



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 821 • La peau sur les os : les lipodystrophies généralisées
- 822 • L'amylose inflammatoire expérimentale est-elle transmissible ?
- 822 • Prokinéticine : de l'eau au moulin des « connexionnistes » ?
- 823 • Tout est dans la tête... de la myosine
- 823 • Chaud, froid et... tiède
- 824 • Rho-GAP et CREB vous assurent une taille mannequin
- 824 • DALIS : les bons agrégats protéiques des cellules dendritiques
- 825 • Gigantisme et récepteur des androgènes
- 825 • La synapse en mouvement
- 826 • Thérapeutique de la maladie d'Alzheimer : le retour de la pharmacologie ?
- 826 • Comment les vertébrés finirent par avoir les dents longues
- 827 • Prométhée n'avait pas de mutation de c-jun
- 827 • La surexpression de *iNOS* est-elle réellement pathogène pour le cœur ?
- 828 • Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) petite main du TGF- β
- 828 • Apoptose en famille : *p53* et ses cousines *p63* et *p73*
- 829 • Canalopathie anglaise
- 829 • Comment la survie vient aux virus

> En pathologie humaine, il existe de nombreuses formes

de lipodystrophies, et *médecine/sciences* a rapporté en son temps l'implication du gène de la lamine A/C dans la lipodystrophie partielle de type Dunningan (→). La lipodystrophie congénitale généralisée, de transmission récessive autosomique, comporte, outre la quasi-absence de tissu adipeux, une extrême résistance à l'insuline avec apparition précoce d'un diabète, une hypertriglycéridémie et une stéatose hépatique. Bien que cette maladie, encore appelée syndrome de Berardinelli-Seip ou BSCL (pour *Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy*), soit rare, on avait observé une hétérogénéité génétique et clinique, avec deux localisations : - l'une, en 11q13, est due à une mutation du gène *BSCL2*, codant pour la seipine, une protéine qui pourrait être transmembranaire, mais dont on ignore actuellement les fonctions ; elle correspond à la forme *BSCL2*, la plus rare, observée surtout au Liban et en Norvège où un effet fondateur a été observé [1] ; - l'autre, en 9q34, correspondant à la forme *BSCL1*, qui regroupe le plus grand nombre de malades à travers le monde [2]. Le gène *BSCL1* vient seulement d'être découvert [3]. Il code pour une enzyme, la 1-acylglycérol-3-phosphate O-acyltransférase-2 ou AGPAT2. Cette enzyme catalyse la conversion de l'acide

lysophosphatidique en acide phosphatidique, élément-clé de la biosynthèse du triacylglycérol et des glycérophospholipides. Des mutations, qui indiquent une

perte de fonction, ont été observées chez des malades appartenant à 11 familles de diverses origines ethniques. Une diminution de l'activité d'AGPAT2 pourrait avoir diverses conséquences : (1) une déplétion des triglycérides dans les adipocytes par inhibition de la synthèse du triacylglycérol ; (2) une augmentation de l'acide lysophosphatidique tissulaire qui peut affecter la fonction adipocytaire, puisqu'il s'agit d'un ligand pour des récepteurs couplés aux

petites protéines G qui pourraient intervenir dans la prolifération des pré-adipocytes et l'adipogenèse ; (3) une diminution de l'acide phosphatidique et des phosphoglycérols qui interviennent dans la signalisation intracellulaire et qui pourraient affecter aussi la fonction des adipocytes. Il s'agit donc d'un trouble concernant directement la formation et/ou la fonction des adipocytes. Dans *BSCL2*, qui s'accompagne d'un léger retard mental et d'une cardiomyopathie (signes qui ne sont pas observés dans *BSCL1*), le mécanisme semble indirect. Pour expliquer les conséquences de la perte de fonction de la seipine, protéine qui a une homologie partielle avec la protéine CG9904 de la drosophile, et 87 % d'identité avec le produit du gène murin *Gng3lg* (pour *gamma-3-linked gene*), il faut recourir à des hypothèses fort différentes. L'expression du gène *BSCL2*, faible dans les adipocytes et forte en revanche dans le cerveau, fait supposer un défaut primaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, on le sait désormais, les voies qui conduisent à la survenue de lipodystrophies sont nombreuses et variées. Elles mériteraient à présent d'être répertoriées. ♦

La peau sur les os : les lipodystrophies généralisées

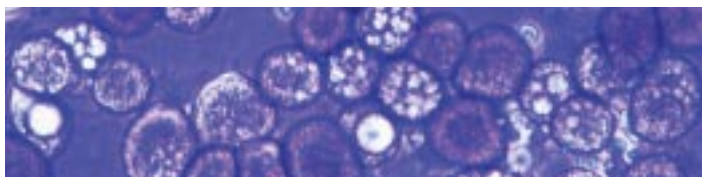
(→) m/s
2000, n°4,
p. 569

1. Magre J, et al. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 365-70.
2. Garg A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 3390-4.
3. Argawal AK, et al. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 21-3.

L'amylose inflammatoire expérimentale est-elle transmissible ?

> L'amylose inflammatoire ou amylose AA, est une complication classique des maladies inflammatoires chroniques. Dans cette variété, la protéine amyloïde dérive de la protéine SAA (*serum amyloid A*), une protéine de l'inflammation aiguë. L'amylose AA est une des variétés

d'amylose les mieux connues, notamment grâce à l'existence depuis de nombreuses années d'un modèle expérimental approprié. C'est dans ce modèle qu'a été définie, il y a plus de 30 ans, une substance énigmatique appelée *amyloid enhancing factor* (AEF). Sa définition est fonctionnelle : un extrait de rate de souris ayant développé une amylose secondaire à un processus inflammatoire a la propriété, lorsqu'il est injecté à un autre animal soumis



Prokinéticine : de l'eau au moulin des « connexionnistes » ?

