

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 263 • Grève des agents du trafic vésiculaire et insulino-résistance
- 264 • T_{reg} : *Tyrannosaurus regulans* ?
- 264 • Chauve-souris et papillons : coévolution et compétition nocturne
- 265 • L'éthanol contre l'arthrite rhumatoïde
- 266 • L'éradication de la rougeole, un objectif accessible ?
- 266 • Salmonelle multirésistante et animaux de compagnie
- 267 • La tolérance au lactose a été un phénomène adaptatif
- 267 • VIH et flore digestive : un couple tueur
- 268 • Le lentivirus au secours de la létalité embryonnaire précoce par défaut placentaire
- 268 • Les récepteurs nicotinoïdes ont trouvé leur ancêtre
- 269 • Le « sursaut » évité par le zinc libre
- 269 • La glucose-6-phosphate déshydrogénase : une nouvelle cible de l'aldostérone
- 270 • T β RIII : un nouveau gène suppresseur des cancers du sein
- 270 • Séquençage du génome de *Trichomonas vaginalis* et pouvoir pathogène
- 271 • Les feux de l'amour chez les araignées
- 271 • Le tabac ou comment s'en débarrasser...
- 272 • Du jamais vu chez les guêpes femelles

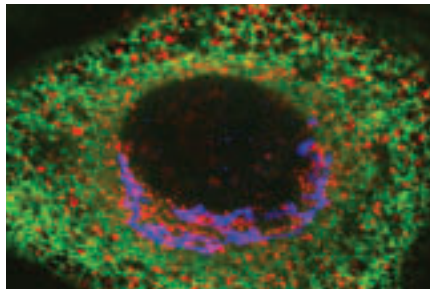
Grève des agents du trafic vésiculaire et insulino-résistance

> On connaît le rôle de l'insuline dans le contrôle de la glycémie, mais moins bien celui de son contrôle de la croissance des organismes, de la mouche à l'homme [1]. Deux articles complémentaires, publiés récemment dans *Nature*, mettent en évidence un rôle nouveau et important des protéines à domaine Sec7, les cytohésines, dans la signalisation de l'insuline. Famulok *et al.* [2] ont habilement exploité leur découverte récente d'un ARN aptamère ciblant le domaine Sec7 pour identifier, par criblage, SecinH3, un inhibiteur de cytohésines. Les cytohésines sont des activateurs des petites GTPases ARF (*ADP ribosylation factors*). Les ARF régulent le trafic vésiculaire et la structure des organites en recrutant des protéines du manteau, en régulant le métabolisme des phospholipides et en modulant la structure du cytosquelette d'actine, par exemple pour promouvoir le bourgeonnement de vésicules. Mais comment, où et en activant lequel de leurs effecteurs interviennent les cytohésines ? Pour les auteurs, l'association physique insulino-dépendante du complexe cytohésine-Arf6 avec le complexe récepteur à l'insuline-IRS est nécessaire pour la phosphorylation de IRS et, de manière subséquente, pour l'activation de la cascade de signalisation de l'insuline. Leur étude montre sans ambiguïté que l'inhibition des cytohésine 2 (ARNO) et cytohésine 3 par SecinH3 entraîne une insulino-résistance hépatique. L'insulino-résistance a vraisemblablement un rôle causal dans le diabète de type 2. Or, s'il est possible d'obtenir des souris transgéniques insulino-résistantes par invalidation conditionnelle du récepteur de l'insuline ou d'IRS2 dans le foie, des mutations dans ces gènes ne sont pas décrites pour la majorité des patients souffrant de diabète de type 2, suggérant que d'autres facteurs sont probablement impliqués. ARNO/cytohésine 3 pourraient être de ces facteurs et, de ce fait, leur fonction pourrait

être cruciale pour la régulation de la sen-

1. Colombani J, *et al.* *Science* 2005 ; 310 : 667-70.
2. Hafner M, *et al.* *Nature* 2006 ; 444 : 941-4.
3. Fuss B, *et al.* *Nature* 2006 ; 444 : 945-8.

sibilité des tissus répondant à l'insuline. Dans un tout autre modèle, chez la drosophile, Hoch *et al.* [3] ont démontré le rôle essentiel du gène *Steppke* (*step*) dans la cascade de signalisation de l'insuline. *step* code un membre de la famille des cytohésines et a une fonction clé dans la croissance de cet organisme. Un récepteur unique InR (*insulin receptor*) active la cascade hautement conservée qui inclut les protéines kinases PI3-kinase/Akt et augmente la croissance cellulaire via la rétention cytoplasmique du facteur de transcription FOXO. *step* agit en amont de la PI3-kinase et il est nécessaire pour la régulation correcte de Akt et de FOXO. Des mutations dans *step* entraînent une diminution significative de la taille et du poids des larves et des mouches adultes. De façon spectaculaire, l'ingestion de l'inhibiteur SecinH3 par les larves provoque un blocage de la cascade de signalisation de l'insuline et en corollaire, un défaut de croissance voisin du phénotype observé pour le mutant *step*. Arf6 est-elle directement impliquée dans la transduction du signal ? Ou a-t-elle un effet indirect ? L'endocytose du récepteur - dont on sait qu'elle pourrait être contrôlée par Arf6 - serait une étape indispensable à la transmission de certains signaux. À suivre... ♦

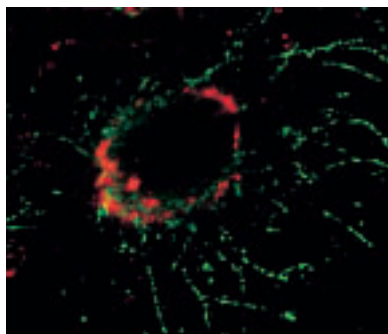


Hélène Barelli
IMPC-CNRS

✉ : barelli@ipmc.cnrs.fr

T_{reg} : Tyrannosaurus regulans ?

