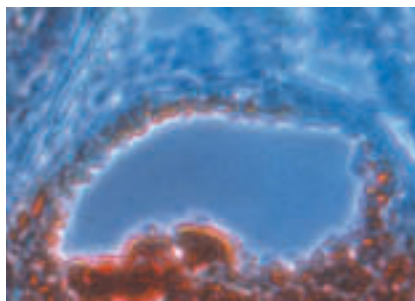




## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 1039 • La chondromoduline-1, gardienne de la souplesse des valves cardiaques
- 1040 • Rôle du PPAR $\gamma$  dans l'extension locale et métastatique du cancer de la prostate
- 1040 • Comment forcer la porte pour entrer dans une cellule
- 1041 • Cardiomyopathies et desmosome
- 1042 • Les insectes aussi luttent contre l'obésité
- 1042 • Les R-spondines et la voie Wnt
- 1043 • La vie en société des abeilles a-t-elle une base moléculaire ?
- 1044 • Le déficit en enzyme de conversion de type II (ACE2) aggrave l'hypertension en diminuant le catabolisme de l'angiotensine II (Ang II)
- 1045 • L'anxiété des souris traitée par le Prozac®
- 1046 • Le récepteur de la prorénine contrôle la microcirculation glomérulaire via la stimulation de la cyclo-oxygénase-2
- 1046 • Jusqu'à quand l'homme de Neandertal a-t-il vécu sur terre ?
- 1047 • Moisson exhaustive des mutations génétiques dans les cancers
- 1047 • Le paludisme cérébral : une physiopathologie complexe
- 1048 • Phylogénèse des abeilles
- 1049 • Lignes Maginot antivirales
- 1049 • Délétion dans une souche de *Mycobacterium tuberculosis* et variation du phénotype
- 1050 • Quand ADAM22 s'accouple à LGI1, l'excitation cérébrale augmente
- 1051 • Le Bocavirus, un virus émergent
- 1051 • Auto-immunité des affections virales et surinfections bactériennes
- 1052 • Nouveau mécanisme de sclérose glomérulaire : où il est encore question d'ACE2

► À côté de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle, les maladies des valves du cœur sont la troisième cause d'insuffisance cardiaque. Depuis l'éradication du rhumatisme articulaire aigu dans les pays occidentaux, les valvulopathies sont très souvent liées à la dégénérescence du tissu valvulaire. Ce processus, longtemps considéré comme l'outrage des ans, est depuis peu l'objet d'une intense activité de recherches visant à mieux en comprendre les mécanismes biologiques. L'étude de Yoshioka *et al.* [1] a porté sur le rôle du facteur anti-angiogénique chondromoduline-1 (Chm-1) dans la dégénérescence valvulaire. Cette glycoprotéine, présente dans les tissus avasculaires comme le cartilage, lorsqu'elle s'accumule dans les espaces interstitiels après avoir été clivée, inhibe la prolifération des cellules endothéliales qui participent à la formation de néo-capillaires. La Chm-1 est aussi fortement exprimée dans les valves cardiaques



humaines mais pas dans le myocarde. La souris invalidée pour le gène de Chm-1 présente en vieillissant un remaniement important de la valve aortique. Les sigmoïdes aortiques, épaissies par un excès de tissu présentant des zones de néoangiogenèse, n'expriment plus Chm-1, mais en revanche le facteur angiogénique VEGF-A est fortement exprimé. *In vitro*, Chm-1, sécrétée par les cellules mésenchymateuses isolées à partir de valve cardiaque de rats, inhibe la formation de capillaires par les cellules endothéliales

### La chondromoduline-1, gardienne de la souplesse des valves cardiaques

d'artère coronaire humaine cultivées sur matrigel ; les cellules meurent alors par apoptose. L'étude histologique de valves humaines rhumatismales, dégénératives ou endocarditiques, a révélé, là encore, une importante néoangiogenèse associée à une forte diminution de Chm-1, alors que le facteur angiogénique VEGF et les métalloprotéinases - qui interviennent dans le remaniement de la matrice extracellulaire - sont, eux, augmentés. Idiopathiques ou secondaires à une agression infectieuse ou immunitaire, les valvulopathies pourraient ainsi être dues à la perte du caractère avasculaire du tissu valvulaire normalement maintenu par la Chm-1. L'utilisation de cette glycoprotéine pour préserver la souplesse et la mobilité des valves cardiaques pourrait être un nouvel axe de recherche thérapeutique. ♦

**Stéphane Hatem**

Inserm U621

[stephane.hatem@chups.jussieu.fr](mailto:stephane.hatem@chups.jussieu.fr)

## Rôle du PPAR $\gamma$ dans l'extension locale et métastatique du cancer de la prostate

> **L'activation du récepteur nucléaire PPAR- $\gamma$  (peroxysome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )** inhibe la prolifération des cellules épithéliales de la prostate. Ce récepteur a comme ligand physiologique la prostaglandine PGJ2. Les thiazolidinediones, médicaments anti-diabétiques, sont également capables de l'activer. Cependant, les résultats obtenus en utilisant ces médicaments chez les patients atteints de cancer de la prostate sont contradictoires. Annicotte *et al.* [1] viennent d'avancer l'hypothèse selon laquelle il existerait, dans les cellules cancéreuses, un ou des facteurs prévenant l'activation de PPAR- $\gamma$  par ses ligands, le premier candidat étant l'histone désacétylase (HDAC), en raison du fait que la désacétylation des histones est associée à la réversibilité du phénotype cancéreux. D'où l'idée d'examiner les effets d'un traitement combinant la pioglitazone ou la rosiglitazone, deux activateurs de PPAR- $\gamma$ , avec l'acide valproïque, un inhibiteur de HDAC. Dans une première étape, des lignées de cellules épithéliales prostatiques cancéreuses, dépendant ou non d'une stimulation par les androgènes, ont été utilisées. La prolifération de ces cellules, mesurée par l'incorporation de BrdU ou la cytométrie de flux, était diminuée ou non selon la lignée étudiée sous l'effet de chacun des traitements utilisés séparément, alors qu'elle l'était constamment lorsque les deux traitements étaient appliqués simultanément. Il en était de même pour l'apoptose. Le mécanisme de ces effets fut analysé en mesurant l'expression de régulateurs du cycle cellulaire et le degré de phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb). L'expression de l'ARN et de la protéine de plusieurs inhibiteurs du cycle (p21, p19, p27) était accrue et la phosphorylation de pRb diminuée par ces traitements. Dans une deuxième étape, les auteurs ont étudié des souris *nude* (caractérisées

> **Varicelle et zona sont causés par un virus (VZV) de la famille des herpès de type  $\alpha$** , proches des HSV (*herpes simplex virus*) 1 et 2. C'est la persistance du virus à l'état latent dans les ganglions des racines dorsales et sensitifs des nerfs crâniens qui fait la gravité de cette infection parce que VZV peut se réactiver et provoquer un zona. La varicelle, très contagieuse, se transmet par voie aérienne, les virus étant relargués à partir des vésicules cutanées. Mais une fois dans l'organisme, VZV se propage lentement, de cellule à cellule, *via* un processus de fusion entre cellules infectées et saines, sans libération de virions hors de la cellule, mimant en cela ce qui se passe *in vitro* dans les cultures. Héparane sulfate et récepteur du mannose-6-phosphate (MPR) permettent l'entrée cellulaire des virions libres lors de la primo-infection. MPR agit aussi dans la cellule, en dirigeant les nouveaux virions vers les endosomes tardifs où ils sont inactivés [1]. Mais héparane-sulfate et MPR sont inefficaces dans la propagation du virus d'une cellule à l'autre, et une équipe du *National Institute of Health* révèle que ce processus est assuré, au moins partiellement, par l'*insulin degrading enzyme* (IDE) [2]. IDE est une métalloprotéinase zinc dépendante, exprimée à la surface cellulaire, et capable de fixer et d'hydrolyser de très nombreux substrats, dont l'insuline, le glucagon, le TGF- $\alpha$ . La distribution d'IDE, ubiquitaire, correspond bien au tropisme très large de VZV, pourtant, si le virus se fixe à IDE, il n'est pas un substrat de l'enzyme qui ne l'hydrolyse pas. Localisée à la surface cellulaire, mais aussi sur la membrane des endosomes, IDE serait capable aussi de fixer les virus après leur endocytose par la cellule infectée. Cet article nous rappelle

1. Che JJ, *et al. Cell* 2004 ; 119 : 915-26.

2. Li Q, *et al. Cell* 2006 ; 127 : 305-16.

par un déficit immunitaire) chez lesquelles des cellules de la lignée cancéreuse PC3 rendues luminescentes avaient été greffées sous la peau. La pioglitazone ou l'acide valproïque seuls n'eurent aucun effet sur la progression de la tumeur, alors que le traitement combiné produisit une diminution de volume de 40 %. L'influence de ces traitements sur le caractère invasif de la tumeur fut étudiée *in vitro* en examinant la migration de cellules cancéreuses dans un gel de collagène, et *in vivo* en greffant des cellules cancéreuses dans le tibia de souris *nude*, et en estimant la destruction osseuse. Là encore, le traitement combiné inhiba nettement la dissémination cellulaire. Enfin, le dernier résultat fut de prouver le rôle de la E-cadhérine, protéine protectrice de la structure de l'épithélium prostatique, dans le mécanisme des effets observés. Il repose sur les arguments suivants : (1) le traitement par la pioglitazone et l'acide valproïque augmente l'expression de la E-cadhérine dans les cellules cancéreuses ; (2) il existe un élément répondeur à PPAR- $\gamma$  dans le promoteur du gène de la E-cadhérine qui n'est stimulé pleinement qu'en présence d'inhibiteurs de la HDAC ; et (3) l'étude par immunohistochimie de tumeurs prostatiques humaines montre l'expression accrue de PPAR- $\gamma$ , l'expression diminuée ou nulle de l'histone H4 et l'absence ou la quasi-absence d'expression de la E-cadhérine, et ce d'autant plus que la progression tumorale est avancée. L'ensemble de ces résultats ouvre des perspectives thérapeutiques dans le cancer de la prostate en désignant de nouvelles cibles.  $\diamond$