> Chez les mammifères, les signaux responsables de l'élaboration du comportement cellulaire rythmique commencent à être décryptés (→). On connaît la vasopressine, qui orchestre les rythmes endocriniens, et le TGF- α , également produit de manière rythmique par le noyau supra-chiasmatisque de l'hypothalamus (NSC) et contribue à la synchronisation de l'activité locomotrice et du cycle veille/sommeil sur l'alternance jour/nuit. Voici maintenant la prokinéticine 2 (PK2), initialement identifiée comme un régulateur de la motricité gastro-intestinale, et qui présente toutes les caractéristiques d'un bon agent de liaison entre l'horloge et le comportement moteur [1]. L'action de la PK2 pourrait être complémentaire de celle du TGF- α dans la mesure où ses récepteurs sont abondamment exprimés dans toutes les structures cibles du NSC, excepté dans l'une d'entre elles qui, à l'inverse, est un site majeur d'expression des récepteurs EGF par lesquels transissent les effets du TGF- α . Dans le NSC, la PK2 présente des oscillations circadiennes synchronisées sur l'alternance jour/nuit, et des caractéristiques de sensibilité à la lumière cohérentes avec celles de l'entraînement photique des rythmes comportementaux. Son gène est soumis

(→) m/s
2002, n°8-9,
p. 883

au même protocole expérimental, d'augmenter la vitesse de formation de l'amylose chez le receveur.

La nature de cet AEF est débattue depuis longtemps, l'un des principaux candidats étant les fibrilles amyloïdes elles-mêmes, formées ici par la protéine AA (*amyloid protein A*). Lundmark *et al.* [1] viennent de confirmer que les fibrilles amyloïdes AA ont, dans un modèle d'amylose expérimentale, une activité de type AEF. De plus, ces fibrilles sont actives à de très faibles concentrations et peuvent conserver leur potentiel pendant plusieurs mois. Enfin, et cette observation est très troublante, cette variété d'AEF est active par voie orale [2]. Ce travail confirme qu'au moins une des substances qui se cachent derrière l'AEF sont les fibrilles amyloïdes elles-mêmes. Ce résultat est cohérent avec le concept généralement admis de l'agrégation des fibrilles amyloïdes à partir d'un noyau ou germe (*seeding*). Enfin, la « transmission » de l'amylose *per os*, dont la réalité a déjà été montrée dans l'amylose spontanée du vieillissement chez la souris, où la protéine en cause est l'apolipoprotéine AII [2], renforce les liens qui existent entre amyloses et maladies à prion. ♦

1. Lundmark K, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 6979-84.
2. Xing Y, *et al. Lab Invest* 2001 ; 81 : 493-9.

à une régulation transcriptionnelle caractéristique de celle des gènes contrôlés par l'horloge circadienne. Il est transcrit massivement pendant la période d'inactivité (phase diurne du cycle chez les rongeurs nocturnes). La PK2 inhibe le comportement locomoteur, ce dont témoignent des données *in vivo* chez le rat, mais pourrait également agir sur d'autres « cibles » physiologiques ou comportementales (cycle veille/sommeil, comportement alimentaire, sécrétions hormonales...). La présence de récepteurs de la PK2 au sein du NSC lui-même pourrait également rendre compte d'un rôle local, pour cette protéine, dans la synchronisation du *pacemaker* central. Cette découverte s'inscrit dans un débat opposant un modèle « connexionniste » dans lequel le signal circadien transiterait par voie synaptique, à un modèle humoral dans lequel le message serait essentiellement diffus. En fait, les deux types de modèles pourraient « cohabiter » dans le NSC et il est possible que la nature du signal dépende du type d'activité rythmique considéré. S'agissant du comportement moteur, des expériences de transplantation chez le hamster rendu arythmique par lésion des NSC ont démontré que la ré-induction de la rythmicité ne nécessitait pas de restauration synaptique [2]. La localisation cellulaire et les modes d'action centraux de la PK2 sont donc désormais d'actualité. ♦

1. Cheng MY, *et al. Nature* 2002 ; 417 : 405-10.
2. Sollars PJ, Pickard GE. *Chronobiol Int* 1998 ; 15 : 513-33.



> La myosine est le moteur moléculaire de la contraction.

L'énergie nécessaire provient des caractéristiques physiques de la tête de la myosine qui est capable de « convertir » l'énergie de l'ATP en force élémentaire quand elle s'accroche au filament fin d'actine. Et il existe une corrélation linéaire positive entre l'activité ATPasique de la myosine d'un muscle et ses performances contractiles. De nombreuses isoformes de myosine existent, possédant des activités ATPasiques différentes qui conditionnent ainsi largement les performances contractiles des cellules et des muscles qu'elles composent : les fibres musculaires à contraction rapide contiennent des isoformes de myosine à activité ATPasique élevée et c'est l'inverse pour les fibres à contraction lente. Cela permet à chaque type de muscle

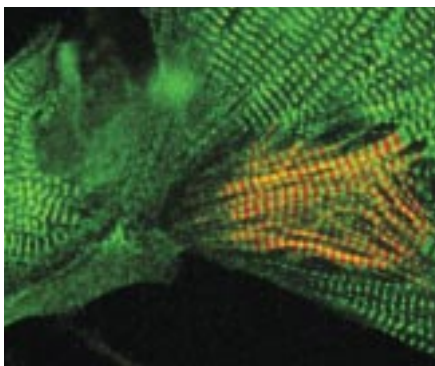
1. Swank DM, et al. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 312-6.
2. Rayment I, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3864-8.

