Walsh et al. montrent que les agrégats de peptide amyloïde A $\beta$  formés de quelques monomères sont plus toxiques pour les neurones que les longues fibres polymériques [2](→). On peut proposer de nombreuses hypothèses pour expliquer ces observations. Toujours est-il que les coupables sont à présent mieux identifiés et de nouvelles approches thérapeutiques peuvent être envisagées. ♦

\*\*\*\*\*

(→) m/s 2001, n°10, p. 1091



## Hémoglobines à tout faire

➤ **Depuis longtemps** déjà on connaît l'existence d'hémoglobines (Hb) dans presque tous les organismes, de la bactérie à l'homme. Cela suppose un gène ancêtre très ancien, et sans doute des fonctions plus variées que le seul transport d'oxygène. Dans les organismes unicellulaires, on en décrit deux catégories. Chez les bactéries et chez les champignons, les hémoglobines sont des flavoprotéines monocaténares dont l'extrémité N-terminale fixe l'hème et dont la structure de repliement tridimensionnelle est conforme au modèle classique de l'hémoglobine des organismes supérieurs, qui comporte sur sept ou huit hélices. Chez des protozoaires, certaines algues unicellulaires et de nombreuses bactéries, dont *Mycobacterium tuberculosis*, on trouve de petites hémoprotéines qu'on a appelé hémoglobines tronquées (trHb) [1]. La coexistence, dans certains germes, de protéines des deux catégories suggère des fonctions spécifiques pour chacune. Ces trHb de 110 à 130 acides aminés ont une structure tridimensionnelle caractéristique, faite de 2 fois deux hélices  $\alpha$  antiparallèles formant un tunnel jusqu'à la surface de l'hème autour duquel est constituée une poche de résidus hydrophobes, le tout stabilisé par un réseau de liaisons hydrogène. Une classification phylogénétique a permis d'identifier trois groupes distincts dont l'homologie de structure primaire est souvent faible, ainsi que des sous-groupes ; tunnel et cavités hydrophobes restent

constants et permettent la diffusion des ligands. Retrouvées dans une extrême variété d'organismes unicellulaires, elles ont toutes une très forte affinité pour l'oxygène. L'ensemble de ces propriétés suggère un spectre de fonctions variées [2]. Un exemple intéressant est celui de variantes O et N qui ont été décrites dans *Mycobacterium tuberculosis* [3]. On sait, en effet, que seule une minorité des individus infectés développe la maladie, l'infection étant le plus souvent contrôlée par le système immunitaire et la production par le macrophage d'espèces réactives à partir de  $O_2$  et de  $N_2$ . Un rôle particulier est attribué au monoxyde d'azote (NO) libéré par la NO-synthase du macrophage, elle-même induite par l'étape initiale de l'infection. Mais *M. tuberculosis* à son tour a développé des défenses, et on a suggéré que la forme oxygénée (oxy)trHbN de *M. tuberculosis* assurerait la détoxification du NO et des peroxyntrites produits par le macrophage, et qui auraient diffusé par le tunnel jusqu'à l'hème. La conformation de la molécule confirme la possibilité de cette chimie  $O_2/NO$ . Une nouvelle fonction pour la superfamille des hémoglobines. ♦

1. Pesce A, et al. *EMBO J* 2000 ; 19 : 2424-34.
2. Wittenberg JB, et al. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 871-4.
3. Milani M, et al. *EMBO J* 2001 ; 20 : 3902-9.



\*\*\*\*\*

### ➤ La relative simplicité des manipulations génétiques chez

la drosophile ont fait de cet organisme un modèle très utilisé pour l'étude du développement. Plus récemment, de nombreux auteurs ont tenté de reproduire des maladies humaines chez cette mouche. Cela nécessite une bonne connaissance des gènes impliqués dans la pathologie humaine et de leurs homologues chez la drosophile. La maladie de Parkinson est caractérisée par des inclusions protéiques dans les neurones dopaminergiques. Ces inclusions contiennent souvent de l' $\alpha$ -synucléine, une anti-protéase de la famille des neuroserpines. Il est probable que des altérations de la conformation de cette protéine entraînent son agrégation et la formation de dépôts. D'ailleurs, dans certaines formes familiales de la maladie de Parkinson, des mutations dans le gène de l' $\alpha$ -synucléine ont été observées (➔). Lorsqu'une souche de drosophile surexprimant l' $\alpha$ -synucléine humaine dans les neurones dopaminergiques est créée, des inclusions contenant cette protéine apparaissent