> **Non, bien sûr, aucun rapport entre les cellules T régulatrices (T_{reg}) et le célèbre *T. rex* du crétacé !** Dernière évolution de la notion de tolérance active née avec les cellules T suppressives de jadis, les T_{reg} sont définies comme des lymphocytes T CD4⁺CD25⁺ exprimant le facteur de transcription FoxP3 et doués de propriétés immunorégulatrices. Des mutations conduisant à l'inactivation du gène *FoxP3* provoquent chez la souris comme chez l'homme une forme létale de maladie auto-immune touchant plusieurs organes [1, 2]. Cependant, s'agissant d'une maladie génétique se déclarant très tôt au cours la vie, due à l'absence de production de cellules T_{reg} durant le développement lymphoïde, il n'était pas démontré qu'à l'âge adulte les cellules T_{reg} FoxP3⁺ soient aussi essentielles dans le contrôle de manifestations auto-immunes. C'est en tout cas ce que suggéraient les tentatives d'élimination des cellules T_{reg} chez la souris adulte, qui ne conduisent qu'à des atteintes auto-immunes modérées [3]. Afin de résoudre cette apparente contradiction, une équipe américaine a développé un modèle de souris chez lesquelles le gène codant pour le récepteur de la toxine diphtérique est inséré en aval du gène *FoxP3* sur le chromosome X [4]. L'injection de toxine diphtérique à ces souris permet d'éliminer complètement et sélectivement les cellules T_{reg}. Ainsi, l'élimination des T_{reg} à la naissance provoque le développement



des mêmes atteintes auto-immunes fatales que chez les souris où le gène FoxP3 a été inactivé (souris FoxP3^{-/-}), provoquées par l'hyper-activation des cellules T CD4⁺ autoréactives. Et qu'en est-il à l'âge adulte ? L'ablation des cellules T_{reg} chez des souris de 3 mois entraîne des atteintes auto-immunes sévères qui provoquent la mort des animaux en 3 semaines. Il apparaît donc clairement que les autres mécanismes d'immunosuppression, indépendants des T_{reg} et de FoxP3 chez des souris adultes, sont insuffisants pour contrôler l'activation des cellules T autoréactives responsables des pathologies observées. Ce sont bien les T_{reg} qui représentent l'élément essentiel au maintien permanent d'un état de tolérance périphérique. Reste à élucider leur(s) mécanisme(s) d'action pour les rendre encore plus célèbres que le grand lézard ! ♦

Christian Schmitt

Inserm U448

christian.schmitt@creteil.inserm.fr

> Pipistrelles et noctuelles volent aux mêmes heures de la nuit.

Mais les premières sont les prédatrices et les secondes sont les proies. En effet, les chiroptères, seuls mammifères capables de voler de façon active, se dirigent dans l'obscurité en émettant des ondes sonores de fréquence élevée se trouvant dans la partie ultrasonore du spectre audible (variant entre 20 et 80 kHz) et qui se répercutent sur les insectes en plein vol (écholocation). Quand ils approchent de la proie, l'amplitude du son qu'ils émettent augmente, il est plus bref, en même temps qu'un élargissement du spectre acoustique de leur biosonar raffine la sensibilité. L'ouïe des Lépidoptères a subi une adaptation progressive aux signaux acoustiques émis par les chauve-souris. Ce mode d'adaptation a été étudié par une équipe de Bristol (Royaume-Uni) chez le grand papillon jaune *Noctua pronuba*, de la famille des *Noctuidae* avec un système très sensible de laser Doppler [1]. Leur appareil auditif



comporte 3 neurones mécanosensoriels et ne serait que mal adapté aux sons émis par la chauve-souris. Mais les auteurs ont constaté que la stimulation par une série de sons purs (une seule fréquence) provoque chez le papillon des vibrations d'amplitude variable traduisant une modification non linéaire des propriétés mécaniques du sys-

Chauve-souris et papillons : coévolution et compétition nocturne



tème auditif. Il se produit aussi un déplacement vers les hautes fréquences quand l'amplitude du signal acoustique de la chauve-souris croît. On constate aussi une hystérésis de plusieurs minutes de cette adaptation, comme pour éviter le retour possible du prédateur. Des stimulations simulant le son émis par la chauve-souris afin de dissocier l'effet de l'amplitude du son de sa durée ont été produites. Les adaptations de la mécanique de la membrane tympanale de *Noctua* montrent une dépendance paramétrique de l'amplitude du son et non de sa répétition, avant de revenir à l'état initial. Ainsi, dans un appareil auditif très simple, se produit une adaptation sophistiquée à la coévolution compétitive entre papillons et chauve-souris (qui, cela a été démontré, s'adaptent de leur côté). À partir de leurs travaux, les auteurs proposent un modèle mathématique qui pourrait prédire la relation entre l'intensité du son et la réponse mécanique du système auditif. ♦

1. Windmill JFC, et al. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 2418-23.

Dominique Labie

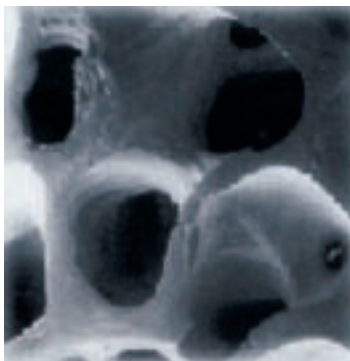
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



L'éthanol contre l'arthrite rhumatoïde

> À doses modérées, l'alcool a une action protectrice sur des affections cardiaques. Bien que la consommation excessive d'alcool soit toxique pour le système immunitaire et expose à des infections, certains auteurs ont affirmé que l'incidence du lupus érythémateux était moindre chez les sujets consommant de petites doses d'alcool [1], mais cette assertion a été controversée. Sur des données épidémiologiques, il aurait été considéré comme bénéfique dans l'arthrite rhumatoïde [2]. Une équipe suédoise a effectué une étude chez la souris de l'effet de l'éthanol, en quantités non toxiques pour le foie, sur l'arthrite induite par le collagène de type II (CII), modèle de l'arthrite rhumatoïde chez l'homme [3]. Deux séries de souris ont reçu soit de l'eau, soit de l'eau avec 10 % d'éthanol, avant de recevoir du CII à des doses induisant une arthrite. Une autre série a reçu de l'acétaldéhyde, un métabolite de l'alcool. Après 9 jours, les manifestations d'arthrite sont nettement moindres dans les séries ayant reçu de l'alcool (5/25 versus 23/27, $p < 0,001$). On observe aussi une réaction anti-inflammatoire (\searrow IL-6, \nearrow IL-10). L'éthanol provoque une diminution de la migration leucocy-



taire et exerce une régulation négative sur le taux d'expression nucléaire des facteurs NF- κ B et AP-1. Il s'accompagne d'une élévation significative du taux de testostérone, d'une diminution du cortisol, et prévient la diminution de la densité minérale osseuse qui survient habituellement dans l'arthrite. Les études histologiques comparatives sont concluantes, avec une nette diminution de la déminéralisation de l'os trabéculaire. Les auteurs concluent qu'une consommation d'alcool, modérée mais régulière, s'oppose à l'apparition et ralentit l'évolution de l'arthrite induite par CII chez la souris par une interaction avec le système de l'immunité innée. Cette médiation anti-inflammatoire serait indirecte, par interférence avec les mécanismes relayés par NF- κ B. L'augmentation de production de testostérone entraînerait une régulation négative des cytokines/chimiokines pro-inflammatoires et ralentirait la migration des leucocytes. Décidément, les bienfaits

des boissons alcoolisées sont innombrables... à condition de les consommer avec modération. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