d'être parfaitement adapté à ses besoins fonctionnels. Bien que la structure de la tête de la myosine commence à être bien connue, la ou les régions de la molécule responsable(s) de caractéristiques fonctionnelles aussi différentes restaient ignorées. Pour tenter d'élucider cette question, Swank et al. [1] tirent avantage du fait que les multiples isoformes de chaînes lourdes de la myosine de la drosophile résultent de l'épissage alternatif du transcrite d'un seul gène. Une petite région de la tête de la molécule appelée « convertisseur » - parce qu'elle propage et amplifie de petites modifications de conformation du site de fixation de l'ATP à la région responsable du développe-

ment de la force - située près de la zone de liaison des chaînes légères - diffère beaucoup entre les isoformes IFI (*indirect flight muscle isoform*) exprimée dans un muscle de l'aile et EMB (*embryonic muscle isoform*) exprimée chez la larve. La construction de transgènes chimères, dans les-

quels les régions « convertisseur » des deux types de myosine sont interverties, a permis l'obtention de quatre isoformes : IFI, EMB, IFI-EC (EC, *embryonic muscle converter*) et EMB-IC (IC, *indirect flight muscle*

converter). Ces isoformes ont été exprimées chez un mutant de drosophile qui n'exprime pas de myosine dans son muscle indirect de vol (IFM). Grâce à un ensemble de tests physiologiques sophistiqués allant de la mesure de la fréquence de battement des ailes jusqu'aux tests de motilité de la myosine *in vitro*, en passant par la mesure de la puissance et du travail fournis par le muscle IFM, les auteurs démontrent que l'essentiel des caractéristiques mécaniques du muscle est dû à cette petite région d'une quarantaine d'acides aminés. Ce superbe travail, au-delà de son importance dans le domaine de la physiologie musculaire, a des implications pour la physiopathologie des cardiomyopathies familiales, caractérisées par des mutations dont certaines concernent précisément le domaine convertisseur [2]. ♦



sensibilisation, la réponse augmentant avec le nombre de stimulations. De manière intéressante, les

Chaud, froid et ... tiède

1. Peier AM, et al. *Science* 2002 ; 296 : 2046-9.

> On connaissait l'existence de récepteurs

canaux sensibles à la température, regroupés dans la famille des canaux TRP (*transient receptor potential*), présents sur les neurones sensoriels. Grâce à un criblage par homologie, le groupe de Patapoutian vient de mettre en évidence un nouveau récepteur, TRPV3, qui a la double particularité d'être exprimé spécifiquement dans

les kératinocytes et d'être activé par une chaleur modérée, en l'occurrence à partir de 33°C [1]. Comme ses homologues TRPV1 et TRPV2, TRPV3 est un canal cationique non sélectif dont la discrimination est faible et dont la perméabilité pour les cations divalents est supérieure à celle pour le Na⁺, le K⁺ et le césium. Des stimulations répétées par la chaleur entraînent également un phénomène de

auteurs ont remarqué une co-localisation des cellules exprimant TRPV3 et des terminaisons cutanées des neurones sensoriels. Bien que des synapses entre les kératinocytes et les terminaisons sensorielles n'aient jamais été observées, les auteurs émettent l'hypothèse, entre autres, selon laquelle le stimulus thermique perçu par les kératinocytes *via* TRPV3, est transmis aux neurones. En effet, des études ultrastructurales ont mis en évidence des zones d'appositions des membranes entre ces deux types cellulaires. De plus, alors que les neurones dissociés de la racine postérieure de la moelle épinière peuvent être directement activés par des températures physiologiquement extrêmes, il n'a jamais pu être mis en évidence de récepteurs à la chaleur modérée dans des expériences où les connexions peau-nerfs n'étaient pas intactes. ♦

> **Ce qui est vrai pour la souris l'est-il pour l'éléphant ?** En principe oui, ce qui détermine la taille des organismes n'est pas la taille des cellules qui les composent, mais leur nombre. Ainsi, un globule rouge de drosophile a-t-il la même taille qu'un globule rouge humain. De même, un neurone de souris, ou du moins son corps cellulaire, est-il d'une taille très voisine de celle d'un neurone humain, et probablement de baleine ou d'éléphant. C'est pourquoi l'équipe de Jeffrey Settleman [1] s'est émue de l'origine des souris de petite taille (*mini-mice*) obtenues par l'inactivation du gène codant pour la protéine Rho-GAP. Les cellules de cette souris, en particulier certains neurones du cerveau, les fibroblastes de la peau, les cellules du poumon et les thymocytes, ont une taille inférieure de 30 % à la taille de leurs homologues issus des souris normales. Le rétablissement de la fonction de Rho-GAP rétablit la taille normale des cellules. Rho-GAP est une protéine de 190 kDa qui inactive la protéine Rho en favorisant la transition Rho-GTP active à Rho-GDP inactive. Les auteurs ont fait un rapprochement avec le phénotype de la souris *CREB*^{-/-}. De fait, une diminution de la phosphorylation du facteur de transcription CREB est corrélée à l'inactivation du gène codant pour Rho-GAP. Le mécanisme en est complexe, les auteurs le décryptent à partir de ce que l'on connaît de la transduction du signal

par l'activation des récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 (*insulin growth factor-1*). Rho-GAP inhibe Rho, dont le rôle est ici d'activer la kinase de Rho, ROK. Celle-ci phosphoryle à son tour IRS1 (*insulin reactive substrate*) sur la sérine 612. En l'absence de Rho-GAP, ROK est très active ainsi que IRS1, dont la phosphorylation sur Ser612 inhibe la phosphorylation des résidus tyrosine par la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline ou de l'IGF1. Ici encore, l'inhibition de ROK rétablit la transduction du signal et, en conséquence, la taille de la cellule. Enfin IRS1 contrôle les voies Akt, p38MAPK et JNK et, par ce biais, la phosphorylation de CREB. Mais comment cette cascade complexe restreint-elle l'effet de Rho-GAP aux seuls effets de CREB sur la taille de la cellule sans affecter ses effets sur la différenciation cellulaire ? Le mystère reste de taille. ♦