## Enfin un espoir de traitement pour le Parkinson... de la mouche !

1. Auluck PK, et al. *Science* 2002 ; 295 : 865-8.

dans ces neurones et une mortalité neuronale est observée. Auluck et al. ont émis l'hypothèse que la protéine chaperon Hsp70 pourrait solubiliser ces agrégats et rétablir les fonctions des neurones [1]. Ils ont donc surexprimé le gène codant pour l'Hsp70 humaine dans les neurones dopaminergiques de la drosophile « parkinsonienne ». Ils ont montré que cette protéine chaperon se localise dans les inclusions contenant l' $\alpha$ -synucléine. La mort neuronale est très réduite dans ces conditions et l'effet thérapeutique recherché est atteint. Cependant, ni le nombre d'inclusions ni leur taille ne sont diminués par la surexpression d'Hsp70. L'hypothèse des auteurs est que les dépôts cellulaires piègent les chaperons endogènes comme l'Hsp70 et les empêchent d'exercer leurs fonctions cellulaires. La surexpression de ce chaperon compense la perte de fonction de la protéine chaperon endogène mais n'entraîne pas la dissolution des dépôts. Cela semble indiquer que la pathologie est plus liée au piégeage des chaperons qu'à la toxicité des inclusions. ♦

\*\*\*\*\*

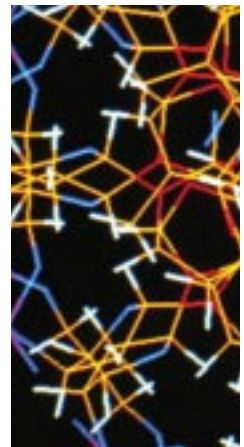
(➔) m/s  
2000, n°8-9,  
p. 956

> Depuis la publication de la séquence de différents génomes, d'*Arabidopsis* à l'homme, il est clair que le nombre ou la structure des gènes n'expliquent pas à eux seuls la diversité du vivant. Un bon exemple est l'identité presque parfaite entre les séquences d'ADN génomique (98,7 %) et de protéines (99 %) du chimpanzé et de l'homme. Enard *et al.* [1], par une utilisation remarquable de l'étude du transcriptome et du protéome, renforcent l'hypothèse « régulatrice », émise il y a plus de 25 ans par King et Wilson [2], pour expliquer la variabilité biologique entre l'espèce humaine et le chimpanzé. Cette hypothèse suggérerait une évolution des organismes plus rapide que l'évolution moléculaire, la différence étant liée aux profils d'expression génique dans les deux espèces. C'est effectivement ce qu'observent Enard *et al.* en comparant par *micro-array* les transcriptomes de cortex frontal et de foie d'homme (n = 3), de chimpanzé (n = 3) et d'orang-outang (n = 1). La distance génétique entre l'homme et le chimpanzé est nettement plus grande dans les échantillons de cerveau (3,8) que dans ceux du foie (1,7). En outre, la différence foie/cerveau apparaît spécifique des primates puisqu'elle n'est pas observée lorsque l'on compare des extraits totaux de cerveau prélevés sur deux souches de souris (*M. musculus* et *M. spretus*), génétiquement aussi proches entre elles que le sont l'homme et le chimpanzé. Les expériences ont été reproduites en *macro-array* en comparant, cette fois, l'homme et le chimpanzé au macaque Rhésus, avec des résultats très semblables.