Raymond Ardaillou

Académie de Médecine

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

## Comment forcer la porte pour entrer dans une cellule

que, pour pénétrer dans la cellule ou se propager de cellule en cellule, les virus utilisent des molécules qui exercent une autre fonction : intégrines, ou, comme ici, enzymes membranaires. Par exemple, les coronavirus de type 229E ou le SARS (dont on ne parle plus...) se lient à l'aminopeptidase N (CD13) et à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) respectivement. L'identification d'IDE ne met pas un terme à l'histoire, car son inhibition ne bloque qu'incomplètement la fusion des cellules infectées à leurs voisines, suggérant d'autres récepteurs. Le VZV est donc un parasite astucieux, qui, en se propageant lentement, assure la survie de son hôte, le temps de trouver une niche douillette inaccessible à la réponse immune, où il pourra se terrer avant de réattaquer. Ses cibles de prédilection sont alors les sujets de plus de 50 ans, qui en gardent un souvenir d'autant plus cuisant que les douleurs zostériennes continuent à les tourmenter longtemps après l'attaque du virus.  $\diamond$

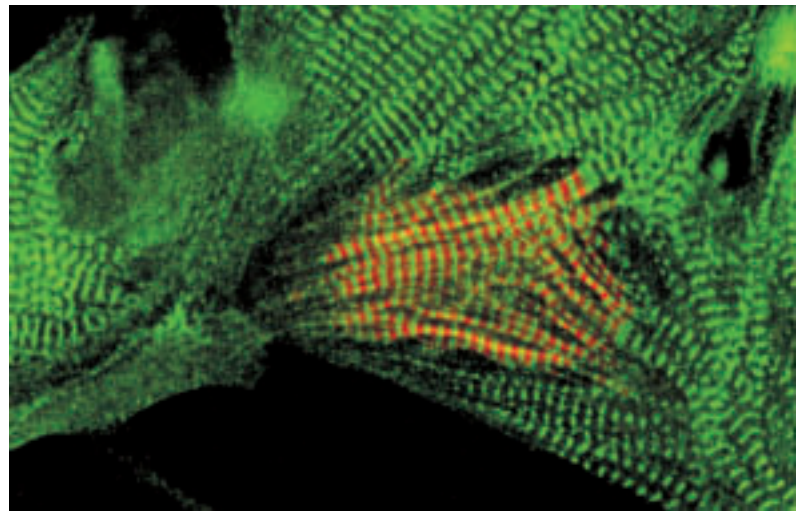
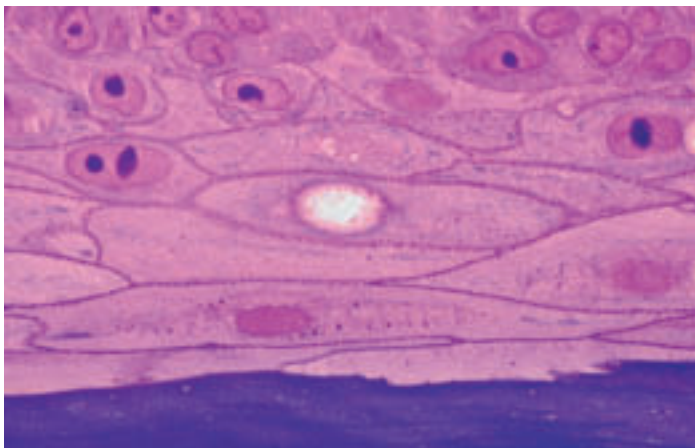
Laure Coulombel

médecine/sciences

[lcoulombel@medecinesciences.org](mailto:lcoulombel@medecinesciences.org)

## Cardiomyopathies et desmosome

> Les cardiomyopathies arythmogènes ventriculaires droites (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) forment un groupe génétiquement hétérogène de dégénérescence progressive des cellules myocardiques du ventricule droit remplacées par du tissu fibrograisseux, avec risque de mort subite. Les formes familiales, dont la prévalence est très diverse, ont permis de trouver 7 locus et 6 gènes ont été identifiés. Ils codent des protéines du desmosome : plakoglobine (JUP), desmoplakine (DSP), plakophiline2 (PKP2), cette dernière étant en cause dans la plupart des cas de transmission récessive. Ces composants des jonctions desmosomiques intercellulaires sont indispensables au maintien de l'intégrité tissulaire et participent à la signalisation des cellules. Les autres constituants majeurs du desmosome sont des cadhérines : desmocollines (DSC) et desmoglénines (DSG). Or, récemment, des mutations de la DSG2 ont été découvertes dans quelques cas d'ARVC [1, 2]. C'est pourquoi un groupe de chercheurs allemands a émis l'hypothèse selon laquelle la desmocolline devait aussi être impliquée dans cette cardiomyopathie [3]. Pour le vérifier, ils ont étudié un groupe de 88 sujets atteints d'ARVC, et indemnes de mutations du gène *PKP2*. Chez un malade, une mutation sur un site accepteur d'épissage a été découverte dans l'intron 5 du gène *DSC2*, avec, pour conséquence, la production d'une protéine tronquée. À partir de biopsies cardiaques, les analyses quantitatives de l'expression de *DSC2* ont montré une nette diminution des transcrits mutants. L'étude a été poursuivie par l'inactivation de *DSC2* chez le poisson zèbre à l'aide de morpholinos antisens. Il en résulte de nombreux troubles dose-dépendants : bradycardie, contractilité altérée, cœur dilaté, avec



perte caractérisée des lignes médianes desmosomiques extracellulaires. La restauration est possible par addition d'ARNm humain de *DSC2* sauvage, mais pas avec l'ARNm du *DSC2* muté. Il apparaît donc que des taux normaux de *DSC2* sont essentiels pour la formation des desmosomes ainsi que pour la morphogenèse et la fonction cardiaques normales. Sur les 88 patients, aucun n'était

1. Awad MM, et al. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 136-42.
2. Pilichou K, et al. *Circulation* 2006 ; 113 : 1171-9.
3. Heuser A, et al. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 (online).

porteur de mutation de *DSG2*, alors que dans deux études récentes portant sur des groupes de malades italiens et états-unis, ce gène avait été trouvé impliqué. D'autres études sur un plus grand nombre de sujets sont nécessaires pour voir s'il existe des variations selon les origines ethniques ou géographiques de sujets, avec tantôt *DSG2*, tantôt *DSC2* car jusqu'à présent, les cohortes étudiées sont petites. On sait que les DSG sont exprimées dans la peau et que la déficience en *DSG1* est responsable de la kératodermie palmoplantaire autosomique dominante. Mais, on ne connaissait jusqu'à présent aucune pathologie humaine causée par *DSC2*. L'implication de tous ces gènes de protéines desmosomiques est d'autant plus intéressante que leur étude finira par permettre de comprendre le mécanisme pathogénique des lésions du ventricule droit ainsi que des troubles du rythme, principale cause de mort subite des ARVC. ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)



>On le dit et le  
redit, l'obésité  
est une épidémie

## Les insectes aussi luttent contre l'obésité

de notre temps, une maladie des peuples riches. On en connaît le mécanisme, un régime déséquilibré comportant un excès d'aliments énergétiques et une diminution du rapport protéines (P)/hydrates de carbone (C), se traduit par une augmentation des réserves lipidiques. Ce mécanisme est constant à travers l'évolution. Mais comment des animaux – fut-ce des insectes – réagissent-ils aux changements dans leur environnement nutritionnel. Y a-t-il adaptation au cours des générations ? Les réponses sont-elles coordonnées ? Dans un travail coopératif anglais et australien, des réponses ont été apportées chez un lépidoptère herbivore *Plutella xylostella* [1]. Les auteurs ont fait l'hypothèse qu'un rapport P/C abaissé induirait une sélection palliant les effets de l'excès lipidique, et qu'à l'inverse une carence chronique en C favoriserait la lipogenèse et le stockage énergétique. Il faut aussi que les réponses phénotypiques soient coordonnées aux différentes étapes de la vie. Chez l'insecte, la plus grosse consommation d'énergie se fait au stade larvaire, et le seuil de dépôt lipidique est la cible de sélection contre l'obésité. Pour une coordination positive, le lieu de ponte sera choisi de préférence en fonction du régime auquel la larve s'est adaptée.