Rho-GAP et CREB vous assurent une taille mannequin

1. Sordella R, et al. *Dev Cell* 2002 ; 2 : 553-65.



> **Le rôle majeur des cellules dendritiques** dans le système immunitaire n'a commencé à être dévoilé que récemment. Ces cellules résident dans les tissus périphériques, notamment la peau, où elles prennent le nom de cellules de Langerhans. Elles internalisent les antigènes en périphérie, les digèrent, puis migrent dans les organes lymphoïdes où elles les présentent aux lymphocytes T, déclenchant ainsi la réponse immune primaire. Pour exercer ce rôle, les cellules dendritiques doivent suivre un processus de maturation, déclenché par des produits microbiens et des cytokines (signaux de danger). Cette maturation, nécessaire à leur migration vers les organes lymphoïdes, change leur forme et leur fonction, et seules les cellules dendritiques matures peuvent présenter les antigènes aux cellules T naïves. Dans une nouvelle étude parue dans *Nature*, l'équipe de P. Pierre (Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, France) met en évidence, dans les cellules dendritiques matures, des structures appelées DALIS (*dendritic cell aggresome-like induced structures*) [1]. Ce sont des structures cytosoliques dans lesquelles s'accumu-

DALIS : les bons agrégats protéiques des cellules dendritiques

lent les protéines néo-synthétisées ubiquitinylées, probablement anormales. Les auteurs ont découvert cette nouvelle structure en étudiant l'ubiquitinylation des protéines dans les cellules dendritiques, une modification des protéines, essentielle pour leur dégradation, et donc pour la présentation des antigènes. Contrairement aux agrégats protéiques observés dans certaines maladies, les DALIS ne sont présents que de façon transitoire. Selon les auteurs, les DALIS, en protégeant les protéines anormales de la dégradation, offrent aux cellules dendritiques un système leur permettant de contrôler le chargement des molécules du CMH-I (complexe majeur d'histocompatibilité) et la présentation des peptides du soi. Ces structures retiennent peut-être aussi les protéines ubiquitinylées, laissant aux cellules dendritiques le temps de parvenir aux organes lymphoïdes, ou diminuent le risque de développement d'un processus auto-immun. ♦

1. Lelouard H, et al. *Nature* 2002 ; 417 : 177-82.



1. Imaizumi K, et al. *Am J Med Genet* 2002 ; 107 : 58-60.
2. Kurotaki N, et al. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 365-6.
3. Jaju RJ et al. *Blood* 2001 ; 98 : 1264-7.
4. Poujol RJ N, Sultan C. *Med Sci* 2000 ; 16 : 793-802.

Gigantisme et récepteur des androgènes

niques ont tendance à s'estomper et la taille peut être presque normale à l'âge adulte. Des formes familiales ont été décrites, avec transmission autosomique dominante, mais de nombreux cas sont sporadiques. En étudiant le cas d'une enfant de 15 mois atteinte de syndrome de Sotos typique et porteuse d'une translocation (5;8) [1], des chercheurs japonais ont enfin pu identifier le gène lésé dans le point de cassure en 5q35 [2]. Il s'agit du gène *NSDI*, identifié initialement dans une leucémie myéloïde aiguë avec translocation cryptique (5;11) (q35;p15.5) [3]. *NSDI* code pour un co-régulateur associé au récepteur des androgènes,

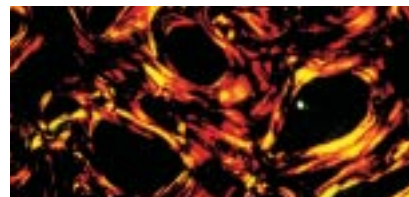
> **Le syndrome de Sotos, appelé parfois gigantisme cérébral, se caractérise par un excès de croissance qui débute *in utero* (taille à la naissance entre 90 et 97^e percentiles). Il s'accompagne d'une avance de la maturation osseuse, d'une discrète dysmorphie cranio-faciale (le crâne est volumineux avec un certain prognathisme), et d'un retard mental modéré. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, les signes cli-**

ARA267, et contenant une séquence de localisation nucléaire, un domaine SET et 4 régions d'homéodomaine. Son action sur la transactivation du récepteur des androgènes [4] est renforcée en présence d'autres co-régulateurs comme ARA24, ou PCAF (*p300/CBP-associated factor*). L'implication de *NSDI* a ensuite été confirmée par l'étude de 42 cas sporadiques avec caryotype normal qui a permis d'identifier 20 délétions (d'environ 2,2 Mb, emportant la totalité du gène) et 4 mutations ponctuelles. L'anomalie résulte donc très probablement d'une haplo-insuffisance de ce gène qui est exprimé dans le cerveau fœtal et adulte, les muscles squelettiques, le rein, la rate et le thymus. Le gigantisme qui caractérise le syndrome de Sotos suggère que *NSDI* est un co-répresseur (et non pas un activateur) de gènes intervenant dans la croissance. S'il est possible que certains syndromes de Sotos aient une autre cause moléculaire (23% des cas dans l'étude japonaise avaient un gène *NSDI* intact), la recherche de cette microdélétion, qui doit être retrouvée dans la plupart des cas, facilitera désormais son diagnostic. Comme dans d'autres maladies avec gigantisme, le risque d'apparition de certaines tumeurs malignes (neuroblastome, cancer gastrique, tératome sacro-coccygien) est augmenté, ce qui accroît encore l'intérêt de l'étude du mécanisme d'action de *NSDI*. ♦