Enfin, l'électrophorèse en deux dimensions fait apparaître des différences importantes (31,4 %) dans la quantité de protéines exprimées dans le cortex frontal d'homme et de chimpanzé alors que les différences qualitatives dans la migration des protéines, reflétant leurs différences structurales, sont mineures (7,6 %). Celles-ci sont en outre pratiquement identiques aux différences qualitatives (7,6 %) et quantitatives (7,5 %) calculées pour le profil d'expression des protéines cérébrales des souris *M. musculus* et *M. spretus*. Le profil d'expression apparaît donc comme le moteur de l'évolution cérébrale. Cette affirmation doit cependant être pondérée, car le cortex frontal des primates a évolué plus rapidement que l'ensemble du cerveau et il est donc difficile de comparer une partie de la structure, chez le primate, à la structure entière, chez le rongeur. Quoi qu'il en soit, une comparaison encore plus intéressante est à peine abordée par les auteurs : un des trois échantillons de cerveau humain diffère plus des deux autres que des trois échantillons de cerveau de chimpanzé ! La phrénologie moléculaire a de beaux jours devant elle et cela augure du travail en perspective pour les plates-formes de génomique fonctionnelle. ♦

## L'évolution du chimpanzé à l'homme : l'array continue

1. Enard W, *et al.* *Science* 2002 ; 296 : 340-3.
2. King MC, Wilson AC. *Science* 1975 ; 188 : 107-16.



## Remaniement réversible de la dystrophine dans les cardiomyopathies

> La fonction communément admise de la dystrophine, dont l'altération est responsable des myopathies

de Duchenne et de Becker, est de faire le lien entre le cytosquelette de la cellule musculaire et la matrice extracellulaire, permettant ainsi

le maintien de l'intégrité sarcolemmique au cours du stress mécanique que constitue la contraction musculaire (→). Des altérations de la région amino-terminale du gène codant pour la dystrophine, qui contient une région d'interaction directe avec l'actine, avaient été décrites chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée. Une équipe américaine démontre aujourd'hui par immunohistochimie que, dans le cœur de ces patients, la protéine révélée par des anticorps dirigés contre l'extrémité amino-terminale est très diminuée, ce que confirme l'analyse en *Western-blot*, alors que le marquage de l'extrémité carboxy-terminale est normal [1]. Qui plus est, ces modifications sont réversibles avec l'amélioration de la fonction ven-

triculaire par assistance ventriculaire gauche, comme l'atteste l'étude de fragments biopsiques avant et après intervention. Les auteurs font ainsi de la dystrophine un nouvel indicateur de la fonction ventriculaire gauche en cas de cardiomyopathie dilatée ou ischémique.

Comment expliquer ces modifications ? Dégradation par des protéases produites par le myocarde défaillant ? Fragilité de la liai-

son actine/dystrophine provoquée par le stress mécanique ? Quelle est la responsabilité de ces altérations dans la physiopathologie des cardiomyopathies dilatées idiopathiques ? Plusieurs interprétations mécanistiques peuvent être proposées, qui devront être vérifiées : impossibilité de mettre en relation l'appareil contractile et la matrice extracellulaire ; destruction membranaire aboutissant à la dégénérescence des cardiomyocytes ou défaut de transduction de signal. Il reste que la réversibilité de ces lésions protéiques est étonnante et renforce l'intérêt thérapeutique de l'assistance ventriculaire gauche transitoire. ♦

1. Vatta M, *et al.* *Lancet* 2002 ; 359 : 936-41.

(→) m/s  
1999, n°3,  
p. 369



## L'ubiquitinylation : un lien entre la signalisation et l'endocytose

> **La réponse aux facteurs de croissance comme l'EGF** (*epidermal growth factor*), le HGF (*hepatocyte growth factor*) et d'autres, se termine par l'endocytose des récepteurs après leur activation. Cette internalisation est fondamentale car elle évite l'excès d'activation des voies de signalisation en aval des récepteurs, et constitue ainsi un rétrocontrôle de la réponse aux facteurs de croissance. Par ailleurs, les récepteurs de l'EGF et du HGF sont ubiquitinylés à la suite de la liaison de leur ligand. Quatre articles établissent les fondements moléculaires d'un scénario dans lequel la signalisation et l'endocytose coopèrent. La fixation de l'EGF sur son récepteur conduit à la phosphorylation de ce dernier, qui recrute et phosphoryle alors Cbl, une pro-