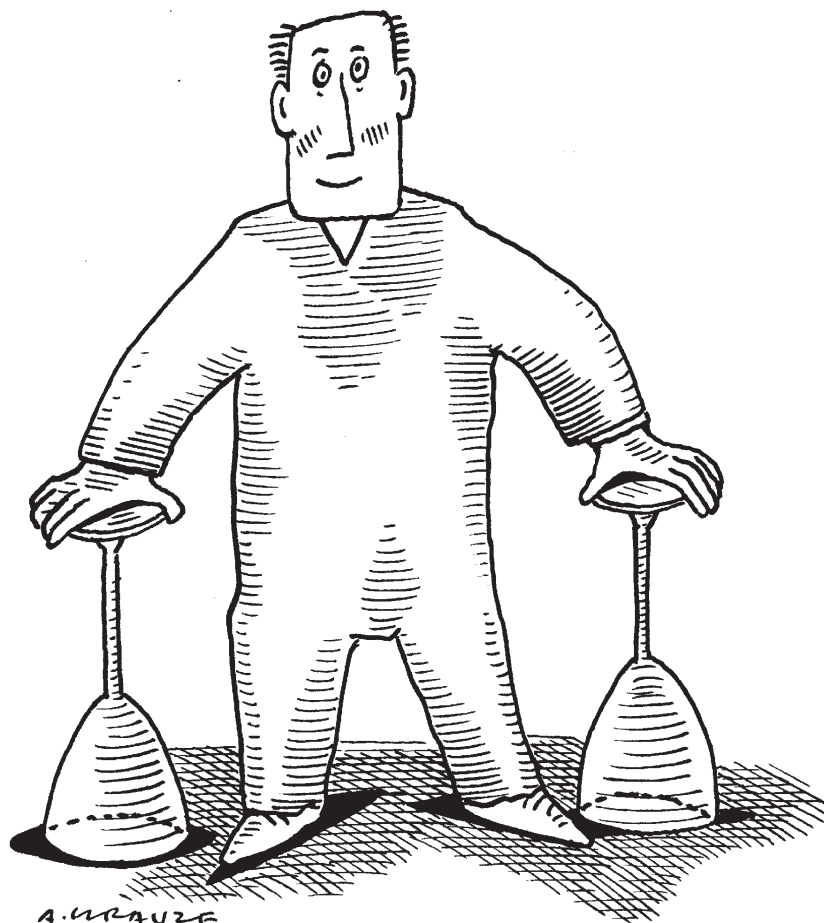
labie@cochin.inserm.fr

1. Bengtsson AA, et al. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 563-7.

2. Cerhan JR, et al. *J Rheumatol* 2004 ; 29 : 246-54.

3. Jonsson IM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 258-63.

taire et exerce une régulation négative sur le taux d'expression nucléaire des facteurs NF- κ B et AP-1. Il s'accompagne d'une élévation significative du taux de testostérone, d'une diminution du cortisol, et prévient



Andrzej Krauze (© mars 2007)

L'éradication de la rougeole, un objectif accessible ?

majeure d'infection létale chez l'enfant : 135 millions de cas vers les années 1960 avec 6 millions de décès, l'immunosuppression liée à la maladie entraînant les complications mortelles. Les vaccinations ont débuté en 1974. Un programme de vaccination universelle à l'âge de 9 mois a été instauré par l'UNICEF en 1990. Aux environs de l'an 2000, l'addition en routine d'une injection de rappel entre

1. Wolfson L, et al. *Lancet* 2007 ; 369 : 191-200.
2. Grais RF, et al. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e16.

18 mois et le début de la scolarité a été planifiée. Ce programme est actuellement appliqué dans 47 pays. Les résultats viennent d'être évalués par l'OMS et le CDC (*Center for Disease Control*) [1]. En 5 ans, une réduction de 60% de la mortalité a été obtenue (de 873 000 à 345 000 environ). Les meilleurs résultats ont été observés dans la région de l'Ouest Pacifique : 81 %, un peu moins en Afrique : 75 %, ou en Méditerranée Orientale : 62 %. La seconde dose vaccinale s'est avérée efficace, obtenant une immunité de 95 %. Dans les pays industrialisés, la mortalité est actuellement de l'ordre de 0,05 %, elle est de 0,8 % en Asie et dans le Pacifique, de 3 % en Afrique. C'est dans ce continent que la diminution de décès a été la plus élevée en valeur absolue, mais elle est très inégalement répartie : des taux inacceptables de mortalité sont encore observés dans certains

> La rougeole a été longtemps la cause

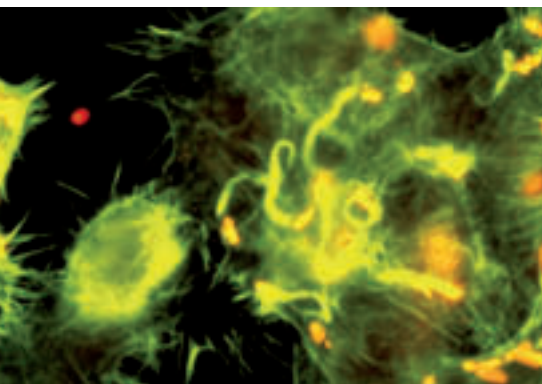
districts au Niger, au Nigeria, au Tchad [2], et ils restent inconnus au Sierra Leone. Malgré ces lacunes, on constate

que le but (réduire la mortalité de 50 % entre 1999 et 2005) a été dépassé. Les campagnes de vaccination devraient, en s'étendant, améliorer encore ces résultats. Comme l'homme est le seul hôte du virus, qu'il n'existe pas de réservoir animal, ces programmes de vaccination dont l'efficacité s'avère confirmée pourraient encore faire diminuer la fréquence de la maladie, voire la faire disparaître. L'éradication de la rougeole, une réelle priorité de santé publique, ne semble pas hors de portée. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> Les infections par salmonelles sont d'une grande fréquence, le plus souvent d'origine alimentaire. Des épidémiologistes du CDC (*center for disease control*) d'Atlanta (États-Unis) ont rapporté dernièrement la mise en évidence de cas de salmonelloses hautement résistantes dues au contact avec des animaux de compagnie [1]. En août 2004,

des vétérinaires du Minnesota identifièrent par électrophorèse en champ pulsé, au cours de salmonelloses létales chez des hamsters, un germe spécifique, *Salmonella enterica* sérotype *Typhimurium*. À la même époque, deux cas humains furent observés : (1) en Caroline du Sud chez un garçon de 4 ans, après l'achat d'un hamster ; (2) dans le Minnesota chez un enfant de 5 ans, après achat d'une souris. Les deux animaux moururent dans les jours suivants. Une recherche au niveau national permit alors d'identifier 28 cas de *S. enterica* sérotype *Typhimurium* dans 10 États, depuis la Géorgie

jusqu'à l'Arkansas. Il fut possible d'interroger 22 familles, dont 13 avaient eu des contacts récents avec de petits