Les auteurs ont vérifié cette hypothèse dans deux séries d'expériences sur *P. xylostella* : d'abord avec un régime artificiel, puis sur un support naturel qui n'était pas le chou mais *Arabidopsis thaliana*. Deux variétés de cette plante ont été choisies, la variété sauvage, et une variété présentant une mutation métabolique, avec modification du



*Plutella xylostella* adulte sur feuille de chou

1. Warbrick-Smith J. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 14045-9.
2. Foley PA, Luckinbill LS. *Evolution* 2001 ; 55 : 2493-502.

rapport P/C. Dans les deux cas l'étude a été menée sur plusieurs générations (au moins 8). Les résultats sont similaires et, quand la croissance se fait sur la plante mutée, on observe une modification du

>Au cours de la vie embryonnaire, la détermination sexuelle dépend de la transformation de la gonade en ovaire, ou en testicule (en présence d'un chromosome Y et à condition que les hormones testiculaires atteignent un certain seuil). C'est pourquoi, en raison de divers troubles hormonaux, un caryotype XY peut aboutir à un phénotype féminin. Mais si les femmes XY ne sont pas exceptionnelles, les hommes à caryotype XX sont rares. Ils doivent le plus souvent leur masculinisation à la présence

1. Chaboissier PMC, et al. *Development* 2004 ; 131 : 1891-901.
2. Kim Y, et al. *Plos Biol* 2006 ; 4 : e187.
3. Kim Y, et al. *Science* 2005 ; 309 : 1256-9.
4. Parma P, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1304-8.
5. Blaydon DC, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1245-7.
6. Bergmann C, et al. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 1105-9.

du gène *SRY*, normalement porté par le chromosome Y, et ici transloqué sur un X ou un autosome. Mais comment expliquer que certains hommes XX soient dépourvus du gène *SRY* ? Des recherches furent entreprises et ont conduit à la découverte du gène *SOX9*, lui aussi capable d'activer la voie testiculaire, comme le démontrent les études chez la souris : sa délétion chez des embryons murins XY donne une transformation de la gonade en ovaire, tandis que son activation chez des embryons XX transforme la gonade en testicule [1]. Pour équilibrer *SOX9* chez les embryons XX, un régulateur intervient, *Fgf9*. En l'absence de *Fgf9* et de *SOX9*, la gonade XY se différencie en ovaire sous l'effet de la voie Wnt4. On sait que la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est très importante en biologie du développement (→).

Wnt4 a un effet inverse (répresseur) de celui de *Fgf9* sur *SOX9*. Il est dû à un effet antagoniste entre *SOX9* et  $\beta$ -caténine. Avec ce subtil équilibre, on pouvait espérer avoir fait le tour de la ques-

(→) m/s 2006,  
n° 11, p. 904

dépôt de lipides, mais aussi de la ponte. En effet, l'excès du dépôt de lipides diminue la viabilité de

l'insecte, il est nuisible et demande une adaptation. Deux facteurs sont en faveur d'une adaptation génétique s'ajoutant au rôle de l'environnement : les *P. xylostella* testés sur les deux variétés d'*Arabidopsis* avaient eu en première génération un milieu identique. Or, leur évolution a été la même que celle induite par un milieu artificiel. De plus, la modification du dépôt de lipides est progressive et unidirectionnelle. L'adaptation au cours du développement n'est donc pas seulement l'effet de l'environnement. Il est intéressant de

noter qu'une observation analogue a été faite chez la drosophile, une sélection par le jeûne induisant une augmentation du dépôt de lipides [2]. Enfin, après plusieurs générations, le lieu de naissance reste sélectivement choisi, même si on a modifié le régime pendant une génération. La nature du mécanisme d'adaptation n'est pas encore connue : augmentation du rythme respiratoire, ou du potentiel d'élimination de l'excès

C au niveau du tube digestif ? Mais il semble bien que la physiologie nutritionnelle est la même pour tous les organismes hétérotrophiques, animaux supérieurs et hommes. Ainsi, des différences d'environnement pourraient induire une divergence de populations. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Les R-spondines et la voie Wnt

tion. Il n'en est rien. Car la R-spondine (RSPO), qui appartient à une nouvelle classe de ligands de la voie Wnt, peut aussi interagir [3]. Des chercheurs italiens et français ont découvert que la présence de mutations de *RSPO1* à l'état homozygote (avec perte complète de la protéine normale) entraîne en effet une différenciation masculine chez les sujets XX qui en sont porteurs. Dans une grande famille consanguine du sud de l'Italie, les sujets XX ayant une mutation de *RSPO1* avaient tous un phénotype masculin associé à une hyperkératose palmo-plantaire et une prédisposition à l'apparition de carcinomes cutanés squameux [4]. Simultanément, deux autres équipes [5, 6] viennent de montrer que les mutations de *RSPO4*, à l'état homozygote, entraînent une onychie, c'est-à-dire une absence compétente d'ongles aux doigts et aux orteils. Décidément, il va falloir s'intéresser de près à la famille des R-spondines car elles interfèrent indiscutablement avec les ligands classiques de la voie Wnt et doivent être impliquées dans d'autres pathologies. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org





### ► Peu d'espèces animales vivent en société organisée.

Avec les fourmis et les termites, les abeilles en sont un modèle particulièrement évolué. Leur plasticité a permis qu'à partir du même génome se différencient une reine qui vit 1 à 2 ans, dont la seule fonction est la reproduction de l'espèce et qui pond jusqu'à 2 000 œufs par jour, et des dizaines de milliers d'ouvrières altruistes qui vivent en moyenne 40 jours, assurant la collecte de nourriture, la défense de la ruche, la protection des jeunes. Les observations faites depuis 1967<sup>1</sup> ont montré chez les abeilles des capacités cognitives et de mémoire étonnantes [1]. On a ainsi analysé tout un processus de danses au retour à la ruche : danse « écossaise » en pas de huit indiquant la direction par rapport au soleil et la distance du but à atteindre, ceci amplifié par le bourdonnement et l'émission d'odeurs ; danse vibrante pour communiquer avec les autres ouvrières et les pousser à la

### La vie en société des abeilles a-t-elle une base moléculaire ?

collecte... Les abeilles se souviennent des distances, du goût de ce qu'elles ont collecté, et reconnaissent le « même » du « différent ». Leur activité est réglée par un rythme circadien. Outre le miel que tous apprécient et la production de gelée royale, elles jouent aussi, par la pollinisation, un rôle important dans la nutrition humaine. Tous ces caractères étonnants expliquent qu'une espèce d'abeilles, *Apis mellifera*, ait été choisie pour faire la séquence

de son génome [2]. Pouvait-on, par comparaison avec d'autres génomes, ceux de la drosophile et de l'anophèle, qui ne sont pas des animaux sociaux, expliquer la plasticité et les comportements ? Certaines spécificités se prêtent à

interprétation. La production de gelée royale, qui nourrit la jeune génération, est due à 9 gènes en tandem, qui sont l'évolution de l'ancien gène *jaune*. Une distinction nette dans les promoteurs des gènes de la régulation métabolique, dans ceux contrôlant l'insuline, explique le devenir reine ou ouvrière, Intervient aussi la différence des télomérases. D'autres caractères s'expliquent : *Apis* a 170 gènes récepteurs de l'odorat, reflétant l'importance des phéromones dans son mode de communication. Elle a peu de récepteurs du goût, 10 seulement, son goût ayant pu être formé quand elle était larve. Elle a aussi moins de gènes codant pour les protéines de cuticule, l'environnement de la ruche serait protecteur. Plus difficile à interpréter est le moindre nombre de gènes impliqués dans l'immunité, alors qu'on penserait la collectivité propice aux épidémies, et de ceux qui règlent la défense anti-xénobiotique. Curieusement, les gènes du rythme circadien, la présence d'ARNi, rapprochent le génome d'*Apis* de celui des mammifères. Mais la



1. Wilson EO. *Nature* 2006 ; 443 : 919-20.
2. The honeybee genome sequencing consortium. *Nature* 2006 ; 443 : 931-49.
3. The Chimpanzee sequencing and analysis consortium. *Nature* 2005 ; 437 : 69-87.

richesse en A+T, alors qu'il y a des méthylases, la détermination sexuelle par haplodiploïdie (mâles haploïdes et femelles diploïdes), l'absence de chromosomes sexuels alors que des gènes orthologues de la régulation sont identifiés sont autant de phénomènes intrigants à explorer. Enfin, de même que l'analyse comparative du génome de l'homme et du chimpanzé n'est pas suffisante pour expliquer ce qui fait notre différence [3], de même la réelle compréhension en terme moléculaire du comportement social des abeilles ne peut se borner à une comparaison de son génome avec celui de la drosophile. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)



<sup>1</sup> Par Karl von Frisch, récompensé en 1973 par le prix Nobel de Physiologie ou Médecine.



## Le déficit en enzyme de conversion de type II (ACE2) aggrave l'hypertension en diminuant le catabolisme de l'angiotensine II (Ang II)

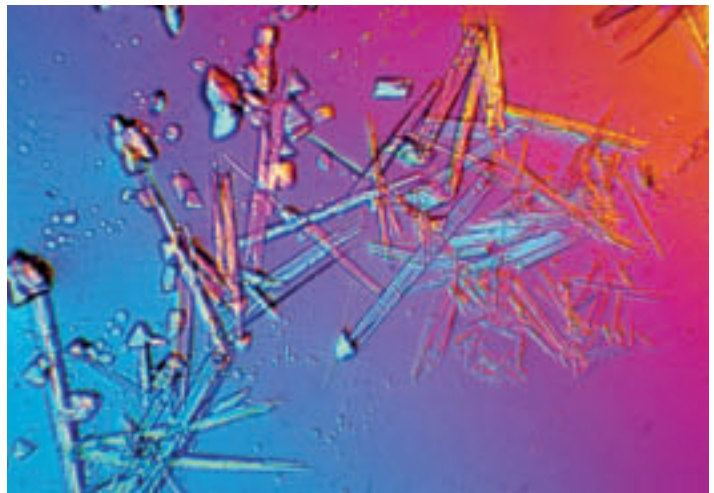
> L'ACE2 est une mono-carboxypeptidase qui catalyse à la fois l'Ang I (libérant ainsi l'Ang II) et l'Ang II, libérant ainsi l'Ang (1-7). L'Ang II est un octapeptide vasoconstricteur et anti-natriurétique par ses effets directs sur le tube rénal et par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone, le tout conduisant à l'augmentation de la pression artérielle. L'Ang (1-7) est un heptapeptide vasodilatateur et natriurétique dont les effets s'opposent donc à ceux de son précurseur. L'ACE2 est un homologue de l'ACE1 dont le domaine catalytique partage plus de 40 % d'identité avec ce dernier. Elle est localisée essentiellement dans les reins à la différence de l'ACE1 dont la distribution est ubiquitaire. L'inhibition de l'ACE1 diminue la quantité disponible d'ANG II et constitue une méthode de choix de traitement de l'hypertension artérielle. Qu'en est-il de celle de l'ACE2 ? La question se pose du fait de la double action de l'enzyme sur l'Ang II et son précurseur. Gurley *et al.* [1] viennent de montrer le rôle prépondérant de l'enzyme sur le catabolisme de l'Ang II expliquant ainsi pourquoi son inhibition conduit à des effets inverses de celle de l'ACE1. Pour cela, ils ont engendré des souris invalidées pour le gène *Ace2*. Les souris ainsi obtenues sont en bonne santé apparente, fertiles et ont une durée de vie normale. L'échocardiographie montre que leur cœur a une morphologie et une fonction similaires à celles des souris sauvages de même fonds génétique (croisement de souris C57BL/6 et 129/SvEv). Il en fut de même lorsqu'on compara les souris invalidées des deux lignées originelles avec les