téine adaptatrice qui a une activité d'ubiquitinylation. En retour, Cbl ubiquitinyline le récepteur et recrute le complexe CIN85/endophiline. L'endophiline est une protéine essentielle de l'endocytose, car elle modifie les phospholipides membranaires grâce à son activité acyl-transférase et recrute d'autres protéines impliquées dans l'endocytose [1]. Le même scénario opère pour le récepteur du HGF [2]. Cbl fait donc le lien entre la signalisation induite par ces récepteurs à activité tyrosine kinase et leur endocytose. Par ailleurs, le récepteur de l'EGF activé recrute et phosphoryle Eps15, et le récepteur du HGF fait de même avec Hrs. Eps15 et Hrs sont aussi mono-ubiquitinylés [3, 4] et participent à l'endocytose, Eps 15 en recrutant l'adaptateur de la clathrine, et Hrs la clathrine. Par conséquent, Cbl, Eps15 et Hrs sont au centre de cette nouvelle voie de communication entre les protéines qui transmettent le signal induit par les récepteurs à activité tyrosine kinase, et celles qui entraînent leur inactivation par endocytose. Chez la drosophile, le contrôle de cette signalisation par Hrs est crucial au cours du développement. Chez l'homme, cela reste à établir. ♦

1. Soubeyran P, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 183-7.
2. Petrelli A, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 187-90.
3. Polo S, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 451-5.
4. Lloyd TE, et al. *Cell* 2002 ; 25 : 261-9



## > La recombinaise Cre du bactériophage P1

est utilisée pour créer des modèles animaux d'inactivation ou de mutagenèse conditionnelles. L'induction contrôlée de cette protéine peut être obtenue, au niveau transcriptionnel, après transfection de l'ADNc, ou transduction par l'intermédiaire d'un vecteur adénoviral, des cellules à modifier, ou au niveau post-traductionnel en utilisant une recombinaise fusionnée à un domaine de liaison aux récepteurs des stéroïdes. Néanmoins, ces différentes approches présentent des inconvénients : fuites du système, transfection insuffisamment efficace, toxicité de la protéine.

Une équipe allemande a utilisé une approche fondée sur la fusion de la protéine d'intérêt à des domaines de transduction protéique comme le peptide Tat du virus VIH pour faciliter l'entrée de la recombinaise Cre dans des cellules de mammifères [1] (→). En effet, la protéine  $\beta$ -galactosidase fusionnée au peptide Tat et injectée par voie intrapéritonéale chez la souris est capable de pénétrer dans les cellules de différents organes comme le foie, le rein, le poumon, la rate et surtout le cerveau.

(→) m/s  
2001, n°10,  
p. 1088

## Le peptide Tat : un passeport pour entrer dans les cellules de mammifères ?

La fusion de deux peptides à la recombinaise Cre a été étudiée : FGF (*fibroblast growth factor*) et TAT. Si l'ajout du peptide FGF n'augmente pas la transduction de la recombinaise Cre nucléaire, en revanche, celle-ci augmente de 10 à 20 fois avec un domaine Tat. L'efficacité de recombinaison dépasse alors 95 % dans des cellules fibroblastiques ou dans des cellules souches embryonnaires (ES) murines. Cependant, l'injection intrapéritonéale directe de la recombinaise nucléaire Tat-Cre ne permet d'obtenir aucun événement de recombinaison dans les différents organes testés.

Ces résultats apportent un argument expérimental supplémentaire à l'intérêt que l'on peut porter à la technologie de transduction protéique directe. De plus, ils permettent de considérer un nouvel outil efficace et non toxique pour obtenir des cellules recombinées *ex vivo* et donc potentiellement des animaux génétiquement modifiés. ♦

1. Peitz M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 4489-94.

> **Les cellules mésangiales jouent un rôle clé en pathologie glomérulaire** en contrôlant le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et en éliminant les complexes immuns captés par les glomérules. Il était donc logique de rechercher si les protéines codées par les gènes exprimés en abondance et de façon spécifique par les glomérules intervenaient dans la genèse et dans la progression des maladies glomérulaires. C'est le cas de la megsine, de la famille des serpins qui sont des inhibiteurs des sérine protéases. Cette protéine est effectivement surexprimée dans des glomérulopathies humaines et expérimentales, mais sa responsabilité dans la pathogénie de ces maladies n'était pas prouvée. C'est maintenant chose faite

