



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 483 • Pour se souvenir, faut-il « oublier » la neurogenèse chez l'adulte ?
- 484 • Les outils du chimpanzé
- 484 • Six fois rien pour une sclérose latérale amyotrophique ?
- 485 • L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique au-delà de Mendel
- 486 • Et maintenant, le « Projet Jim » !
- 486 • Attention ! Les micro-ARN arrivent en cardiologie
- 487 • Un paquet de CHiPs pour déphosphoryler Tau
- 487 • La plus grande fleur du monde
- 488 • La structure du complexe contrôlant l'injection des toxines bactériennes chez *Pseudomonas aeruginosa*
- 488 • Le contrôle du paludisme par attaque du moustique
- 489 • Hypertrophie, décompensation cardiaque : le rôle de p53
- 489 • A-t-on l'âge de ses artères ou celui de ses mitochondries ?
- 490 • Le TGF- β et l'IL-1 à concentrations élevées activent réciproquement leurs voies de signalisation
- 490 • *Medea*, une transmission maternelle pour transformer le moustique vecteur du paludisme
- 491 • À faibles concentrations, le monoxyde de carbone (CO) protège de l'inflammation et de la mort cellulaire
- 491 • Il faut encore se méfier de *Mycobacterium bovis*
- 492 • La dégénérescence des motoneurones au cours de la sclérose latérale amyotrophique est d'origine gliale
- 492 • Cancer de la prostate (1) : polymorphisme génétique de la région 8q24
- 493 • Cancer de la prostate (2) : études pangénomiques et recherche de marqueurs
- 494 • La flûte désenchantée : intelligence et musique
- 495 • Je me souviens de l'odeur des roses

> Si l'existence d'une neurogenèse chez l'adulte semble avérée (tout au moins chez les rongeurs), son rôle reste encore mystérieux, en particulier en ce qui concerne les capacités mnésiques. Une étude publiée l'an dernier [1] avait montré un effet positif de la neurogenèse hippocampique puisque son inhibition par irradiation locale entraînait une diminution au test de conditionnement de peur (un son associé à un choc électrique) sans modifier la mémoire spatiale. Plus récemment, la même équipe s'est intéressée au rôle de la neurogenèse dans la mémoire de travail [2]. Différents tests comportementaux dans un labyrinthe radial à 8 bras furent utilisés : au bout de chacun des bras du labyrinthe, se trouve de la nourriture, la souris a donc intérêt à visiter tous les bras si elle veut récupérer sa récompense. Certains tests demandaient une forte mémorisation de l'apprentissage (quatre bras devaient être ou mémorisés en même temps) mais sans problème d'interférence (le test était réalisé une seule fois par jour). D'autres tests demandaient une mémorisation plus faible (deux bras successivement), mais avec plus d'interférence (le test était répété quatre fois par jour, en changeant les deux bras). Enfin, les souris étaient testées grâce aux tests à faible mémorisation, mais avec moins de facteurs interférents (un seul bras par test, six fois dans la même journée). Les résultats vont dans le sens inverse de ceux obtenus sur les souris conditionnées à la peur. Le test nécessitant une forte mémorisation montre des capacités identiques chez les souris sans neurogenèse et les souris témoins. Les tests avec interférence révèlent quant à eux des performances supérieures chez les souris incapables de neurogenèse, et ce dès que le délai entre l'apprentissage et la restitution dépasse une vingtaine de seconde. Diminuer la neurogenèse augmente donc les performances de la mémoire de travail, quand l'animal doit ignorer ou oublier les informations conflictuelles ou inutiles des tests précédents. Tout se passe comme si les capacités de mémoire de travail des animaux dépendaient de l'oubli des tests précédents. Ces expériences sont à rapprocher de modélisations informatiques récentes qui suggèrent que l'addition

Pour se souvenir, faut-il « oublier » la neurogenèse chez l'adulte ?