1. Gurley SB *et al.* *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2218-25.

souris sauvages de ces mêmes lignées. La seule

différence fut une modeste élévation de la pression artérielle chez les seules souris C57BL/6 (*Ace2*<sup>-/-</sup>). Les concentrations plasmatiques d'Ang II n'étaient pas significativement différentes chez les souris *Ace2*<sup>-/-</sup> et les souris sauvages. En revanche, après une perfusion d'Ang II de courte durée ces concentrations atteignirent des niveaux 3 fois plus élevés

chez les souris *Ace2*<sup>-/-</sup>. L'étape suivante fut d'examiner un modèle d'hypertension artérielle chronique par perfusion continue sous-cutanée d'Ang II pendant 14 jours chez des souris 129/SvEv invalidées ou non. La pression artérielle était significativement plus élevée chez les premières (195 ± 6 mmHg) que chez les secondes (169 ± 6 mmHg). De même, la concentration intra-rénale d'Ang



II mesurée par spectrométrie de masse était 6 fois plus élevée chez les souris invalidées. La question se pose des rôles respectifs, dans les effets hypotenseurs de l'ACE2, de la diminution de l'Ang II et de l'augmentation du produit de son catabolisme, l'Ang (1-7). Quoiqu'il en soit, l'ACE2 apparaît comme un élément non négligeable du système rénine-angiotensine dont le rôle est à considérer à côté de ceux de l'ACE1 et des autres enzymes du catabolisme de l'Ang II. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de Médecine

[raymond.ardailou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardailou@academie-medecine.fr)

## L'anxiété des souris traitée par le Prozac®

prédisposition à l'anxiété et à la dépression. Parmi ceux-ci, le BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) se présente comme un bon candidat car son rôle a été établi dans la survie neuronale, la différenciation et la plasticité synaptiques (→).

Récemment, un polymorphisme (SNP) a été mis en évidence dans le gène humain, il se traduit par une substitution Val66Met, et a été utilisé pour étudier la contribution du gène à ces troubles dépressifs [1]. Ce polymorphisme est fréquent (20 % à 30 %) dans une population d'origine européenne, et il coïncide avec des modifications morphologiques, volume moindre de l'hippocampe, sans qu'un consensus ait pu être établi sur son association avec les troubles psychologiques. En culture de cellules neuronales, il a été démontré que la distribution de BDNF<sup>Met</sup> aux dendrites neuronales, et la sécrétion ainsi activée, sont diminuées. De ces observations faites *in vitro*, peut-on en extrapoler des conséquences *in vivo* chez l'homme ? Les chercheurs ont produit des souris transgéniques exprimant la protéine humaine (sauvage ou variant met), sous contrôle du promoteur endogène. Ils ont effectué l'étude comparative d'animaux exprimant l'allèle sauvage sous forme hétérozygote (BDNF<sup>F/Met</sup>), homozygote (BDNF<sup>Met/Met</sup>), et d'animaux dont le

> Il est maintenant admis qu'il existe des facteurs génétiques de

(→) *m/s* 2003, n° 5, p. 543

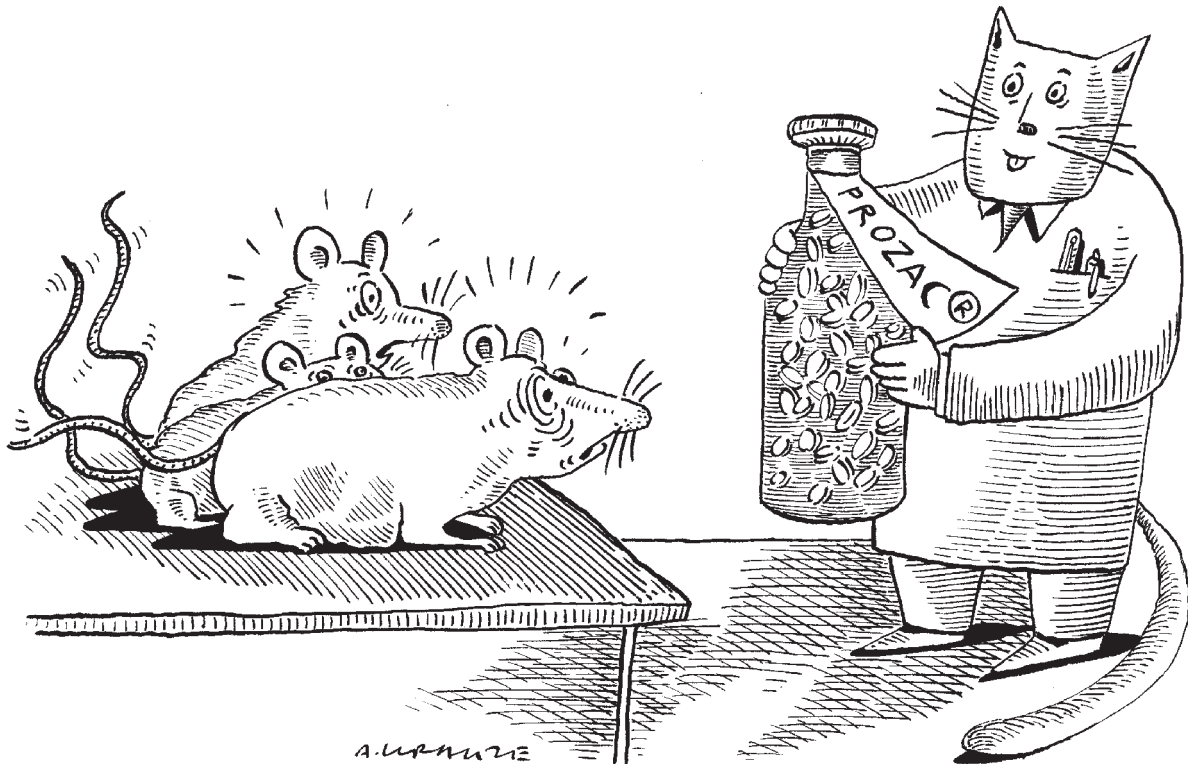
gène a été invalidé. Le dosage de BDNF a montré une quantité normale de la protéine constitutive, mais une diminution importante de la protéine sécrétée tant chez l'un que chez l'autre mutant. Le volume de l'hippocampe est diminué comme chez l'homme, ainsi que la complexité dendritique. Qu'en est-il des troubles mentaux et de la mémoire ? On a mis en évidence un déficit mémoriel sans déficit de réponse à un signal. En modifiant les situations, on constate que BDNF contrôle le comportement de réaction au stress et à l'anxiété, ainsi que la capacité d'exploration : une souris ayant reçu dans une cage un lait sucré qu'elle aime met plus de temps que l'animal sauvage à retrouver et boire le même lait dans une autre cage. Les animaux semblent aussi plus agressifs. Le traitement par la fluoxétine (Prozac®) diminue normalement l'anxiété chez la souris, comme chez l'homme, en augmentant la sécrétion de BDNF. Cette réponse est comme éteinte chez la souris BDNF<sup>Met/Met</sup>. C'est donc l'ensemble des signes phénotypiques observés chez l'homme « caucasien » qui est retrouvé dans ce modèle murin. Il faut cependant observer que ce comportement anxieux n'existe que chez la souris homozygote, alors qu'on ne la retrouve pas chez les sujets hétérozygotes humains, ce qui suggère qu'un effet d'environnement ou de dosage génique est nécessaire pour cette pathologie comportementale. Un phénomène semblable a été observé dans le cas du polymorphisme du transporteur de sérotonine (5HTT-PR), associé à une dépression chez les seuls sujets homozygotes [2]. Il pourrait donc y avoir un seuil d'activité nécessaire. Comme souvent, un modèle murin permet d'explorer la possibilité d'une thérapeutique, ciblée ici sur BDNF. ♦

1. Chen ZY, et al. *Science* 2006 ; 314 : 140-3.
2. Caspi A, et al. *Science* 2003 ; 301 : 386-9.

Dominique Labie

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)



L'anxiété des souris traitée par le Prozac®, par Andrzej Krause (© décembre 2006)







## Le récepteur de la prorénine contrôle la microcirculation glomérulaire via la stimulation de la cyclo-oxygénase-2

> La microcirculation glomérulaire est contrôlée par les prostaglandines vasodilatatrices (PGE2 et PGI2). En effet, l'augmentation de l'activité de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans la *macula densa* (partie du tube distal en contact avec le glomérule) est le moyen par lequel est atténuée la vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule qui est la réponse physiologique à l'augmentation du flux tubulaire (rétrocontrôle tubulo-glomérulaire). En outre, La COX-2 est surexprimée dans les glomérules de rats diabétiques, ce qui pourrait expliquer l'hyperfiltration observée chez ces animaux. Les relations entre système rénine-angiotensine et prostanoïdes sont complexes. Les états associés à une production accrue de rénine s'accompagnent d'une surexpression de COX-2 dans la *macula densa* et *vice versa* l'activité de la COX2 stimule la sécrétion de rénine via la PGE2 et la PGI2. Un récepteur de la prorénine (ProRenRc) a été mis en évidence dans les cellules mésangiales glomérulaires qui active la prorénine stimulant ainsi le système rénine angiotensine (→).