**La megsine, une redoutable serpine sclérosante**

1. Miyata T, et al. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 585-93.

avec le travail de Miyata et al. [1]. Ces auteurs ont développé deux lignées de

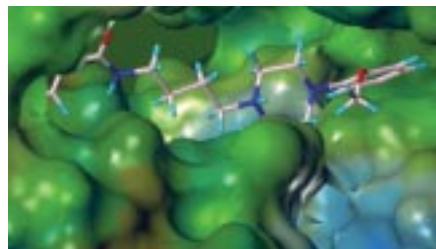
souris surexprimant le gène codant pour la megsine humaine. Ces souris présentent, à partir de la 20<sup>e</sup> semaine, des lésions glomérulaires typiques : expansion de la MEC et prolifération mésangiale sans accumulation de leucocytes ni de macrophages. L'analyse immu-

nohistochimique démontre l'accumulation de collagène de type IV et de laminine à l'exclusion du collagène de type I. Ces lésions s'associent à un dépôt accru de complexes immuns (IgA, IgG et IgM) et de complément. Or, parmi les protéines étudiées, seule la plasmine se lie à la megsine et est inhibée en conséquence. Sachant que la plasmine est un activateur des métalloprotéases matri-

cielles qui dégradent la MEC (→), on peut en déduire que son inhibition conduit, comme celle des activateurs tissulaires du plasminogène, à un déséquilibre au profit de l'expansion de cette matrice. Enfin, la surexpression de la megsine aggrave les néphropathies expérimentales induites chez les souris transgéniques pour la megsine. L'ensemble de ces résultats suggère fortement que la megsine intervient dans le fonctionnement normal du glomérule puisqu'il suffit de la surexprimer pour obtenir des lésions de sclérose. ♦

(→) m/s  
2002, n°5,  
p. 519

\*\*\*\*\*



**Les récepteurs de l'adénosine protègent de l'inflammation in vivo**

> **Parce qu'une inflammation prolongée** peut être la source de complications gravissimes, il est important de comprendre les mécanismes physiologiques qui terminent le processus

inflammatoire. On sait que les récepteurs purinergiques sont capables, après activation de la GTP-ase trimérique de type S, d'accroître les niveaux d'AMP cyclique, second messenger immunosuppresseur, dans les effecteurs immunitaires [1]. Un groupe d'immunologie du *National Institutes of Health* [2] montre que des doses modérées de concanavale A, qui fait office de stimulus inflammatoire, entraîne, chez des souris dont le gène codant pour le récepteur adénosine de type A2a a été invalidé, outre la sécrétion de fortes concentrations de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , interféron  $\gamma$ ), des dommages tissulaires importants et prolongés (foie), entraînant même la mort des animaux (et en particulier celle des mâles,

- 1. Linden J. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001 ; 41 : 775-87.
- 2. Ohta A, et al. *Nature* 2001 ; 414 : 916-20.

pour une raison inconnue). En revanche, des doses identiques produisent un effet minimal sur les animaux normaux. L'utilisation d'autres stimulus inflammatoires (chimique, par exotoxine de *Pseudomonas*, ou injection d'endotoxine bactérienne entraînant un choc septique) a les mêmes conséquences. Ce comportement différent entre les animaux normaux et ceux qui sont dépourvus du récepteur adénosine de type A2a, n'est pas dû à une hépatotoxicité différente puisque les hépatocytes des deux types d'animaux présentent la même sensibilité au TNF $\alpha$  [2]. La signalisation induite par les récepteurs de l'adénosine de type A2a aurait donc un rôle clé dans le mécanisme général de régulation et d'arrêt de processus inflammatoires d'origines variées. ♦

\*\*\*\*\*





> **Les œstrogènes agissent sur de nombreux tissus** appartenant ou non au système de la reproduction en activant des récepteurs intracellulaires présents sous deux formes, dont la distribution tissulaire et des affinités pour les différents ligands ne sont pas les mêmes. En effet, à côté des œstrogènes physiologiques, on trouve dans l'environnement toute une gamme de composés divers capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes dont les phytoestrogènes, certains pesticides, des produits de dégradation des détergents, sans compter les œstrogènes de synthèse administrés à l'homme ou au bétail. Ces composés contiennent le noyau hétérocyclique caractéristique de ces molécules. Venkatesh *et al.* [1] viennent de montrer que des peptides de synthèse étaient également capables d'activer les récepteurs des œstrogènes. Ils ont pour cela utilisé une banque de  $2 \times 10^7$  peptides de 15 résidus disposés au hasard par analyse combinatoire, chacun étant présent à la surface d'un bactériophage sous la forme d'un complexe avec une protéine de structure. Les peptides qui se lient à une cible donnée (récepteur ou anticorps) peuvent être sélectionnés à partir de cette banque. La cible choisie dans ce cas fut un anticorps monoclonal à haute affinité pour l'œstradiol. En se fondant sur les séquences des peptides insérés dans les phages et interagissant avec cet anticorps, les auteurs ont synthétisé un peptide linéaire de 15 résidus (LPALDPTKRW-