La synapse en mouvement

> **La réponse d'un neurone à un neurotransmetteur** dépend en grande partie de la densité de récepteurs post-synaptiques, c'est-à-dire de leur quantité totale et de leur répartition à la surface de la membrane plasmique post-synaptique. C'est pourquoi tout processus contrôlant la quantité de récepteurs, ou leur répartition, joue un rôle crucial dans l'intensité de la réponse obtenue pour une même quantité de neurotransmetteurs libérés par la terminaison pré-synaptique. Ces dernières années, il est apparu que l'exocytose et l'endocytose des récepteurs, notamment celui du glutamate, peuvent intervenir très rapidement pour moduler la quantité de récepteurs exprimés à la membrane plasmique. Ainsi, l'exocytose des récepteurs glutamatergiques de type AMPA, qui dépolarisent le neurone post-synaptique sous l'effet du glutamate (→), est contrôlée par le glutamate lui-même. Deux chercheurs du Cnrs de Bordeaux (France), publient dans *Nature* l'analyse par vidéo-microscopie de la mobilité du récepteur AMPA dans la membrane plas-

1. Borgdorff AJ, Choquet D. *Nature* 2002 ; 417 : 649-53.



mique de neurones en culture [1]. Le récepteur AMPA, suivi grâce à la fixation de billes recouvertes d'un anticorps spécifique, peut être dans un état soit stationnaire, soit de diffusion rapide. La maturation des neurones s'accompagne d'une augmentation de l'immobilisation des récepteurs, qui s'arrêtent le plus souvent face à des zones de libération de neurotransmetteurs. Le blocage de la propagation des potentiels d'action stimule la diffusion des récepteurs tandis qu'une élévation de la concentration du calcium intracellulaire favorise au contraire leur immobilisation. Le calcium intracellulaire est connu pour jouer un rôle central dans les phénomènes de plasticité neuronale ; s'il contrôle la mobilité des récepteurs, c'est tout un champ qui s'ouvre dans l'étude de la dynamique des synapses. On croyait en effet que seules les vésicules synaptiques bougeaient... et l'on voit de plus en plus de mouvements sur l'autre rive de la synapse. ♦

(→) m/s
2002, n°2,
p. 156

Thérapeutique de la maladie d'Alzheimer : le retour de la pharmacologie ?

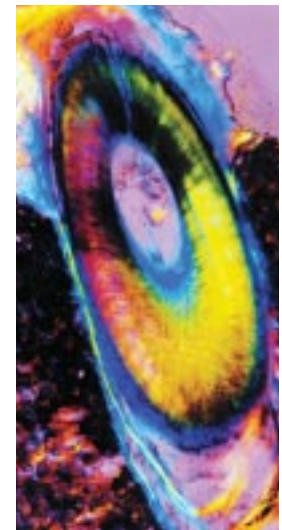
humain de ce peptide (APP) [1]. Mais ils ont malheureusement été battus en brèche par les résultats des essais cliniques, récemment arrêtés car une proportion non négligeable des patients avait développé une encéphalite [2]. Une autre voie thérapeutique, proposée dès 1984 par Pepys *et al.* [3] serait de diminuer le fardeau amyloïde en utilisant des agents pharmacologiques de faible poids moléculaire se fixant sur la protéine amyloïde sérique (SAP). SAP est en effet un constituant universel des dépôts amyloïdes, dans la maladie d'Alzheimer comme dans les amyloïdoses périphériques, et sa fixation aux dépôts empêche leur dégradation.

1. Schenk D, *et al.* *Nature* 1999 ; 400 : 173-7.
2. *SCRIP World Pharm News* 2002 ; 2276 : 23.
3. Hind C, *et al.* *Lancet* 1984 ; ii : 376-8.
4. Pepys MB, *et al.* *Nature* 2002 ; 417 : 254-9.

Les mêmes auteurs viennent de décrire les actions d'une série de dimères dérivés de la proline qui induisent la dissociation de SAP des dépôts amyloïdes *in vitro* et *in vivo*, rendant ceux-ci accessibles à la dégradation [4]. SAP existe normalement sous forme de pentamères et le produit le plus actif, le RO 63-8695 (R-

> **De sérieux espoirs de traitement** de la maladie d'Alzheimer avaient été suscités par les succès de l'approche « vaccinale » contre le peptide β -amyloïde chez la souris surexprimant le précurseur

1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidine-1-yl]-6-oxo-hexanoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid : CPHPC) induit la formation d'un complexe stable entre deux pentamères. Sous cette forme, la liaison de SAP aux dépôts amyloïdes est considérablement réduite, ce qui permet la clairance du complexe décimère SAP/CPHPC par le foie. Cela a été montré dans des modèles murins d'amyloïdose périphérique, mais également en clinique humaine, par scintigraphie du corps entier après administration de SAP radio-marquée chez 19 patients atteints d'amyloïdoses systémiques et traités pendant plus de 9 mois avec le CPHPC. Le CPHPC n'a pas besoin de passer la barrière hémato-méningée puisqu'il agit directement sur la SAP circulante, ce qui fait tout l'intérêt de cette approche dans la maladie d'Alzheimer. Si des données complémentaires confirment les propriétés du CPHPC dans les modèles animaux d'amyloïdoses locales comme la maladie d'Alzheimer (mais aussi le diabète de type II), son indication thérapeutique pourrait donc révolutionner le traitement de ces maladies. ♦



> **L'apparition de la mandibule** au cours de l'évolution des vertébrés a été déterminante : elle leur a permis de devenir d'efficaces prédateurs.