1. Swansonb SJ, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 21-8.

Salmonelle multirésistante et animaux de compagnie

animaux achetés dans des commerces spécialisés. Toutes ces souches de salmonelles étaient multirésistantes ; les animaux étaient des hamsters, des souris ou des rats. En traçant l'origine des animaux contamineurs, il n'a pas été possible de retrouver une source unique. Il n'est pas exclu qu'il y ait eu contamination au cours d'un transport. La multirésistance s'expliquerait par le fait que les animaux d'élevage reçoivent systématiquement un traitement antimicrobien qui réduit les infections chez l'animal, mais peut multiplier par 1 000 l'élimination fécale de germes résistants. La possibilité d'une infection des rongeurs par *S. enterica* sérotype *Typhimurium*, qui diffère peu de la souche humaine *S. enterica* sérotype *Typhi*, devra être évoquée devant des formes sévères car elle implique, en effet, une adaptation du traitement. Les petits animaux, on le voit, ne sont pas toujours de bonne compagnie. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

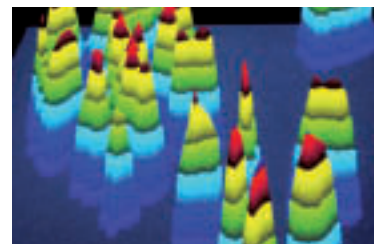


La tolérance au lactose a été un phénomène adaptatif

> **Chez la majorité des humains, la capacité à digérer le lactose diminue rapidement après le sevrage en même temps que baisse le taux d'expression de la lactase.** Ce processus est très variable selon les populations. En Europe, l'expression de l'enzyme, élevée chez les Scandinaves (> 90 %), est plus faible dans les pays du Sud (~ 50 %). Il existe des arguments pour que le gène de la lactase, situé en 2q21, soit contrôlé en *cis*. Des études de structure de cette région ont mis en évidence, à ~ 22 kb en amont du locus *LCT*, un gène régulateur *MCM6* (*minichromosome maintenance 6*) et deux polymorphismes (SNP) dont l'un C/T-13910 dans l'intron 9 du gène se présente comme associé (à près de 100 %) à la persistance de la lactase (LP). Ces données sont en faveur de l'hypothèse d'une sélection contemporaine de la domestication du bétail, il y a 8 000-9 000 ans [1]. La recherche de ce SNP en Afrique a montré qu'il est rare, voire absent dans la plupart des populations. Une étude, coordonnée par une équipe de l'Université du Maryland (États-Unis) a été menée dans 3 pays d'Afrique de l'Est, le Kenya, la Tanzanie et le Soudan, et a analysé 470 échantillons dans des groupes ethniques distincts par leur localisation géographique et leur langue [2]. Ce travail, mené

1. Enattah NS, et al. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 233-7.
2. Tishkoff SA, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 31-40.
3. Check E. *Nature* 2006 ; 444 : 994-6.

dans des conditions difficiles, a duré plusieurs années [3]. Trois nouveaux SNP différents du motif européen : G/C-14010, T/G-13915 et C/G-13907, ont été identifiés. L'hypothèse selon laquelle ces SNP contrôlent l'expression de la lactase - de façon très significative en ce qui concerne G/C-14010 et seulement probable pour les 2 autres - repose sur trois arguments : (1) le SNP G/C-14010 est fréquent et associé de façon significative à l'expression de la lactase dans les populations nilo-sahariennes du Kenya et de Tanzanie, quasi absent au Soudan ; (2) le contexte génomique de ce SNP constitue un haplotype fixe particulièrement étendu, ~2Mb (1,8 à 3,5 MB) ; (3) ces SNP affectent de façon très significative l'expression *in vitro* du promoteur du gène *LCT*, mesurée par la luciférase comme gène rapporteur. Une sélection positive du chromosome porteur de l'allèle C-14010 aurait eu lieu récemment, c'est-à-dire il y a environ 3 000 à 7 000 ans. La sélection s'est produite, comme en Europe, dans des populations pastorales ayant domestiqué le bétail et dont le lait était un aliment majeur. Sa présence dans des groupes linguistiques précis en fait un bel exemple de co-évolution génétique et culturelle. Enfin, l'évolution de la LP, à des époques et modes de vie comparables, sous l'action de polymorphismes différents, est démonstrative d'une adaptation convergente en Europe et en Afrique de l'Est. Ce travail, encore incomplet, ouvre la voie à la recherche d'autres processus d'adaptation. ♦



Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> **L'une des caractéristiques majeures de l'infection par le VIH est l'activation chronique du système immunitaire conduisant à l'épuisement de la réponse immune, à la déplétion progressive du pool lymphocytaire T et à la progression vers le stade Sida.** Les causes de cette activation restaient à ce jour inconnues. Or, un mécanisme étiologique majeur vient d'être identifié par Brenchley et al. [1, 2] : la translocation digestive chronique de produits bactériens, notamment de lipopolysaccharides (LPS). La perte d'intégrité de la barrière digestive pourrait être liée à l'association de lésions muqueuses et d'une déplétion lymphocytaire T CD4⁺ locale précoce induite par le VIH. Les auteurs ont objectivé des taux élevés de LPS dans le plasma des malades séropositifs, des signes d'une stimulation chronique des monocytes sanguins par le LPS chez ces malades ainsi qu'une association forte entre taux plasmatiques élevés de LPS et taux sanguins d'IFN α et de lymphocytes T CD8⁺ activés. Quand un traitement antirétroviral actif



est introduit, on note une baisse significative du taux de LPS chez les malades, et une association entre réduction du taux de LPS et reconstitution CD4⁺ sous traitement. Ce dernier point pourrait participer à l'efficacité démontrée de la zidovudine dans la prévention des bactériémies à

VIH et flore digestive : un couple tueur

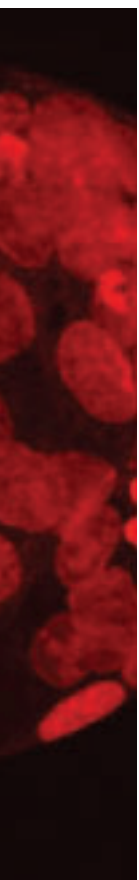
Salmonella sp. chez les malades séropositifs pour le VIH, efficacité jusqu'alors rapportée à un effet antibiotique *per se* [3]. Alors que des données expérimentales et cliniques suggèrent, notamment au cours du sepsis sévère, le rôle anti-inflammatoire et « tolérigène » de l'exposition préalable au LPS [4], les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les produits microbiens conduisent ici à une activation immunologique restent à élucider. Cependant, ces résultats majeurs ouvrent la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques : blocage de la propagation muqueuse du VIH, restauration de l'intégrité de la barrière digestive, blocage de l'activation immunologique par le LPS. ♦

1. Brenchley JM, et al. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1365-71.
2. Brenchley JM, et al. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 235-9.
3. Casado JL, et al. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 1553-6.
4. Cavillon JM, et al. *J Endotox Res* 2003 ; 9 : 101-7.