FETK) et un dérivé cyclique de 23 résidus incluant en outre des acides aminés voisins de la protéine d'enveloppe ainsi que deux cystéines, ce qui assurait la structure cyclique. Les événements biochimiques et fonctionnels qu'induisent ces deux peptides dans la cellule font qu'ils peuvent être considérés comme des œstrogènes. De tels peptides à activité œstrogénique devraient être à l'origine d'une nouvelle approche thérapeutique développant des composés actifs, spécifiques de tissus donnés et plus faciles à conjuguer à des marqueurs, fluorescents ou non, ou à des médicaments, que ne le sont les stéroïdes. C'est aussi une nouvelle voie à explorer pour identifier des peptides reproduisant les activités d'autres stéroïdes hormonaux. ♦

## Peptides œstrogéniques : une nouvelle approche pharmacologique ?

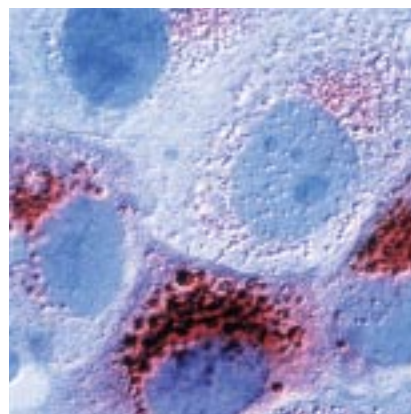
1. Venkatesh N, *et al.*  
*Peptides* 2002 ; 23 :  
573-80.

\*\*\*\*\*

> **Les rétinites pigmentaires (RP) sont à l'origine de la** majeure partie des cécités. Elles sont extrêmement nombreuses et répondent à tous les modes de transmission. Plus de 30 gènes impliqués ont déjà été répertoriés et les données concernant les rétinites peuvent être consultées sur le

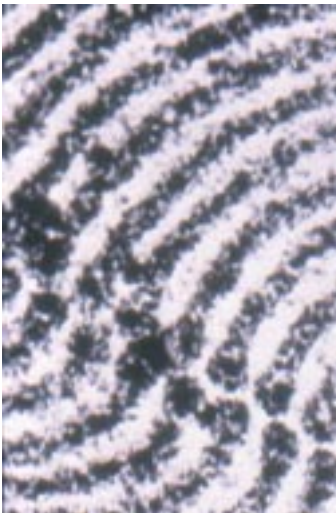
## Une enzyme en cause dans une rétinite : IMPGH1 dans RP10

site : <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>. Parmi les rétinites transmises de façon autosomique dominante (ad), les types RP9, 10 et 17 n'avaient pas encore trouvé leur gène. Deux équipes, l'une américaine et l'autre européenne, viennent récemment de trouver celui de la RP10. Cette rétinite à début précoce - 12 à 13 ans - et qui conduit à une perte progressive de la vision dans la partie centrale de la rétine (vision en tunnel), correspond à environ 10 % des cas de adRP. Son locus est situé en 7q31.1 [1] dans une région candidate très large (54 gènes dont 10 exprimés dans la rétine). L'équipe améri-



caine [2] a réalisé une comparaison de transcrits provenant de tissus rétiens soit de souris témoins, soit invalidées pour CRX, un facteur de transcription spécifique des photorécepteurs, qui contrôle de nombreux gènes responsables de RP. Parmi ceux qui étaient dix fois moins exprimés chez les souris *crx<sup>-/-</sup>*, et qui sont localisés dans une région chromosomique en synténie avec la région du locus humain RP10, on trouve le gène qui code pour l'inosine monophosphate déshydrogénase 1 (*IMPDH1*), localisé précédemment chez l'homme dans la région 7q31.1 [3]. Il est effectivement →→→