de nouveaux neurones dans un réseau hippocampique stable adulte influe sur des processus comme le codage ou le stockage [3, 4]. Les neurones néosynthétisés étant plus excitables que les neurones matures, ils pourraient augmenter le codage d'informations spatiales très différentes. Cependant, lorsque les tâches à réaliser sont très proches, ils entraîneraient des interférences, ce qui diminuerait la discrimination des informations pertinentes. Ces résultats doivent maintenant être intégrés dans les stratégies thérapeutiques visant à stimuler la neurogenèse hippocampique pour lutter contre les troubles cognitifs, même si, dans ce cas, on peut supposer que les réseaux neuronaux nécessitent réparation. En tout état de cause, il faudra se souvenir de ces études pour faire la part entre effets bénéfiques et conséquences potentiellement négatives d'un excès de neurogenèse. ♦

1. Saxe D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 130 : 17501-6.
2. Saxe D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 4642-6.
3. Becker S. *Hippocampus* 2005 ; 10 : 722-38.
4. Meltzer LA, et al. *Trends Neurosci* 2005 ; 28 : 653-60.

Mélanie Kollen
Inserm UMR 549

✉ kollen@broca.inserm.fr

Les outils du chimpanzé

> En quoi « L'Homme, ce roseau pensant » [1] se différencie-t-il des primates ? Certains singes sont capables d'entreprendre des actions collectives et de prendre en charge l'éducation de leurs enfants ; les chimpanzés peuvent se reconnaître dans un miroir ou sur un écran de télévision [2]. Une observation faite dans les savanes de Fongoli, au Sénégal, vient encore d'élargir le champ des capacités de ce primate si proche d'*Homo sapiens* (98,7 % de communauté génomique) [3]. *Pan troglodytes verus* fabrique les outils avec lesquels il chasse. Il a pour proie un petit prosimien (*galago senegalensis*), animal nocturne pesant environ 200 g, qui dort au creux des arbres dans la journée. Très agile, il saute de branche en branche, et s'échapperait sûrement si le chimpanzé essayait de l'attraper dans son trou. Celui-ci a donc établi une autre stratégie : il coupe une branche, la dépouille de ses ramifications et de ses feuilles, et l'époinçonne avec

1. Kahn A. *L'homme, ce roseau pensant...* Paris : Éditions Nil, 2007.
2. Hirata S. *Behav Processes* 2007 ; 75 : 85-90.
3. Pruetz JD, Bertolani P. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 412-7.
4. Byrne RW. *Curr Biol* 2007 ; 17 : R164-5.



galago senegalensis

ses dents. Cette « lance » ainsi fabriquée (environ 63 cm), il ne s'en sert pas pour poursuivre le galago. Pour atteindre sa proie, il frappe de façon répétée au fond du trou. Exceptionnellement il réussit à extirper le petit primate, comme il le fait pour les termites. Mais le plus souvent, il casse la branche et l'écorce, et s'empare de la proie, qui, plus ou moins mal en point n'est plus en état de s'enfuir. Ensuite, il la dévore. Cette stratégie a été observée 22 fois par les auteurs. Elle est surtout le fait des femelles et des adolescents, alors que les mâles s'attaquent à des animaux plus consistants, comme des petits singes verts (*Chlorocebus aethiops*). Ce type d'outil ne date pas d'hier, il a été retrouvé en Allemagne (Schöningen) dans des fouilles datant de 400 000 ans ce qui témoigne déjà selon toute probabilité de son utilisation par *Homo erectus* [4]. Les auteurs estiment que cette observation devrait nous inciter à revoir les explications traditionnelles de l'usage des outils pour la chasse, et tenir compte du fait que chez les chimpanzés, ce sont les femelles et les jeunes qui les utilisent le plus. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> Une étude italienne discrètement parue en 2005 [1], et portant sur les joueurs professionnels de football de 1970 à 2001 rapportait une augmentation d'un facteur 6 du risque de développer une sclé-

Six fois rien pour une sclérose latérale amyotrophique ?