Caroline Charlier

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

Caro_charlier@yahoo.fr



> En vingt ans, nombre de gènes ont vu leur fonction au moins partiellement décryptée par invalidation génique. Néanmoins, dans certains cas, la létalité précoce des embryons mutés empêchait de comprendre leur rôle. Deux possibilités s'offraient alors aux chercheurs : l'invalidation conditionnelle – permettant d'invalider les gènes spécifiquement dans un tissu donné ou à un moment donné, – ou la complémentation par chimères tétraploïdes qui permet à des blastocystes, composés de cellules tétraploïdes d'embryons normaux agrégées à des cellules embryonnaires mutantes, de s'implanter et de poursuivre leur développement embryonnaire. Si ces techniques aboutissent à l'obtention d'animaux viables, elles ne permettent pas toujours de déterminer si la mort précoce de l'embryon était alors imputable au placenta ou à l'embryon lui-même. Pour contourner cette difficulté, une équipe de chercheurs japonais a alors imaginé transduire uniquement le trophoblaste d'animaux mutants [1]. Chez l'embryon pré-implantatoire, les cellules trophoblastiques sont les premières cellules différenciées qui peuvent être distinguées des cellules de la masse cellulaire interne. Elles formeront les composants cellulaires structurels et fonctionnels du placenta. Lorsqu'un zygote au stade de 2 cellules, débarrassé de sa membrane pellucide, est transduit par un vecteur lentiviral exprimant un marqueur fluorescent, ce dernier sera exprimé de façon uniforme à la fois dans l'ensemble du fœtus et du placenta. En revanche, si le lentivirus est mis en contact de l'embryon plus tard, au stade blastocyste (J5-6) dépourvu de pellucide, la fluorescence est alors détectée uniquement dans le trophoblaste. Les auteurs mirent donc en

1. Okada Y, et al. *Nat Biotechnol* 2007 ; 25 : 233-7.

Le lentivirus au secours de la létalité embryonnaire précoce par défaut placentaire

application cette observation en testant leur approche sur deux modèles mutants murins de placentation : les souris déficientes en *Ets2* et en *Mapk14* (*mitogen-activated protein kinase*). Dans les deux cas, le vecteur lentiviral permet de contourner la létalité précoce embryonnaire. De plus, dans le cas des mutants *Ets2*, les auteurs purent conclure qu'un niveau critique de *Ets2* était requis pour sauver le phénotype.

Quant aux mutants *Mapk14*, le défaut de placentation fut sauvé non seulement par un lentivirus exprimant *Mapk14*, mais également par un vecteur exprimant un autre membre de la famille : *Mapk11*, qui n'est normalement pas ou peu exprimé dans le placenta. Ainsi, cette technique va donc non seulement permettre d'analyser la fonction non placentaire de certains gènes ubiquistes au cours du développement mais aussi, naturellement, d'étudier les bases moléculaires de la fonction du placenta, si difficiles à appréhender *in vivo* jusqu'à présent. ♦

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Les récepteurs nicotinoïdes ont trouvé leur ancêtre

dans la neurotransmission rapide. La super-famille des récepteurs-canaux de type nicotinoïde (parce que ressemblant aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine), plus connus maintenant sous l'appellation récepteurs-canaux à boucle Cys (pont disulfure entre deux cystéines sur la partie extracellulaire amino-terminale de toutes les sous-unités de la famille), ne comptait à ce jour de représentants que chez les eucaryotes. Des séquences homologues avaient bien été décrites chez les procaryotes, mais il leur manquait cette partie de la séquence amino-terminale extracellulaire liant les ligands chez leurs homologues eucaryotes. Cette absence avait fait douter de leur expression fonctionnelle. Bocquet et ses collaborateurs ont permis de lever ce doute [1]. Ils ont cloné l'un de ces homologues procaryotes des canaux à boucle Cys chez une cyanobactérie (*Gleobacter violaceus*). Exprimés dans des œufs de xénope ou des cellules HEK293, ces canaux, dénommés Glvi, ont toutes les propriétés les autorisant à entrer dans la super-famille des « boucle Cys ». Particularité remarquable cependant : ils ne sont pas

> Les récepteurs-canaux jouent un rôle prépondérant

en protons. Tout comme leurs homologues eucaryotes, les Glvi sont capables de s'associer en pentamères, le second segment transmembranaire de chaque sous-unité formant un morceau du pore canalaire, perméable dans leur cas aux cations. Contrairement aux autres membres de la famille, leur comportement semble peu modulable (activation lente, absence de désensibilisation), faisant d'eux une sorte de plus petit commun dénominateur de cette famille, proche de la forme ancestrale supputée. C'est d'ailleurs là que réside

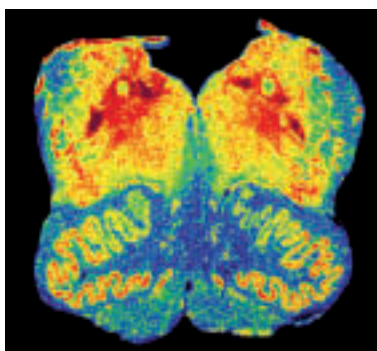
un de leurs intérêts majeurs : si l'on excepte l'étude cristallographique d'une protéine libre liant l'acétylcholine structurellement proche des canaux à boucle Cys, on connaît encore très mal leur structure réelle. Nul doute qu'un membre procaryote de cette famille (donc potentiellement exprimable en quantité « cristallisable ») intéressera les firmes pharmaceutiques à l'affût de modulateurs de ces canaux, qui ne comptent plus leurs *blockbusters* (songez simplement aux benzodiazépines,

effecteurs allostériques positifs des récepteurs-canaux du GABA). ♦

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be



1. Bocquet N, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 116-9.

activés par un ligand, mais par des variations extracellulaires de la concentration



Le « sursaut » évité par le zinc libre

> **Le zinc fait partie de ces espèces ioniques « rares » de l'organisme** aux effets pléiotropes, mais dont on connaît finalement peu les rôles physiologiques. C'est surtout vrai en ce qui concerne les 10 % de zinc à l'état libre, les 90 % restant étant liés à des protéines