→→→ muté chez des sujets appartenant à des familles de patients RP10. Il s'agit dans quatre familles de la substitution d'un acide aspartique par une asparagine au codon 225. Cet acide aspartique, très conservé dans toutes les espèces animales étudiées, y compris chez les bactéries, doit être important pour la fonction de l'enzyme. Une autre substitution (Val268 Ile) fut retrouvée dans une autre famille, mais son rôle pathogène n'est pas encore démontré. L'équipe européenne est parvenue aux mêmes conclusions en recourant à une analyse comparative par *microarrays* des nombreux transcrits observés dans la rétine de souris témoins et de souris



dont le gène de la rhodopsine a été invalidé [4]. Les souris *Rho*<sup>-/-</sup> de la lignée 129Sv ont complètement perdu leurs photorécepteurs à l'âge de 4 mois et constituent donc un bon modèle animal pour identifier les gènes impliqués dans les dégénérescences rétiniennes. Par cette approche

1. McGuire RE, et al. *Hum Genet* 1995 ; 95 : 71-4.
2. Bowne SJ, et al. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 559-68.
3. Carr SF, et al. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 27286-90.
4. Kennan A, et al. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 547-58.

également, *IMPDH1*, une enzyme qui agit sur la biosynthèse de la guanine dans les photorécepteurs, fut sélectionnée [4]. Une mutation, substitution Arg224-Pro, fut trouvée dans la grande famille espagnole ayant initialement permis de situer le locus. Elle ségrège avec la maladie et

n'a jamais été retrouvée chez les témoins (250 chromosomes de sujets européens). Ces deux études confirment donc l'implication de *IMPDH1* dans la RP10. Il faudra à présent comprendre le rôle de cette enzyme et rechercher si l'isoenzyme *IMPDH2* (84 % d'homologie avec *IMPDH1*) intervient aussi dans la rétine. Enfin, comme il existe un certain nombre de molécules qui inhibent l'activité *IMPDH*, des recherches pharmacologiques devraient être entreprises dans l'espoir, hypothétique, d'un traitement médicamenteux des rétinites RP10. ♦

\*\*\*\*\*

> **Nous avons tous appris qu'une glomérulonéphrite** résulte de lésions inflammatoires induites par le

dépôt dans les glomérules, soit de complexes immuns circulants, soit d'anticorps dirigés contre un antigène glomérulaire. Les lymphocytes T, agents de la réaction immunitaire cellulaire, interviennent comme adjuvants, que ce soit par leur rôle *helper* dans la production d'anticorps

**Plus besoin d'anticorps pour créer une glomérulonéphrite d'origine immune**

par les lymphocytes B, ou par la libération de cytokines inflammatoires dans les capillaires glomérulaires qu'ils infiltrent ; les lymphocytes CD4<sup>+</sup>, qui reconnaissent l'antigène incriminé présent sur les cellules ou les éléments de la matrice extracellulaire, peuvent aussi s'y fixer, attisant le développement des lésions. Wu et al. [1] viennent de montrer que l'intervention des lymphocytes T est suffisante pour créer

des lésions de glomérulonéphrite et la protéinurie qui y est associée,

1. Wu J, et al. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 517-24.

sans qu'il soit nécessaire d'avoir des anticorps circulants. Les auteurs ont en effet démontré que des lignées de cellules T spécifiques du domaine globulaire (*noncollagenous domain*) situé à l'extrémité C-terminale de la chaîne  $\alpha 3$  du collagène IV ( $\alpha 3\text{col4-NC1}$ ), dérivées de rats immunisés contre cet antigène

et stimulées *in vitro*, induisaient une protéinurie massive 35 jours après leur transfert à des rats indemnes et de même souche. Des lésions de glomérulonéphrite ont été constatées, dont la sévérité

est variable, mais sans fixation d'immunoglobulines G (IgG) sur la membrane basale ni dépôt du composant C3 du complément. La principale différence entre ce modèle et le modèle classique induit par immunisation est la présence de lymphocytes T en abondance dans le tissu interstitiel rénal et les espaces de Bowman des glomérules, ce qui confirme que la cible de ces cellules était bien un antigène appartenant à la capsule de Bowman ou à un constituant voisin. ♦