(→) m/s 2002, n° 6-7, p. 686

Kaneshiro *et al.* [1] se sont demandés si le ProRenRc ne contribuait pas à l'augmentation de l'expression de la COX2, représentant ainsi un nouvel acteur dans la régulation de la microcirculation glomérulaire.

## Jusqu'à quand l'homme de Neandertal a-t-il vécu sur terre ?

> L'homme de Neandertal, dont les premiers restes furent trouvés au XIX<sup>e</sup> siècle en Allemagne, est daté du paléolithique moyen. Il aurait occupé de nombreux sites en Europe à partir de 160 000 ans av. JC. Son outillage appelé Moustérien a été individualisé à Moustier en 1928. Des ossements ou des pierres taillées ont, depuis, été trouvés dans de nombreux pays, surtout européens, mais aussi en Asie, les études au radiocarbone montrant qu'aucun de ces vestiges n'était postérieur à 30 000 ans av. JC [1]. Ses caractères morphologiques, membres courts, tronc massif, indiquent sans doute une adaptation au froid, et il était admis que sa disparition était liée à un changement climatique brutal. L'apparition de l'homme moderne est à peu près contemporaine de la date présumée d'extinction de l'homme de Neandertal, ce qui ne laissait qu'une courte période de coexistence et réduisait la probabilité d'une interaction. Le sud de la péninsule ibérique a servi de refuge au moment de la période glaciaire, et les vestiges des deux espèces y sont relativement nombreux, ils s'accordaient jusqu'à présent avec la datation usuelle. Mais un travail récent de fouilles dans la grotte de Gorham (territoire de Gibraltar), remet en question les données admises [2]. Dans cette grotte existe en profondeur une cave haute et ventilée qui se présente comme habitée à



Pour cela, ils ont utilisé des rats transgéniques pour le ProRenRc humain et des rats sauvages de la même souche. Le transgène humain (hRenProRc) était présent dans beaucoup de tissus des animaux transgéniques dont les tubes rénaux et les cellules épithéliales glomérulaires. Le gène de rat (*rRenproRc*) était exprimé de façon identique dans les deux groupes de rats. Les auteurs ont mesuré l'ARNm de la COX2 par RT-PCR (amplification en chaîne après rétrotranscription) et la protéine COX2 par immunoprécipitation et immunohistochimie dans le cortex rénal de ces animaux. L'expression de l'ARNm et de la protéine fut trouvée plus élevée et l'immunohistochimie montra un plus grand nombre de cellules positives pour la COX2 dans la *macula densa* chez les rats transgéniques. Aucune différence ne fut observée entre les deux groupes de rat pour la pression artérielle, l'excrétion urinaire de sodium, le flux plasmatique rénal, la rénine et l'Ang II plasmatiques. Le traitement par un inhibiteur de la COX2, le NS398, diminua le flux plasmatique rénal chez les rats transgéniques, mais non chez les témoins. Le mécanisme par lequel la rénine stimule l'expression de COX2 n'est probablement pas l'augmentation de l'Ang II, mais un effet direct de l'activation du récepteur de la rénine *via* les ERK (kinases régulées par voie extracellulaire). En effet, le rapport ERK phosphorylées sur ERK totales (témoin de l'activation de l'enzyme) est plus élevé chez les rats transgéniques. Il semble donc que le ProRenRc joue un rôle propre dans la microcirculation glomérulaire qui pourrait en faire une cible dans la prévention et le traitement de la néphropathie diabétique. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de Médecine

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

plusieurs reprises pendant des milliers d'années. Une excavation du sol sur 29 m<sup>2</sup> a montré l'existence de quatre couches qui ont été analysées avec un accélérateur de spectrométrie de masse. Les niveaux III et IV sont nettement différenciés par leur composition, sans contamination, et permettent une datation précise. La stratigraphie a montré, surtout au niveau IV des zones de piétinement, des traces de foyers, ainsi que des silex et des quartz taillés, de technologie moustérienne. Mais la présence de ce type de vestiges

1. Mellars P. *Nature* 2006 ; 439 : 931-5.
2. Finlayson C, *et al.* *Nature* 2006 ; 443 : 850-3.
3. Delson E, Harvati K. *Nature* 2006 ; 443 : 762-3.
4. Duarte C, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7604-9.

s'étend dans le niveau III, et on en trouve dans des couches plus superficielles en même temps que d'autres sédiments évidemment dus à la présence de l'homme moderne. Ces données montreraient l'existence d'une mosaïque de populations, l'homme de Neandertal ayant coexisté avec l'homme moderne jusqu'à 28 000 ans, et même selon les auteurs jusqu'à 24 000 ans av. JC, grâce à un environnement écologique favorable. Ces observations sont d'un grand intérêt et soulèvent la possibilité de populations hybrides [3]. Les ossements d'un enfant de 4 ans trouvés en 1998 à Lagar Velho, au Portugal, datés de 24 500 ans av. JC et possédant à la fois des caractères anatomiques néandertaliens et de l'homme moderne pourraient corroborer cette hypothèse [3]. Une restriction toutefois, évoquée par les auteurs eux-mêmes, tient au fait que jusqu'à présent on n'a trouvé que des outils de technologie moustérienne, et aucun ossement humain. L'avenir, n'en doutons pas, élucidera ce passé lointain et cette éventuelle coexistence. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

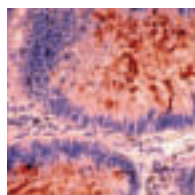
[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)





## Moisson exhaustive des mutations génétiques dans les cancers ?

> La séquence du génome humain étant maintenant disponible, une façon d'identifier les gènes impliqués dans les pathologies humaines, dont les tumeurs, consiste à les séquencer tous ! C'est à peu près ce qu'ont fait Sjöblom et ses 28 collaborateurs dans un travail récemment publié dans *Science* [1]. Ces équipes ont séquencé entièrement tous les exons et les séquences introniques adjacentes de 13023 gènes les mieux étudiés et annotés des 21 000 gènes humains connus. Un premier « criblage découverte » a été effectué sur les échantillons provenant de 11 cancers du côlon, 11 cancers du sein et 2 échantillons normaux, ce qui revenait à séquencer 3 millions de produits de PCR et 465 millions de nucléotides. L'étude a identifié 816 986 changements nucléotidiques, pouvant correspondre à 29 381 mutations possibles, une fois éliminées les modifications silencieuses, celles qui sont présentes dans les échantillons normaux, et les polymorphismes connus. Ce sont finalement 1 307 mutations somatiques identifiées dans 1 149 gènes qui ont été confirmées par un second séquençage suivi, pour les modifications confirmées, de la vérification qu'elles étaient bien absentes de l'ADN de cellules non tumorales provenant des patients correspondants. Chaque gène muté au moins une fois dans ce premier



criblage découverte a été entièrement séquencé dans un « criblage de confirmation » concernant 24 tumeurs additionnelles. Ce second criblage, validé avec la même rigueur que le premier, a identifié 365 mutations somatiques dans 236 gènes, portant le total de mutations détectées à 1 672 (971 pour le sein et 751 pour le côlon) dans 1 149 gènes. Une approche statistique, estimant la probabilité pour que les mutations dans un gène soient distinctes d'un bruit de fond, a ensuite attribué à chaque gène un index CaMP (*cancer mutation prevalence*). Une liste de gènes candidats (*CAN*) a finalement été établie, 122 pour le cancer du sein et 69 pour le cancer du côlon. Elle inclut des gènes déjà connus comme cibles de mutations dans ces tissus tumoraux, mais aussi d'autres gènes, ayant des index CaMP importants, sans association connue avec ces pathologies. Une moyenne de 52 mutations, dont 9 dans des gènes *CAN*, est mise en évidence pour chaque cancer du sein (67 et 12 pour chaque cancer du côlon). Seule une partie des gènes humains ayant été analysée dans cette étude ce nombre pourrait être sous-estimé, et l'hypothèse de 81 altérations dont 14 dans des gènes *CAN* est avancée pour les cancers du sein, et 105 altérations dont 20 dans des gènes *CAN* pour les cancers du côlon. Une telle diversité de mutations entre des tumeurs d'un même tissu, qui augure mal de candidats thérapeutiques rapides, apporte de l'eau au moulin des détracteurs de ces gigantesques études systématiques, qui plus est fort coûteuses (5 millions de dollars). ♦

**Richard Hamelin**

Inserm U434

[richard.hamelin@cephb.fr](mailto:richard.hamelin@cephb.fr)