Blende (sphalérite) (ZnS)

dont les implications sont mieux documentées. Parmi les cibles pharmacologiques de ce zinc libre, on compte principalement des canaux ioniques, dont les deux grandes familles de récepteurs-canaux excitateurs (récepteurs du glutamate de type NMDA et AMPA) et inhibiteurs (récepteurs du GABA de type A et de la glycine sensibles à la strychnine). Sur la base de ces effets pharmacologiques et de la présence de zinc à proximité de synapses excitatrices et inhibitrices, une implication du zinc (ou de son absence) dans diverses pathologies de l'excitabilité neuronale, dont l'épilepsie, a été maintes fois supputée, mais jamais à ce jour démontrée. L'hyperplexie

(ou maladie du sursaut) est une de ces maladies de l'excitabilité,

1. Hirzel K, et al. *Neuron* 2006 ; 52 : 679-90.

plutôt rare. Cette maladie génétique transmise le plus souvent en dominance implique un déficit de la neurotransmission glycinergique au niveau du bulbe rachidien et de la moelle épinière. Plusieurs mutations de sous-unités du récepteur de la glycine ($\alpha 1$, β) ou de ses transporteurs conduisent à ce phénotype, tant chez l'homme que dans les modèles animaux. Une des dernières mutations décrites de la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur de la glycine induisant cette anomalie neuromotrice chez la souris est artificielle [1] : elle a pour conséquence, via une simple substitution D80A dans le gène *Gral1*, une élimination ciblée de l'effet potentiateur du zinc sur les réponses glycine. Chez ces animaux, le nombre de récepteurs à la glycine, leur localisation synaptique et leurs propriétés physiologiques et pharmacologiques (excepté leur potentiation par le zinc...) sont équivalents en tous points aux animaux sauvages. La transmission glycinergique enregistrée *ex vivo* sur tranches est cependant moins efficace, comme on peut aussi l'observer en présence d'un chélateur de zinc chez les animaux normaux. C'est la première fois qu'on démontre *in vivo* que le zinc endogène module une neurotransmission relayée par des récepteurs-canaux. Ne vous précipitez cependant pas tout de suite sur des compléments zingués pour éviter de « sursauter » : le zinc a, sur d'autres canaux, notamment au niveau supraspinal, des effets plutôt inhibiteurs. L'effet global est donc assez imprévisible... ♦

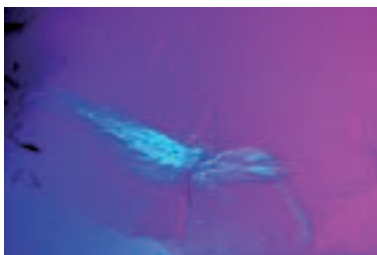
Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

✉ jeanmichel.rigo@uhasselt.be

La glucose-6-phosphate déshydrogénase : une nouvelle cible de l'aldostérone

> **La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est la principale source intracellulaire de la forme réduite du phosphate de nicotamide adénine dinucléotide (NADPH) qui maintient une concentration suffisante de glutathion réduit dans la cellule et limite ainsi la quantité de formes actives de l'oxygène (FAO) présentes.** C'est aussi un cofacteur de la NO synthase endothéliale (eNOS). On comprend donc que le déficit en G6PD conduise au stress oxydant et au manque de NO, le tout aboutissant à une diminution de l'amplitude de la réponse vasodilatatrice suivant un stimulus endothélial. L'aldostérone, connue essentiellement comme l'hormone d'épargne du sodium, est considérée



aussi comme un facteur pro-fibrosant. Léopold et al. [1] viennent de montrer que, par son effet inhibiteur de l'expression de la G6PD, elle réduisait aussi la réponse vasodilatatrice médiée par l'endothélium. Ils ont, d'abord, observé que l'expression de l'ARNm et de la protéine G6PD ainsi que l'activité enzymatique de cette dernière dans des cellules endothéliales d'aorte de bœuf ou d'artère coronaire humaine étaient diminuées après traitement par l'aldostérone. Il en était de même pour le

NADPH. Les cellules traitées produi-

saient plus de FAO que les témoins et l'activité de la eNOS était diminuée. Cet effet de l'aldostérone était supprimé en présence de spironolactone ou lorsqu'on utilisait des cellules endothéliales provenant de souris déficientes en

G6PD, ce qui montre qu'il s'agissait d'un effet initié par l'activation du récepteur des minéralocorticoïdes et dépendant de la G6PD. Le mode d'action de l'aldostérone sur la G6PD passe par l'augmentation de la concentration d'AMP cyclique (AMPc) suivie de l'activation de la protéine kinase A (PKA) qui, à son tour, stimule le modulateur de l'élément de réponse à l'AMPc (CREM, *cyclic AMP responding element modulator*).

Il s'ensuit une inhibition de la fixation de la protéine de liaison à cet élément répondeur (CREB, *cyclic AMP responding element binding protein*) et une diminution de la transcription de *G6pd*. *In vivo*, la perfusion continue d'aldostérone à des souris à l'aide de mini-pompes implantables produisit une diminution de l'expression et de l'activité de la G6PD ainsi que de la concentration de NADPH dans l'aorte. Il s'y associait une production accrue

de FAO et une diminution de la réponse vasodilatatrice de l'artère mésentérique en réponse à l'acétylcholine. Ces effets de l'aldostérone étaient abolis après traitement par la spironolactone ou transfert du gène *G6pd* inséré dans un adénovirus qui tous deux rétablissaient une activité normale de la G6PD. L'aldostérone apparaît ainsi comme une hormone aux multiples facettes dont les effets dépassent le simple contrôle de l'activité du canal à sodium du tube collecteur. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

✉ raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

1. Léopold JA, et al. *Nat Med* 2007 ; 13 : 189-97.

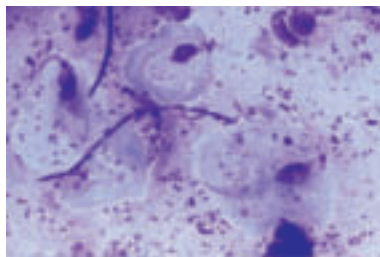
TβRIII : un nouveau gène suppresseur des cancers du sein

> Le facteur transformant de croissance (TGF-β) est une cytokine qui contrôle la prolifération, la différenciation et la motilité cellulaires ainsi que l'apoptose. Il ralentit la progression du cancer du sein à la phase initiale alors qu'il l'accélère plus tardivement. Il exerce ses effets en se liant à son récepteur de type II (TβRII), ce qui est suivi de la phosphorylation du récepteur de type I (TβRI) activant ainsi le domaine protéine kinase de ce dernier. La voie de signalisation passe ensuite par des facteurs de transcription appelés *smad* (*mad, mothers against decapentaplegic* étant un gène de la drosophile). Le récepteur de type III (TβRIII) est un corécepteur qui favorise la liaison du TGF-β à TβRII. Dong *et al.* [1] ont cherché à savoir si des mutations somatiques, fréquentes dans les tumeurs du sein, pouvaient être retrouvées dans un ou plusieurs des composants de ce système. Ils ont observé que l'expression de l'ARNm de TβRIII était diminuée dans une collection de biopsies quel que soit le type histologique et cela d'autant plus que le cancer était à une phase avancée. Il en était de même pour l'expression de la protéine mesurée par immunohistochimie. Ce phénomène n'était pas dû à des mutations, mais à une perte d'hétérozygotie, fréquemment retrouvée dans la région chromosomique 1p32 qui contient le locus du gène de