Comment les vertébrés finirent par avoir les dents longues

Mais comment est-on passé des agnathes sans mandibule aux gnathostomes avec mandibule ? Il n'existait jusqu'à présent

aucune explication claire. On savait seulement que chez les vertébrés pourvus de mandibule, celle-ci se développait à partir de l'arc mandibulaire, dans lequel aucun gène *Hox* n'est exprimé. On savait aussi que l'expression ectopique de ces gènes *Hox* entraînait une inhibition du développement de la mandibule. Chez les embryons gnathostomes, les cellules de la crête neurale migrent vers les arcs pharyngés, où elles expriment des profils d'expression des gènes *Hox* qui reflètent leur origine, sauf pour celles qui migrent dans l'arc mandibulaire. Un zoologiste de Reading (UK), M.J. Cohen, en étudiant la lamproie, vient de proposer un mécanisme évolutif qui fournirait un début d'explication [1]. Chez cet étrange

1. Cohn MJ. *Nature* 2002 ; 416 : 386-7.

poisson dépourvu de mandibule, le squelette branchial se développe à partir des cellules de la crête neurale, mais le premier arc, au lieu de former un cartilage de Meckel (pièce cartilagineuse formant la mâchoire inférieure ou mandibule primaire), ne donne qu'un velum, organe musculaire contenant une petite formation cartilagineuse isolée. Dans cet arc mandibulaire, on trouve des transcrits de *Hox 6* qui persistent chez l'embryon plus âgé où on les retrouve dans les lèvres supérieure et inférieure. En étudiant la co-linéarité de l'expression spatiale des gènes *Hox*, on peut constater que celle-ci n'est pas respectée chez la lamproie, ainsi que chez les céphalocordés proches de la lamproie, comme l'amphioxus par exemple. En effet, l'expression du gène *Hox 6* se situe antérieurement par rapport à celle des gènes *Hox 2, 3, et 4*. Il semble s'agir d'un phénomène propre aux chordés non gnathostomes. Il est donc possible qu'au cours de l'évolution, la formation du cartilage mandibulaire ventral soit survenue après la disparition de l'expression de *Hox* dans le premier arc pharyngien. Ainsi, par modification de l'expression des gènes *Hox*, l'apparition des gnathostomes dotés d'une mâchoire inférieure se serait produite lors de leur séparation d'avec les agnathes. ♦



Prométhée n'avait pas de mutation de *c-jun*

> **L'hépatocyte est une** cellule quiescente dans le foie adulte. Paradoxalement, en cas d'agression hépatique, ces cellules parenchymateuses

différenciées sont capables, dans un élan solidaire peu commun, de proliférer jusqu'à la reconstitution d'une masse hépatique normale. Les mécanismes impliqués dans cette régénération du foie sont loin d'être totalement élucidés. Ainsi, plus de 70 gènes sont activés rapidement en réponse à une hépatectomie partielle, parmi lesquels des facteurs de croissance comme l'HGF (*hepatocyte growth factor*) ou l'interleukine-6. L'expression des protéines *c-jun* et *c-fos* est aussi fortement induite au cours de la régénération, sans que l'on ait pu jusqu'à présent affirmer qu'elle soit un élément-clé de ce processus car l'inactivation du gène *c-jun* est létale en milieu de gestation. Récemment, l'obtention d'un mutant conditionnel éteignant *c-jun* spécifiquement dans le foie grâce au système *Cre/lox*, a permis de démontrer l'implication de *c-jun* au cours de la régénération hépatique [1]. Les hépatocytes des animaux mutants présentent

un défaut de prolifération non seulement au cours de la période post-natale, ce qui ne présage en rien de leur fonction hépatique, mais également après induction d'un stimulus de régénération. Le foie des animaux mutants survivant à une hépatectomie partielle présente de larges foyers de nécrose, des zones éparses évocatrices d'un phénomène apoptotique et une stéatose microvésiculaire. Pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels *c-jun* interfère avec la prolifération, l'activité des différentes kinases du cycle cellulaire a été analysée dans le foie d'animaux mutants en période de régénération. L'activité kinase dépendant de la cycline D1 est retardée, et

1. Behrens A, et al. *EMBO J* 2002 ; 21 : 1782-90.

celles qui sont associées aux cyclines E et B1 sont drastiquement diminuées. L'étude du profil d'expression des inhibiteurs des

complexes cyclines-Cdk, p21 et p27, permet de suggérer que c'est le maintien de l'expression de p21 qui serait responsable du défaut de transition G1-S des hépatocytes dépourvus de *c-jun*. Ainsi peut-on *a posteriori* conclure que, dans le génome de Prométhée, aucune mutation du gène *c-jun* ne devait entraver la fonction de ce facteur, à la grande satisfaction de l'aigle dévoreur... ♦



La surexpression de *iNOS* est-elle réellement pathogène pour le cœur ?