## Le paludisme cérébral : une physiopathologie complexe

> Parmi les deux millions de décès dont, chaque année, est responsable le paludisme à *Plasmodium falciparum*, une proportion importante (~20 % des jeunes enfants atteints) est la conséquence d'un paludisme cérébral, fatal malgré le traitement. Les facteurs induisant cette réponse à l'infection sont multiples, impliquant le parasite, l'hôte et l'environnement. Une meilleure prise en charge requiert une compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause. On a proposé une hypothèse mécanique : la séquestration du *P. falciparum* dans les veinules post-capillaires entraînerait obstruction, acidose lactique et défaut d'oxygénation, accompagnés sans doute d'une moindre déformabilité des globules rouges parasités [1]. L'explication n'est sans doute pas suffisante. En effet, il n'y a pas de corrélation entre les troubles neurologiques et la densité parasitaire, ni non plus l'évidence d'un ralentissement circulatoire global au cours de la maladie expérimentale chez l'animal. Cependant il y a séquestration, et par suite atteinte de l'endothélium. Un autre mécanisme proposé insiste sur les phénomènes inflammatoires [2]. Les toxines du parasite (surtout le phosphoglyco-inositol) se lieraient aux récepteurs du système immunitaire inné, activant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, la production d'anion superoxyde et de NO (*nitric oxide*). Le TNF (*tumor necrosis factor*) pro-inflammatoire, ou l'interféron  $\gamma$ , stimuleraient l'expression de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) et autres molécules eCAM. Là encore, si la réponse inflammatoire s'avère indispensable, elle n'explique pas la totalité de

la pathogénie. Aucune amélioration n'a été obtenue par l'usage, dans des essais cliniques, d'anticorps monoclonaux anti-TNF ou de dexaméthasone. Quant au rôle vaso-dilatateur du NO, il semble contredit par le faible taux d'arginine, qui en est le précurseur, dans le sang. L'observation de phénomènes hémorragiques (pétéchies, hémorragies rétinienes, temps de saignement allongé...) a montré un état procoagulant et des troubles de l'hémostasie. On constate un déficit des facteurs V, VII, IX, du facteur tissulaire, un taux abaissé des protéines C et S. L'existence d'une thrombocytopénie réduit les surfaces nécessaires à la synthèse d'ADP. Toutes ces données suggèrent un lien entre hémostasie et obstruction mécanique, les plaquettes pouvant intervenir comme pont entre hémostasie et inflammation [3]. Ici encore, les troubles de l'hémostasie n'expliquent pas tout. Il semble que des microparticules, détachées de différentes cellules, pourraient avoir un rôle de signalisation [4]. Sans doute l'intégration de ces différents mécanismes peut à elle seule expliquer de façon satisfaisante l'ensemble des symptômes du paludisme cérébral. C'est la conclusion à laquelle aboutit le travail d'une équipe américaine (La Jolla, CA) et australienne (Sydney) [5]. L'activation du système immunitaire et la production de cytokines pro-inflammatoires sont le *primum movens* enclenchant les autres dérèglements qui caractérisent l'état pathologique. On retrouve ainsi la pathogénie très complexe du paludisme cérébral, décrite par les meilleurs connaisseurs [6]. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

> **De tout temps, les abeilles ont fasciné les hommes :** nées des larmes du Dieu Râ dans l'Égypte ancienne, elles furent aussi en France le symbole de la royauté et de l'Empire. Depuis le séquençage du génome d'*Apis mellifera*, par un consortium international dirigé par G.

1. The honeybee genome sequencing consortium. *Nature* 2006 ; 443 : 931-49.
2. Savard J, et al. *Genome Res* 2006 ; 16 : 1334-8.
3. Poinar GO, Danforth BN. *Science* 2006 ; 314 : 614.
4. Sheppard WS, et al. *Genet Mol Biol* 1999 ; 22 : 73-5.
5. Witfield CW, et al. *Science* 2006 (sous presse).
6. Oldroyd BP, Wongsiri S. *Asian honey bees: biology, conservation and human interactions*. Cambridge, MA : Harvard University Press, 2006 : 340 p.

Weinstock du *Baylor College of Medicine* à Houston (États-Unis) [1], les publications concernant les abeilles se multiplient. On sait qu'*A. mellifera*, modèle de la « mouche à miel », est venue d'Afrique en Europe et au Moyen-Orient, puis fut transportée

par les hommes partout dans le monde, précieuse alliée pour la pollinisation et la production de miel. Originaires des régions tropicales et sud tropicales d'Afrique, d'où elles seraient arrivées par deux fois au moins en Europe, elles font partie de l'ordre des hyménoptères (abeilles et guêpes). Contrairement aux données plus anciennes considérant que les holométaboles (insectes à métamorphose complète) s'étaient séparés en deux super-ordres : coléoptères-neuroptères et hyménoptères-mécoptères, les études phylogénétiques récentes reposant sur l'étude d'un grand nombre de gènes nucléaires et sur la recherche des protéines orthologues (sur BLASTp) semblent montrer désormais que les hyménoptères sont bien séparés des trois autres

### Phylogénèse des abeilles

ordres (coléoptères, diptères et lépidoptères) [2]. Ils auraient divergé il y a environ 300 millions d'années. Mais il reste encore de nombreux points obscurs dans l'évolution de ces quatre ordres qui englobent à eux seuls 45 % des espèces animales. Parmi les espèces d'abeilles disparues les plus anciennes,

on connaît *Cretotrigona prisca* (trouvée dans l'État du New Jersey, États-Unis), et tout récemment *Melittosphex burmensis* trouvée en Birmanie [3]. Magnifiquement conservées dans l'ambre, elles ont sans doute contribué, au cours du crétacé, il y a 100 millions d'années, à favoriser le développement des angiospermes (plantes à fleurs). Elles ne sont domestiquées qu'à demi par l'homme, comme le montrent le développement des abeilles africaines, dites « tueuses » dans le nouveau monde. Introduite en Amérique dès 1622, *A. mellifera* est rejointe par d'autres sous espèces, comme *A. m. ligustica* en 1859, avec lesquelles elle se croise pour former ce qu'il est convenu d'appeler les abeilles « européennes » (ou créoles). L'étude des SNP (*single nucleotide polymorphism*) permet actuellement de les classer en trois groupes : C, M et O. Malheureusement, des abeilles africaines, *A. Mellifera scutellata*, introduites volontairement au Brésil en 1956 [4] ont fini par envahir le continent et supplanter *A. mellifera* jusqu'au sud des États-Unis [5]. En Asie, il existe d'autres espèces, des naines ou des géantes, comme *A. laboriosa* vivant dans l'Himalaya, ou *A. dorsata* capable de migrer à une centaine de kilomètres et dont les extraordinaires modes de vie sont décrits dans un livre récent qui leur est consacré [6]. Chez les abeilles, il existe aussi des espèces solitaires, mais, parmi les insectes sociaux, il semble que les habitantes des ruches, véritables « Monarchies féminines<sup>1</sup> » sont les plus anciennes. ♦



« Oh ! vous dont le travail est roi... »  
Victor Hugo, *Le manteau impérial*



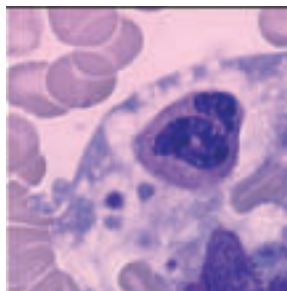
**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences  
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

<sup>1</sup> *The Feminine Monarchy*, par Charles Butler, écrit en 1609.



## Lignes Maginot antivirales

> **Les lymphocytes T ont appris dans le thymus à reconnaître le soi du non soi** ; mais qu'en est-il d'une cellule banale attaquée par un virus ? Comment distingue-t-elle ses ARN endogènes de l'ARN viral, ce dernier seul déclenchant une réponse immunitaire innée, dont la sécrétion d'interférons (IFN) de type I ( $\alpha\beta$ ). En fonction de la localisation cellulaire on distingue deux mécanismes de reconnaissance : dans les endosomes (et particulièrement dans les cellules dendritiques) la présence d'information génétique ADN ou ARN active les récepteurs TLR 3, 7 à 9 (*Toll like receptor*) ; tandis que dans le cytoplasme deux hélicases, RIG-1 et MDA5, reconnaissent des familles de virus ARN différentes [1]. Le complexe hélicase-ARN viral déclenche une voie de signalisation aboutissant à la phosphorylation de facteurs de transcription contrôlant les gènes IFN. Classiquement, RIG-1 et MDA5 reconnaissent les ARN double brin (db) produits au cours de la réplication virale, ce qui explique qu'ils ne soient pas activés par les ARN cellulaires qui sont simple brin (sb). Deux articles de *Science* [2, 3] démontrent qu'en fait, certains virus (Sendai, Semliki Forrest, influenza, VSV) même s'ils ne produisent que très peu d'ARNdb, induisent une forte production d'IFN, et ce via la fixation de l'ARNsb à RIG-1. Les ARNsb viraux ont comme signe distinctif une extrémité 5' triphosphate qui n'est pas modifiée après la transcription alors que les extrémités 5' des ARN messagers endogènes (du soi) cytoplasmiques sont coif-



fées par une 7-méthylguanosine, et que les ARN ribosomiaux et de transfert comportent un groupement monophosphate en 5'. La présence d'une extrémité 5' triphosphate sur un ARNsb constitue donc un signal d'alarme pour la cellule, capable d'activer RIG-1 et de déclencher une réponse cellulaire de défense. Mais les virus ne s'en laissent pas conter et peuvent bloquer cette interaction RIG-1/ARN, et donc la répon-

se IFN, comme le fait la protéine NS1 du virus influenza. Les picornavirus dont l'extrémité 5' triphosphate est protégée par une protéine ne sont quant à eux pas reconnus par RIG-1 mais par MDA5. Si l'on ajoute le système de reconnaissance de l'ADN cytosolique récemment décrit, la cellule répond à l'intrusion d'acides nucléiques étrangers par une double ligne de défense endosomale et cytosolique. Incidemment, les caractéristiques de l'activation de RIG-1 permettent aussi de comprendre pourquoi une interférence par l'ARN n'induit pas systématiquement une production d'IFN. En effet, l'activation

de RIG-1 par les petits ARNdb est abolie par la présence d'extrémités 3' protubérantes [5] qui constituent la signature des petits ARN interférants produits par l'enzyme *dicer*. Ce n'est en revanche pas le cas lorsque les ARN interférants sont produits par la polymérase ARN de phages [6], probablement parce que, bien qu'ayant des extrémités 3' protubérantes, ces molécules contiennent une extrémité 5' triphosphate capable d'activer RIG-1. ♦