\*\*\*\*\*



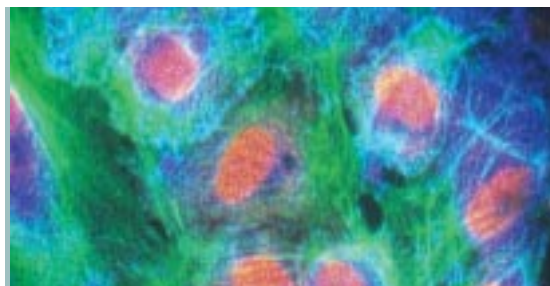
> En janvier 2002, paraissait dans le *New England Journal of Medicine* un article démontrant qu'au décours d'une transplantation cardiaque, le greffon implanté était rapidement colonisé par des cellules émanant du receveur [1]. La provenance des cellules était déterminée par la présence du chromosome Y en FISH (*fluorescence in situ hybridization*), puisque les donneurs étaient des femmes et les receveurs des hommes. Les cellules Y<sup>+</sup> étaient de deux types : certaines, bien différenciées, contribuaient dans une proportion non négligeable (7 à 10 %) à la formation des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des artéioles des vaisseaux coronaires, mais aussi des myocytes du muscle cardiaque lui-même. Elles étaient plus souvent en phase répliquative que les cellules du donneur *in situ*. L'originalité de cette étude était également due à la description d'une autre catégorie de cellules dans les cœurs transplantés, provenant du receveur, mais également détectée dans le cœur des donneurs. Les auteurs qualifiaient ces cellules de « souches » d'une plume très assurée, sur le seul argument de leur morphologie, et de leur expression des antigènes Sca-1, ou c-kit et MDR/Pgp1 (*multidrug resistance*). Ils allaient même jusqu'à suggérer l'existence d'une organisation

## Le cœur chimérique en question

1. Quaini F, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 5-15.
2. Spangrude G, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 349 : 1410-2.

hiérarchique associant cellules souches et précurseurs plus différenciés dans le cœur transplanté. L'absence de l'antigène CD45 excluait leur appartenance à un infiltrat inflammatoire, cause connue de chimérisme après transplantation. Or, tout hématologiste expérimenté aura sursauté à la lecture de ces conclusions, à double titre : l'antigène Sca-1 n'est, jusqu'à preuve du contraire, détecté que chez la souris, et aucun des deux autres antigènes Sca-1 et c-kit n'est spécifique de cellules primitives, et encore moins hématopoïétique. Cette discussion méthodologique vient heureusement d'être rendue publique ce mois-ci dans ce même *New England Journal of Medicine* [2], notamment par G. Spangrude, le premier à décrire Sca-1 et qui sait donc de quoi il parle. Dans leur réponse, les auteurs disent (mais ne montrent pas) avoir détecté dans divers tissus humains l'épitope reconnu par l'anticorps anti-Sca 1 utilisé dans l'étude initiale. On reste sceptique et inquiet de constater qu'une fois encore, on fait fi de la rigueur... au bénéfice du *scoop*. ♦

\*\*\*\*\*



Collection photographique de l'Inserm  
(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 676 : Vaisseaux de la rétine (photo J. Nguyen-Legros)

Page 677 : Cellules de rein d'embryon humain en culture (photo J. Mauchamp)

Page 678 : Cerveau humain en IRM, coupe sagittale (photo E. Cabanis)

Page 679 : Drépanocytose (photo Inserm U.124)

Page 680 : Vitrail (vue transversale d'ADN) (photo J.L. Martin et J.C. Lambry)

Page 681 : Thérapie génique dans les tissus oculaires (photo B. Mashhour)

Page 683 : Hormones et cancer (immunohistochimie de la cathepsine) (photo H. Rochefort)

Page 684 : Localisation d'un phénomène d'oxydoréduction dans la rétine à l'intérieur des disques des bâtonnets (photo J. Nguyen-Legros)

Page 685 : Cellules endothéliales en microscopie confocale (photo C. Pasquier)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

**Jean-Claude Ameisen** EMI U.492, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Robert Barouki** Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Pascal Borensztein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Philippe Ravaut** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.