> **Une augmentation de** l'expression de l'isoforme inductible de la NO (monoxyde d'azote) synthase (*iNOS*), composante de la réponse immunitaire, est observée dans les myocytes cardiaques dans de nom-

breux contextes pathologiques comme le choc septique, les myocardites, l'ischémie ou les cardiomyopathies dilatées. En l'absence de preuve d'une contribution directe d'une telle surexpression à ce dysfonctionnement cardiaque, on lui prêtait plutôt un rôle adjuvant. Deux articles viennent apporter des réponses apparemment contradictoires à cette question. Dans l'article de Hager et al., le gène *iNOS* est placé sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde α de la myosine et est donc surexprimé de façon spécifique dans le cœur. Malgré des critères qui témoignent d'une forte surexpression du transgène, aucune anomalie cardiaque n'est observée. Dans l'étude de Mungrue et al., la surexpression de *iNOS* est non seulement spécifique du muscle cardiaque mais également inductible, dépendante de la présence ou non de doxycycline (DOX) : en l'absence d'antibiotique, *iNOS* est surexprimée et l'administration de DOX permet d'éteindre cette surexpression. Pour obtenir un nombre suffisant de

souriceaux, les auteurs sont obligés de traiter les mères par la DOX. L'arrêt du traitement chez les jeunes souris induit une cardiomyopathie dilatée typique et une importante mortalité principalement due à des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, une insuffisance cardiaque congestive étant néanmoins parfois observée. Enfin, le traitement par la DOX prévient tous ces problèmes. C'est bien sûr ce second travail qui doit emporter la conviction sur le rôle délétère d'une production excessive de NO pour le myocarde, sous réserve qu'une production similaire de NO soit observée en pathologie humaine. Il est vraisemblable que dans leur travail, Hager et al. aient sélectionné sans le savoir les lignées n'exprimant pas une concentration pathogène de *iNOS*, phénomène prévenu dans l'étude de Mungrue par le traitement des mères gestantes par la DOX. De nouvelles études en perspective pour comprendre le rôle délétère d'une surexpression d'*iNOS* pendant la gestation ! ♦

1. Heger J, et al. *Circ Res* 2002 ; 90 : 93-9.

2. Mungrue IN, et al. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 735-43.

> **Le TGF- β est la cytokine prépondérante dans le développement de la fibrose rénale**, qu'il s'agisse de la sclérose glomérulaire ou de la fibrose tubulo-interstitielle. Il stimule la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire (collagènes I et III, fibronectine, laminine) et inhibe leur dégradation en diminuant l'activité des métalloprotéases matricielles. Il semble donc logique de considérer le TGF- β comme une bonne cible thérapeutique de la fibrose. Cependant, cette molécule n'a pas que des effets nocifs et agit aussi comme inhibiteur de l'inflammation, de l'angiogenèse et du processus tumoral. Il apparaît donc préférable de rechercher une cible en aval plus spécifique du processus fibrosant. Yokui *et al.* [1] pensent l'avoir trouvée avec le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF). Il s'agit d'une molécule appartenant à la familles des facteurs de croissance riches en cystéine dont l'expression dans les fibroblastes est fortement stimulée par le TGF- β seul, à l'exclusion des autres facteurs de croissance, EGF (*epidermal growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*) et bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Dans un modèle de fibrose rénale chez le rat, l'expression

de l'ARNm du CTGF augmente après celle du TGF- β mais avant celle de la fibronectine, suggérant que la synthèse de ces trois protéines s'effectue également dans cet ordre. L'ARNm du CTGF a été détecté essentiellement dans les zones de fibrose, les cellules tubulaires et les cellules épithéliales pariétales glomérulaires. Les cellules interstitielles qui expriment l'ARNm du CTGF expriment aussi celui de l' α -actine, ce qui les identifie comme myofibroblastes. Le blocage par un oligonucléotide antisens de la synthèse du CTGF dans des fibroblastes rénaux entraîne une diminution de la synthèse du collagène de type I et de la fibronectine en réponse au TGF- β . En outre, l'activation par le TGF- β du promoteur du gène de la fibronectine est très diminuée. Le CTGF serait donc un effecteur essentiel des effets profibrosants du TGF- β , ce qui devrait encourager la recherche de molécules bloquant sa synthèse ou ses effets. ♦

1. Yokui H, *et al.* *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 282 : F933-42.

Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) petite main du TGF- β



> **Si on connaît bien la fonction de p53** dans la protection contre le développement de tumeurs, celle des deux autres membres de la famille, p63 et p73, est encore obscure. Leur rôle respectif dans la réponse apoptotique consécutive à des dommages à l'ADN induits soit par la doxorubicine dans des fibroblastes embryonnaires, soit par irradiation γ lors du développement du système nerveux central, vient d'être exploré par Flores *et al.* [1] chez des souris dont les gènes *p53*, *p63* et/ou *p73* ont été invalidés. La doxorubicine et l'irradiation γ n'induisent plus d'apoptose quand p63 et p73 sont toutes deux absentes, ou quand, bien sûr, p53 seule n'est plus présente. En revanche, l'absence soit de p63 seule, soit de p73 n'entraîne qu'une inhibition partielle de l'apoptose. Cette inhibition de l'apoptose n'est pas due à un effet sur l'expression de l'une ou l'autre de ces protéines : en effet, p53 ou p63 sont normalement exprimées et induites chez les animaux dont les autres gènes ont été

Apoptose en famille : p53 et ses cousines p63 et p73

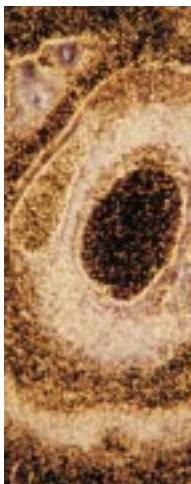
invalidés. En revanche, l'absence de p63 et de p73 bloque l'expression de plusieurs protéines pro-apoptotiques, dont Bax, alors que p21 et Mdm2 sont, elles, toujours normalement induites [1]. Les dommages à l'ADN entraînent une augmentation de la fixation de p63 et de p53 sur les promoteurs de Mdm2, de p21, de Bax, de Noxa (un composant de la voie mitochondriale à domaines BH3) et PERP. En l'absence de p63 et de p73, p53 ne se fixe plus sur les promoteurs de Bax, de Noxa et de PERP tandis que sa liaison sur les promoteurs de Mdm2 et de p21 est préservée. Il y aurait donc deux classes de gènes cibles de p53 : certains, comme *mdm2* et *p21* seraient contrôlés par p53 même en l'absence de p63 et de p73 et d'autres, comme *Bax*, *Noxa* et *PERP*, dont le contrôle par p53 nécessiterait la présence de p63 et de p73. Il y a donc bien complicité entre les trois compères p53, p63 et p73 dans la réponse de la cellule aux dommages subis par l'ADN. ♦