**Laure Coulombel**  
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

> **L'analyse de différentes souches de *M. tuberculosis*** a permis d'individualiser six lignées principales se différenciant par des polymorphismes qui peuvent affecter >5% des séquences

des gènes. Peut-on établir un rapport entre ces polymorphismes et la sévérité de la tuberculose, première cause aujourd'hui de la mortalité dans le monde ? Une épidémie récemment observée à Leicester (Royaume-Uni) soulève cette question [1]. Dans une école, à partir d'un cas index unique, l'examen de 1 128 élèves a relevé 254 infections latentes, parmi lesquelles 77 cas ont évolué dans l'année vers une tuberculose symptomatique. L'étude de la souche de *M. tuberculosis* responsable, CH, retrouvée en culture dans 17 cas, a montré une grande délétion, englobant le gène *Rv1519*. L'étude *in vitro* de CH a révélé une croissance ralentie, une susceptibilité accrue à  $H_2O_2$  et à la baisse de pH. CH croît normalement dans les macrophages, mais la réponse innée des cytokines, déterminée par ELISA, traduit un phénotype moins protecteur : diminution de IL-12p40, et augmentation des cytokines anti-inflammatoires IL-6 et IL-10. Ces différences plasmatiques sont retrouvées par RT-PCR au niveau transcriptionnel. On sait que l'IL-10 diminue la capacité microbicide des macrophages. Le profil observé de cytokines pourrait donc désactiver la

## Délétion dans une souche de *Mycobacterium tuberculosis* et variation du phénotype

phagocytose, et favoriser ainsi la survie intracellulaire des bacilles. Un contrôle négatif de l'immunité innée a été décrit à propos de la souche HN878 Beijing [2]. L'étude faite chez la souris de cette sou-

che hypervirulente avait montré une délétion de 7 kb dans le gène *pks15/1*, dont la conséquence fonctionnelle était la production d'un glycolipide phénolique immuno-suppresseur. Ces anomalies structurales et fonctionnelles ne sont pas retrouvées dans le cas de CH. Les auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle le phénotype immunomodulateur est ici la conséquence de l'interruption par le polymorphisme d'une des séquences ORF (*open reading frame*). Pour vérifier cette hypothèse, ils ont cloné et exprimé toute la région de la délétion, et individuellement chaque gène de cette région. Ils ont constaté que CH produit plus d'IL-10 que le témoin et que l'introduction de *Rv1509* inverse intégralement cette anomalie. La souche, retrouvée à Leicester, est la même que celle décrite en Afrique de l'Est et dans le sous-continent indien (appelée lignée Delhi, ou CAS). La protéine codée par *Rv1509* n'est évidemment pas nécessaire à la survie du bacille, son absence modifie le phénotype immunologique en augmentant – et non en diminuant – une fonction. La comparaison avec la souche Beijing, phylogénétiquement différente, pose la question de la convergence vers un phénotype similaire. ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin

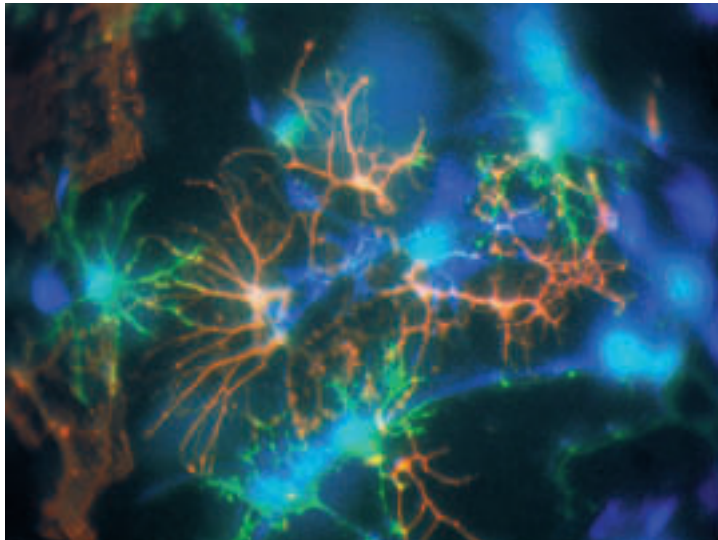
labie@cochin.inserm.fr



## Quand ADAM22 s'accouple à LGI1, l'excitation cérébrale augmente

### > Le fonctionnement harmonieux du cerveau nécessite

un équilibre strict entre les phénomènes d'excitation et d'inhibition des circuits neuronaux. Lorsque cet équilibre est rompu s'installe la crise épileptique. Ces dernières années, de nombreuses mutations dans des canaux ioniques ont été décrites dans des formes rares d'épilepsie. Une étude japoно-américaine, regroupant des équipes académiques et privées, vient de mettre en évidence un nouveau mécanisme mettant en jeu deux protéines synap-



tiques, ADAM22 et LGI1, dont la liaison augmente la neurotransmission excitatrice liée à l'activité du récepteur ionotrope AMPA du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur chez les mammifères [1]. On sait que le récepteur AMPA se lie à PSD95, une protéine d'échafaudage sur laquelle viennent se fixer plusieurs protéines synaptiques de signalisation comme SHANK, la NO-synthase neuronale, la calcium-calmoduline-kinase, ou AKAP, une protéine d'ancrage de la A-kinase. Les auteurs ont montré par spectrométrie de masse que deux protéines de 90 et 60 kDa, purifiées par immunoprécipitation de PSD-95 dans des extraits de cerveau de rat, correspondaient respectivement à un complexe PSD-95/ADAM22 et à LGI1. En immunotransfert, une troisième protéine synaptique, la stargazine, et le récepteur AMPA furent également co-précipités. Les trois protéines qui s'associent avec PSD-95 sont toutes liées génétiquement à l'épilepsie : La stargazine tire son nom de la mutation *stargazer* chez la souris. Cette mutation s'accompagne d'une épilepsie-absence et d'une ataxie, et la protéine régule le trafic et l'ouverture du récepteur AMPA. LGI1 est une protéine neuronale sécrétée dont des formes mutées E384A sont retrouvées dans une forme autosomique dominante d'épi-

lepsie partielle associé à des problèmes auditifs. La mutation E384A empêche la sécrétion de la protéine. ADAM22 est une protéine de fonction inconnue, homologue à la famille des métalloprotéases mais ne présentant pas d'activité catalytique. On savait cependant que les souris invalidées pour le gène d'ADAM22 présentaient une ataxie cérébelleuse fatale dans les trois semaines après la naissance, du fait de crises multiples. L'analyse structurale des protéines a permis aux auteurs de poser des hypothèses testables quant à leurs interactions. À partir de l'analogie des motifs à l'extrémité carboxy-terminale de la stargazine se fixant aux deux premiers domaines PDZ de PSD-95, les auteurs ont découvert qu'un des variants d'épissage d'ADAM22 contenait également un motif PDZ carboxy-terminal pouvant se lier au troisième domaine PDZ de PSD-95. En immunocytochimie, ils observèrent que LGI1, comme ADAM22, était localisé à la surface des neurones. Pour démontrer directement la relation récepteur/ligand entre

1. Fukada Y, et al. *Science* 2006 ; 313 : 792-5.

ADAM22 et LGI1, les auteurs utilisèrent une LGI1 fusionnée à l'alkaline phosphatase (LGI1-AP). En culture de neurones hippocampiques, cette protéine ne se fixa à la membrane des cellules que lorsque ADAM-22 avait été co-transfecté. À titre de contrôle, la préincubation de LGI1-AP avec le domaine extracellulaire de ADAM22 bloqua cette interaction. Il restait à démontrer l'implication fonctionnelle de ces interactions protéiques dans l'activité synaptique. L'ajout de LGI1 à des tranches d'hippocampe

augmenta significativement le rapport d'activité entre récepteurs AMPA/NMDA et les potentiels excitateurs miniatures post-synaptiques dépendants du récepteur AMPA, suggérant une augmentation du nombre de ces récepteurs au niveau post-synaptique. En revanche, ni la potentialisation à long terme (PLT), ni la *pair pulse facilitation* ne furent modifiées, indiquant d'une part des mécanismes distincts pour la potentialisation liée à LGI1 et la PLT et excluant, d'autre part, un effet présynaptique. En conclusion, l'interaction LGI1-ADAM22 avec la neurotransmission glutamatergique renforce l'implication de celle-ci dans les mécanismes de l'épilepsie et permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant non plus les récepteurs eux-mêmes mais des protéines régulatrices dont on peut penser que la liste n'est pas close. ♦

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

[epelbaum@broca.inserm.fr](mailto:epelbaum@broca.inserm.fr)

.....





## Le Bocavirus, un virus émergent

que originale, un parvovirus jusque-là inconnu a été identifié à partir de sécrétions respiratoires, puis cloné en 2005 par une équipe du *Karolinska Institutet*, en Suède [1]. Une étude rétrospective faite également en Suède le retrouve chez 17 autres enfants présentant un syndrome infectieux du tractus respiratoire inférieur. Ce virus, HboV, est un virus ADN monocaténaire, de la famille des *Parvoviridae* (sous-famille *Parvovirinae*), du genre *Bocavirus* (par analogie avec un virus bovin et un virus canin, avec lesquels il a 42 % d'homologie). Depuis, ce Bocavirus humain a été retrouvé en Californie [2], en Australie [3], au Japon [4], au Canada [5], et en France [6], dans des conditions similaires. Deux études récentes menées, l'une à la *Yale University* (New Haven, États-Unis) [7], l'autre à Edimbourg (Royaume-Uni) [8], complètent et raffinent les données épidémiologiques et cliniques. Dans l'étude menée aux États-Unis, on a exploré par PCR (en utilisant les amorces de l'étude originale) les sécrétions respiratoires de 425 enfants présentant un syndrome respiratoire, après avoir éliminé par PCR multiplex les virus connus : virus respiratoire syncytial (RSV), influenza A et B, parainfluenza, adénovirus.