1. Dong M *et al.* *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 206-17.

Séquençage du génome de *Trichomonas vaginalis* et pouvoir pathogène

> Le *trichomonas vaginalis* est un protozoaire unicellulaire muni de 5 flagelles à son pôle antérieur et d'une membrane ondulante. Il provoque chez les femmes, surtout entre 16 et 35 ans, des vaginites avec leucorrhées et parfois des lésions hémorragiques. Il peut aussi être la cause de prostatites et d'urétrites chez l'homme. Le séquençage du génome de *Trichomonas vaginalis* va peut-être apporter un regain d'attention et de nouvelles possibilités de traitement pour les trichomoniasis, très répandues dans le monde, et parfois négligées. Réalisé par un groupe international de plus de 50 chercheurs, il apporte des données intéressantes sur ce parasite et les mécanismes moléculaires de son pouvoir pathogène [1]. Les deux tiers du génome sont constitués de séquences répétées et d'éléments transposables qui doivent résulter d'une expansion importante et récente. Des protéines impliquées dans la réparation des lésions de l'ADN, dans la restructuration de la chromatine, et chose plus étonnante, qu'on n'attendait pas



TβRIII. La fréquence de la perte d'hétérozygotie était corrélée négativement au degré d'expression de TβRIII. A ce premier mécanisme, on peut en ajouter un autre qui pourrait être une boucle de rétro-action entre l'élévation de la concentration de TGF-β aux stades évolués du cancer et l'expression de TβRIII. Les auteurs ont ensuite marqué par la luciférase des cellules de cancer mammaire murin (4T1). Ils les ont transfectées ou non avec TβRIII, puis injectées à des souris qui ont développé une tumeur mammaire. Le développement macroscopique de la tumeur fut identique dans les deux groupes ; mais, le délai d'apparition, le nombre et la taille des métastases pulmonaires ainsi que l'extension locale jugée par un examen histologique furent inférieurs chez les souris ayant reçu des cellules transfectées. Le mécanisme de cette différence réside dans l'effet inhibiteur de TβRIII sur l'angiogenèse tumorale. Pour mieux savoir comment l'expression de TβRIII est reliée au caractère invasif de la tumeur, une deuxième lignée de cellules tumorales (MD-MB231) cultivées dans un gel de collagène fut étudiée. La transfection de TβRIII dans ces cellules diminua l'envahissement local. Il en fut de même lorsqu'un mutant de TβRIII délété pour le domaine cytoplasmique fut utilisé suggérant que l'effet protecteur de TβRIII est dû à la libération dans le milieu du domaine extracellulaire qui va capter le TGF-β du milieu et ainsi annihiler ses effets. Cette hypothèse fut confirmée par la présence de récepteurs solubles dans le milieu d'incubation des deux lignées de cellules transfectées. La pertinence de ces résultats chez les femmes atteintes de cancer du sein est suggérée par la diminution de l'expression de TβRIII avec la progression de la tumeur, et le fait qu'une expression faible de TβRIII permet de prédire une évolution rapide. ♦

Raymond Ardaillou

Académie de médecine

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

chez ce parasite qui se divise par fission longitudinale, l'ensemble des protéines requises pour le déroulement de la méiose. Il est aussi équipé de gènes assurant la synthèse d'un sucre, absent chez l'hôte, le rhamnose (qui pourrait donc servir de cible dans un traitement de la trichomoniasis). La cytoadhérence (importante pour son pouvoir pathogène) dépend de nombreuses protéines de surface, homologues à celles de *Leishmania major*. Des protéines formant un pore doivent s'insérer dans la bicouche lipidique et provoquer une lyse osmotique du globule rouge, utile pour acquérir des lipides et du fer, ce qui expliquerait l'exacerbation des symptômes pendant la période menstruelle. Comme dans d'autres protistes microaérophiles dépourvus de mitochondries on trouve un hydrogénosome. On observe une corrélation entre la taille de *Trichomonas vaginalis* (supérieure à celle de *T. tenax*) et celle de son génome (160 Mb). Cette augmentation de taille est peut-être liée à la nécessité pour ce parasite de phagocyter de nombreuses bactéries, de limiter sa propre phagocytose par les cellules hôtes et d'augmenter la surface de la muqueuse vaginale à coloniser. Elle s'est peut-être produite à partir d'un ancêtre ayant migré de la sphère intestinale (habitat habituel des trichomonades) au tractus urogénital. ♦

1. Carlton JM, *et al.* *Science* 2007 ; 315 : 207-11.

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> Dans l'ordre des Aranéides, le mâle de l'espèce *Pisaura mirabilis* offre à sa belle pour la séduire une proie enveloppée dans un cocon de soie. Mais il existe bien d'autres façons de faire la cour : organiser une *party* fluorescente par exemple. Des chercheurs avaient observé l'an passé que l'araignée tropicale sauteuse *Cosmophasis umbratica* avait une

excellente vision, et que les photorécepteurs de ses yeux (au nombre de huit) étaient sensibles aux UV (< 400nm) [1]. Ils avaient aussi constaté une très nette différence entre les mâles et les femelles : le corps des mâles en son entier reflète les UV tandis que cette réflexivité est limitée aux palpes chez les

femelles. En poursuivant leurs recherches sur le rôle de ce dimorphisme sexuel, ils ont mis en évidence l'importance des UV et de la lumière verte dans la parade nuptiale des araignées de cette espèce [2]. Au cours de celle-ci, le mâle relève son abdomen, arque ses pattes et étend ses palpes en les faisant vibrer. La femelle y répond en inclinant son abdomen, en rentrant ses pattes et en faisant mine de s'enfuir brièvement. Mais si on place un filtre UV entre les partenaires, plus rien ne se produit. L'effet est réciproque car, si des araignées sont isolées individuellement par un filtre, elles ne trouvent plus de prétendants, qu'ils s'agissent des mâles UV- ou de femelles UV-. Dans cette parade nuptiale, les auteurs ont aussi constaté l'importance de la lumière verte, reflétée par le corps entier du mâle et les palpes des femelles. L'importance de la fluorescence induite par les UV avait déjà été rapportée chez certains invertébrés marins (la crevette *Lysiosquilla glabriuscula*) [3], ainsi que sur le plumage de certains perroquets (*Melopsittacus undulatus*) [4], mais jamais encore chez les araignées. ♦

1. Lim MLM, Li D. *Biol J Lin Soc* 2006 ; 89 : 397.
2. Lim MLM, et al. *Science* 2007 ; 315 : 481.
3. Mazel CH, et al. *Science* 2004 ; 303 : 51.
4. Arnold KE, et al. *Science* 2002 ; 295 : 92.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Melopsittacus undulatus

Le tabac ou comment s'en débarrasser...