invalidés. En revanche, l'absence de p63 et de p73 bloque l'expression de plusieurs protéines pro-apoptotiques, dont Bax, alors que p21 et Mdm2 sont, elles, toujours normalement induites [1]. Les dommages à l'ADN entraînent une augmentation de la fixation de p63 et de p53 sur les promoteurs de Mdm2, de p21, de Bax, de Noxa (un composant de la voie mitochondriale à domaines BH3) et PERP. En l'absence de p63 et de p73, p53 ne se fixe plus sur les promoteurs de Bax, de Noxa et de PERP tandis que sa liaison sur les promoteurs de Mdm2 et de p21 est préservée. Il y aurait donc deux classes de gènes cibles de p53 : certains, comme *mdm2* et *p21* seraient contrôlés par p53 même en l'absence de p63 et de p73 et d'autres, comme *Bax*, *Noxa* et *PERP*, dont le contrôle par p53 nécessiterait la présence de p63 et de p73. Il y a donc bien complicité entre les trois compères p53, p63 et p73 dans la réponse de la cellule aux dommages subis par l'ADN. ♦

1. Flores ER, *et al.* *Nature* 2002 ; 416 : 560-4.



> **Le Lancet rapporte qu'une absorption excessive de thé à la bergamote peut être nocive [1].** C'est ainsi qu'un patient britannique qui consommait 4 litres par jour de thé *Earl Grey* s'est plaint de crampes musculaires et de fascicula-



Comment la survie vient aux virus

tions dont l'intensité et la durée étaient très corrélées à la quantité de breuvage absorbée. Ce thé est célèbre pour son goût de bergamote. Or, l'essence de cette

> **L'apoptose est la première réponse de la cellule à une infection virale.** La cellule infectée se « suicide » pour entraîner dans sa perte le virus infectant. Mais, au cours de l'évolution, ces virus ont trouvé la parade en faisant synthétiser, par la cellule qu'ils infectent, des molécules anti-apoptotiques. Les virus herpès sont ainsi devenus des mines d'or pour les chercheurs en protéines anti-apoptotiques. Le groupe de Chris Boshoff vient ainsi de caractériser une nouvelle molécule codée par le virus associé au sarcome de Kaposi [1]. Il s'agit de K7 ou vIAP, orthologue de la

Canalopathie anglaise

1. Finsterer J. *Lancet* 2002 ; 359 : 1484.

un inhibiteur du canal potassique de l'axolemente, et l'hyperexcitabilité de la membrane axonale qui en résulte explique crampes et fasciculations. D'ailleurs tout est rentré dans l'ordre quand notre patient a changé de marque de thé, et s'est converti au thé *GoldTeefix* (Tekanne, Salzburg, Austria). Morale de l'histoire : n'abusez pas des bergamotes de Nancy !! ♦

petite orange (*Citrus aurantium ssp bergamia*) contient du bergaptène (5-méthoxy-psoralène), de la bergamotine (5-géranyloxy-psoralène) et du citroptène (5,7-diméthoxycoumarine). Comme chacun sait, le bergaptène est un agent phototoxique, induit par les UVA. Mais c'est aussi

forme $\delta\text{E}\alpha 3$ de la « survivine » humaine, déjà connue comme inhibitrice de l'apoptose. Les auteurs précisent le mécanisme d'action des deux molécules : K7 se lie à Bcl-2 dans la membrane des mitochondries par son domaine BH2 (*Bcl-2 homology domain type 2*). Elle se lie également à la forme active de la caspase 3 par son domaine BIR (*baculovirus IAP repeat*). K7, et probablement la survivine- $\delta\text{E}\alpha 3$, sont donc des adaptateurs qui permettent l'assemblage de Bcl-2 et de la caspase 3 activée, dont il résulte l'inhibition de cette dernière et un effet anti-apoptotique. C'est un nouveau mécanisme d'action de Bcl-2. ♦

1. Wang HW, et al. *EMBO J* 2002 ; 21 : 2602-15.

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

Page 822 : Batik (adipocytes) (photo Philippe Valet)

Page 823 : Réseaux (protéines du sarcomère)
(photo Lucier Carrier et Jeanne Flavigny)

Page 824 : L'horloge du temps (triple hélice d'ADN)
(photo Sheng Sun-Jian)

Page 825 : Loup-garou (texture lamellaire de l'os)
(photo Georges Boivin)

Page 826 : Lagon (coupe d'une dent de dauphin)
(photo Guy Daculsi)

Page 827 : Culture primaire d'hépatocytes sur collagène
(photo Bruno Clément)

Page 828 : Gorgone (détail structural d'un rein humain)
(photo Marco Celio)

Page 829 : Diapryse (mise en évidence d'un gène codant pour un canal ionique)
(photo Nicolette Farman)

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. **Pascale Borensztein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Olivier Bosler** Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, 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. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, 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. **Gilles Grateau** Service de médecine interne, Hôtel Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, 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 Clercy-sur-Brenon, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, 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 Ravaud** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **François Renault** Inserm U.144, Collège de France, 11 place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.