> Grâce à une techni-

lèvements, provenant de 574 malades (8,2%). Le virus serait-il plus fréquent dans les Iles Britanniques ? Les auteurs suggèrent plutôt la puissance de leur technique, et le fait que le HboV est fréquemment associé à d'autres virus, association qui n'avait pas été recherchée jusqu'à présent. Statistiquement

troisième

en fréquence, HboV est surtout associé au RSV et aux adénovirus. Sa fréquence est maximale en décembre et janvier, identique à celle du RSV. Le profil d'âge, dans cette dernière étude montre presque exclusivement des enfants très jeunes (< 5 ans), les deux cas chez des adultes coïncidant avec un syndrome d'immuno-

dépression. Peut-on évoquer le même déficit immunitaire pour la présence de HboV chez des individus qui ne sont plus des enfants dans la série américaine ? La notion d'un virus émergent à l'origine, ou en complément d'un autre, comme cause d'un syndrome respiratoire, demande sûrement à être approfondie pour mieux évaluer son incidence clinique. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

## Auto-immunité des affections virales et surinfections bactériennes

bactériennes au cours des maladies virales, c'est le drame de l'évolution du Sida, cause de centaines de milliers de morts. C'est aussi à des surinfections que sont dus les accidents de choc septique. Divers mécanismes ont été suggérés. Une étude expérimentale sur un modèle murin, faite par des chercheurs de Zurich, en Suisse, propose une réponse par un mécanisme d'auto-immunité [1]. Les auteurs ont inoculé à des souris le virus LCMV (virus ARN de la chorioméningite lymphocytaire) qui n'est pas cytopathique, mais a une diffusion systémique rapide avec très forte induction de l'IFN-1. La surinfection a été provoquée par des bactéries à Gram +, *Listeria monocytogenes* (L.m.) ou *Staphylococcus aureus*. Ces bactéries entraînent normalement une vive réaction immune avec attraction des granulocytes, et secondairement des macrophages dépendant des cellules T, qui phagocytent les bactéries. On sait par ailleurs que la neutropénie induite par des médicaments cytotoxiques, une irradiation ou des anticorps monoclonaux accroît la susceptibilité aux infections. La susceptibilité à L.m. augmente rapidement chez les souris préalablement infectées par LCMV. En l'absence de surinfection bactérienne, on constate une apoptose intra-médullaire des granulocytes, qui reviennent à leur taux normal vers J9. Au cours de la surinfection s'ajoute un défaut de migration des granulocytes vers le site de l'infection. Le rôle de l'IFN-1 a été testé sur des souris chez lesquelles

> On connaît la fréquence des surinfections

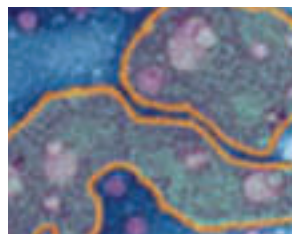
avait été invalidé le récepteur IFNAR. Chez les animaux *IFNAR*<sup>-/-</sup>,

la granulocytopenie n'est pas retrouvée. Au contraire, le traitement de souris sauvages par l'IFN-1 montre une granulopénie dose-dépendante. Un autre argument en faveur du rôle de l'IFN-1 est apporté par une mesure des titres bactériens, 1 000 fois plus grand chez l'animal sauvage que chez la souris *IFNAR*<sup>-/-</sup>. Une susceptibilité accrue aux infections L.m. a été décrite, due au ligand du récepteur TLR3, poly(I:C). Après un essai de traitement par poly(I:C), en même temps qu'une infection par L.m., l'augmentation des titres bactériens n'a été observée que chez les souris exprimant IFNAR et l'examen de la moelle montre alors une apoptose. Une susceptibilité comparable aux surinfections a été retrouvée avec *S. aureus*, ainsi qu'avec *Salmonella typhimurium* qui est à Gram-. Enfin la résistance aux infections est récupérée quand le taux des granulocytes médullaires est revenu à la normale. L'ensemble de ces données permet de conclure au rôle de l'IFN-1 et de son effet granulotoxique pour expliquer la susceptibilité aux surinfections. Pourra-t-on trouver là une piste d'abord thérapeutique ? ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)



## Nouveau mécanisme de sclérose glomérulaire : où il est encore question d'ACE2

### > L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type II (ACE2)

est une monocoxy-peptidase qui engendre l'angiotensine 1-9 (Ang 1-9) à partir de l'Ang I et l'Ang 1-7 à partir de l'Ang II, l'activité catalytique étant 400 fois plus grande quand l'Ang II est le substrat. On peut donc s'attendre à ce qu'une perte de cette enzyme conduise à l'accumulation d'Ang II et à un déficit en Ang 1-7 qui est un antagoniste physiologique de l'Ang II. Au contraire, l'inhibition de l'ACE classique qui transforme Ang I en Ang II produit une diminution de la production d'Ang II. ACE et ACE2 ont ainsi des effets opposés et le rôle de l'ACE2 suscite un intérêt croissant [1] (→). Oudit *et al.* [2] ont cherché à savoir si l'ACE2 qui est exprimée majoritairement dans les reins pouvait être impliquée dans le mécanisme des néphropathies. Pour tester cette hypothèse, ils ont examiné l'impact sur l'histologie et la fonction rénale de l'inactivation du gène *ACE2* localisé sur le chromosome X chez des souris mâles (*ACE2<sup>-y</sup>*) et femelles (*ACE2<sup>-/-</sup>*). À l'âge de 3 mois, on observait en microscopie électronique quelques foyers de dépôt de collagène fibrillaire dans le mésangium des souris mâles alors qu'à un an, des lésions de glomérulosclérose diffuse étaient évidentes en microscopie optique. En revanche, les souris femelles restaient indemnes. Les études d'immunohistochimie identifièrent chez les souris mâles des dépôts des collagènes I et III ainsi que de fibronectine. Il s'y associait une protéinurie plus élevée que chez les témoins ; mais ces souris mâles n'étaient ni hypertendues ni diabétiques, ce qui suggérait le seul rôle d'un déséquilibre de la concentration locale d'Ang II vers les valeurs élevées

(→) m/s 2006, n° 12, p. 1044



Ce traitement protégea totalement ces souris qui, à un an, avaient des reins indistingables de ceux des souris sauvages. En revanche, alors qu'on pouvait imaginer que les souris doublement mutantes (*ACE<sup>-/-</sup>*) et (*ACE<sup>-y</sup>*) seraient également protégées du fait des effets opposés des deux enzymes, il n'en fut rien : on constata chez ces souris des anomalies des reins et des voies excrétrices, probablement parce que l'ACE a une distribution beaucoup plus large que l'ACE2 et que, peut être, les deux enzymes sont exprimées à des temps différents de la gestation. Comme les lésions glomérulaires induites par l'Ang II peuvent être attribuées, au moins en partie, à une production accrue de formes actives de l'oxygène,

on rechercha chez les souris mâles mutées des signes de stress oxydatif. En effet, on retrouva une augmentation des produits de peroxydation lipidique (malondialdéhyde) et une expression accrue dans les glomérules des kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK) 1 et 2. Les souris femelles étaient normales et le traitement par l'irbesartan prévenait l'apparition de ces effets chez les souris mâles. En conclusion, il apparaît que l'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le mécanisme des glomérulopathies dépendant de l'Ang II observées dans le sexe masculin. Il s'agit là d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle nécessitant la synthèse d'activateurs et non d'inhibiteurs comme dans le cas de l'ACE. ♦

**Raymond Ardaillou**

Académie de Médecine

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

.....

Quand la science rejoint l'art

Collection photographique de l'Inserm

(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 1039 : Lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte

(photo Giuseppina Caligiuri)

Page 1040 : Hybridation *in situ* à l'aide d'une sonde fluorescente spécifique de bras long du chromosome Y (photo Michel Depardieu)

Page 1040 : Réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et endosomes

(photo Thierry Galli)

Page 1041 : Protéine du sarcomère (photo Lucie Carrier)

Page 1041 : Reconstitution de la peau en culture (photo Louis Dubertret)

Page 1042 : Ovocyte humain juste après la fécondation (photo Jean Parinaud)

Page 1044 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)

Page 1046 : Capillaire de glomérule de rein (photo Bernadette Nabarra)

Page 1047 : Adénome du côlon (photo Jacques Bara)

Page 1047 : Coupe sagittale de cerveau humain (photo Stéphane Lehericy)

Page 1049 : Hémophagocytose (photo Geneviève de Saint-Basile)

Page 1049 : *Shigella* (photo Philippe Sansonetti)

Page 1050 : Mise en évidence *in vitro* des différents stades de développement

de cellules nerveuses (photo Corinne Demerens)

Page 1051 : Virus H5N1 (photo Michel Depardieu)

Page 1051 : Monocyte (photo Dimitri Dantchev)

Page 1052 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

**Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.

**Hervé Chneiweiss** Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, UMR 752 Inserm/Paris 5,

Plasticité gliale, Centre Paul Broca, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, 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. **Thierry Galli** Équipe Avenir Inserm, UMR 7592 CNRS P6-P7, Institut Jacques

Monod, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développe-

ment et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg - Saint-

Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

**Stéphane Hatem** Inserm U.621, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital,

75013 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement

et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

**Olivier Lortholary** Service des maladies infectieuses, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris,

France. **Lucie Parent** Département de Physiologie, Université de Montréal, 2960, chemin de la Tour,

H3C 3J7 Montréal, Québec, Canada.