> Après un accident vasculaire cérébral, un gros fumeur (40 cigarettes sans filtre par jour) s'était arrêté de fumer. Quand on lui demanda pourquoi, il répondit : « mon corps avait oublié mon envie de tabac ». Ce malade fait partie de l'étude réalisée par le groupe d'Antoine Bechara (*Southern California University*) sur le comportement des fumeurs après un accident vasculaire cérébral [1]. Parmi ces malades, à qui il est recommandé d'arrêter

le tabac après leur accident, beaucoup conservent leur addiction ou font de gros efforts avec plus ou moins de succès,

alors que quelques-uns cessent de fumer sans aucune difficulté. L'ensemble des malades avait des lésions localisées dans l'insula ou le cortex orbito-frontal, régions qui interviennent dans le besoin de consommer à nouveau une drogue une fois la dépendance établie. En IRM fonctionnelle dans l'insula, le noyau accumbens, le VTA (aire tegmentaire ventrale), le thalamus et le cingulaire antérieur, une augmentation du débit sanguin apparaît lors de

l'écoute de morceaux de musique, qui déclenchent corrélativement des frissons chez certains sujets [2]. Sur 50 sujets ayant des lésions cérébrales dans des régions autres que l'insula, 19 réussirent à se libérer de leur habitude (dont



(© Christophe Simon, AFP)

seulement 4 sans effort), alors que 13 des 19 malades atteints de lésions de l'insula (droite ou gauche) ont pu cesser de fumer sans effort. Une analyse soigneuse des lésions des différents malades montre que, seules, celles qui touchent l'insula conduisent à ce comportement. Les sujets qui ont perdu le désir de fumer ont cependant conservé intact le plaisir de s'alimenter. Les auteurs supposent qu'en cas de lésions de l'insula, la perte de l'addiction ne se produit que pour des substances devenues agréables après apprentissage, et non pas de façon innée. En ces temps de mesures répressives, cette étude tombe à pic, mais il conviendra toutefois d'avoir confirmation par des travaux sur un plus grand nombre de malades et sur d'autres addictions acquises. En attendant, les fumeurs dont les récepteurs nicotiques sont encore intacts peuvent recourir à la varécline et au butropion qui, remboursés ou pas, ont un bel avenir commercial devant eux. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Du jamais vu chez les guêpes femelles

> Dans l'ordre des Hyménoptères, la détermination sexuelle se fait essentiellement par haplodiploïdie : les mâles sont haploïdes, issus d'œufs non fécondés et les femelles, issues d'œufs fécondés, sont diploïdes. Mais dans une espèce de guêpes parasite, *Nasonia vitripennis*, un groupe de chercheurs hollandais et américains vient de trouver des femelles haploïdes, ce qui ne s'était encore jamais vu. Au Canada, certaines colonies de *Nasonia vitripennis* comportent en effet 10 % d'œufs non fécondés qui se développent en gynandromorphes [1]. Le pourcentage peut croître quand on augmente la température (jusqu'à 40 %). Dans cette espèce, les femelles se distinguent des mâles par des antennes et des pattes plus foncées, des ailes plus grandes, et la présence d'un ovipositeur. Le phénotype des gynandromorphes va de la simple coloration des antennes à un aspect complètement identique aux femelles : dans ce cas, elles sont appelées femelles parthénogénétiques. L'hypothèse d'une action d'une bactérie symbiote, comme *Wolbachia*, a été exclue : le traitement par la tétracycline (à laquelle ces bactéries sont sensibles) n'a pas modifié le nombre ni l'aspect de ces femelles. La ploïdie



a été étudiée sur plusieurs centaines d'œufs et de larves à différents stades du développement. Par cytométrie de flux, le génome diploïde a été estimé à 312 Mb, comme dans des travaux antérieurs (<http://www.genome.clemson.edu/projects/nasonia/>). Il a été observé que toutes les femelles parthénogénétiques et les gynandromorphes sont haploïdes. Elles ont des ovaires, l'ovogenèse se déroule normalement, mais elles ont une fertilité extrêmement diminuée : on trouve fréquemment dans les œufs matures des chromosomes condensés. En revanche, les mâles sont normalement fertiles. Jusqu'à présent ce phénomène n'avait été observé que dans une espèce d'acarien, *Brevipalpus phoenicis* (vecteur de virus dans des agrumes). Mais, pour cette espèce, il a été démontré qu'il s'agissait d'une infection par une bactérie symbiote qui provoque la féminisation des mâles haploïdes [2]. L'existence de ces femelles haploïdes plaide contre l'hypothèse du rôle du lot paternel dans la féminisation et serait plutôt en faveur d'un modèle d'empreinte maternelle. Ces anomalies de la ploïdie méritent d'être rapportées, mais le caractère exceptionnel de cette observation, et le fait que précédemment une bactérie symbiote ait été trouvée chez un acarien à l'origine de la féminisation de mâles haploïdes, invitent pour le moment à la prudence. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Beukeboom LW, et al. *Science* 2007 ; 315 : 206.
2. Weeks AR, et al. *Science* 2001 ; 292 : 2479-82.

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

Page 263 : Réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et endosomes (photo Thierry Galli)

Page 264 : Le marqueur lysosomal Lamp-1 en représenté en vert, alors que les complexes CMH de classe I sont en rouge. Les cellules colorées sont des cellules dendritiques humaines, produites par culture de monocytes de sang humain en présence d'IL-4 et de GM-CSF pendant une semaine. La photo montre des cellules non activées, où on trouve une bonne partie des molécules du CMH-I dans l'appareil de Golgi, et LAMP-1 dans des structures tubulaires (photo Peter van Endert)

Page 266 : Virus de la rougeole (photo Michel Depardieu)

Page 266 : *Shigella* (photo Philippe Sansonetti)

Page 267 : Chromosomes marqués par un colorant fluorescent (photo Philippe Metezeau)

Page 267 : Cellule infectée par le VIH (photo Jean-Claude Chermann)

Page 268 : Embryon au stade blastocyste (photo Jean-Paul Renard)

Page 268 : Localisation des récepteurs de la somatostatine (photo Valérie Turquier-Carpentier)

Page 269 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)

Page 270 : Carcinome basocellulaire (photo Nicole Basset-Seguin)

Page 270 : *Trichomonas vaginalis* (photo Michel Depardieu)

Page 272 : *Vespa germanica* (photo Jean-Louis Renneson)