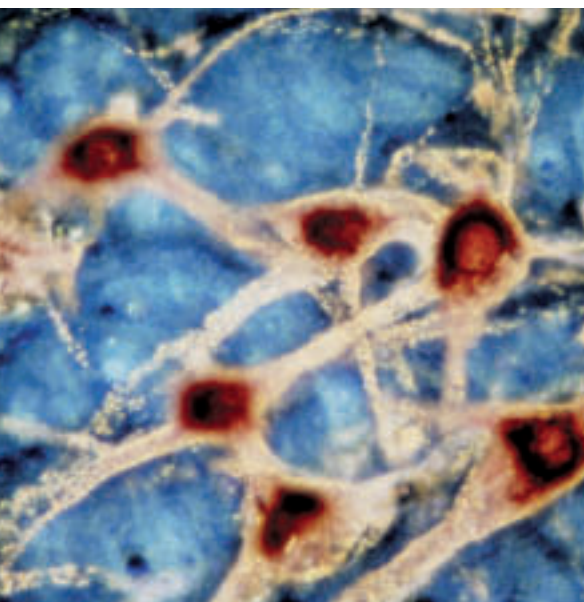
rose latérale amyotrophique (SLA) chez ces sportifs de haut niveau en comparaison de la population générale. La SLA est la principale maladie neurodégénérative due à la disparition des neurones moteurs. Sur 7 325 personnes de première et seconde ligue nationale, représentant 137 000 personnes/années, 5 cas de SLA étaient observés contre 0,77 attendus. Pas de quoi s'affoler tout de même

pour une maladie ayant une incidence de 1/50 000 qui passerait dès lors à 1/8 300, et pour des professionnels. Sauf si les amateurs s'y mettent. Ce qui conduit aujourd'hui l'association britannique des patients atteints de maladies du motoneurone [2] à lancer une étude sur 1 500 joueurs amateurs pratiquant au moins deux fois par semaine, versus témoins appariés, après la description de 3 cas groupés d'anciens camarades de club âgés de 56 à 61 ans. Mille cinq-cents sujets enrôlés pour une maladie ayant une incidence de 1/50 000. Le risque est effectivement grand... d'attendre longtemps et de ne rien pouvoir conclure ! ♦

1. Chio A, et al. *Brain* 2005 ; 128 : 472-6.
2. Hopkin M. *Nature online* 2 avril 2007.

Hervé Chneiweiss
UMR 572 Inserm

Herve.Chneiweiss@broca.inserm.fr



L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique au-delà de Mendel

> **L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique (HHI) est un syndrome hétérogène** tant du point de vue clinique que génétique. Il se caractérise par un défaut au niveau de la production ou de l'effet de la lullibérine (*gonadotropin-releasing-hormone*, GnRH). Tous les modes de transmission sont décrits : autosomique dominant, récessif ou lié à l'X. Des mutations ont été trouvées sur sept locus : cinq pour le syndrome de Kallmann (séquence Kallmann syndrome 1 ou KAL1, récepteur du FGF ou FGFR1, prokinétine 2 ou PROK2 ainsi que son récepteur PROK2R, et un facteur associé à la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive à l'hypothalamus préoptique, le *nasal embryonic LHRH factor*, NELF). Les deux autres locus ont été isolés dans des cas d'HHI sans anosmie (ou nHHI) : l'un correspond au récepteur du GnRH (ou GNRHR), et l'autre à celui de la Kisspeptine (ou GPR54). Outre cette hétérogénéité génétique, les phénotypes sont très variables qu'il s'agisse des troubles pubertaires (absence ou retard) ou des autres anomalies (anosmie, défauts faciaux de fermeture de la ligne médiane, clinodactylie), y compris au sein d'une même famille. Il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype et certaines mutations, comme celles du *FGFR1*, ont une pénétrance incomplète. Enfin, les défauts génétiques identifiés ne concernent environ que 30 % des HHI. On pouvait donc mettre en doute le caractère monogénique des HHI. Effectivement, des endocrinologues des États-Unis et de Grande-Bretagne viennent de démontrer qu'une partie de la variabilité phénotypique pouvait résulter de l'interaction entre deux gènes : *FGFR1* et *NELF* dans un cas, et *GNRHR* et *FGFR1* dans l'autre [1]. Dans la première famille, le proposant présente un syndrome de Kallmann typique, avec une mutation L342S à l'état hétérozygote sur le gène *FGFR1*. Cette substitution entraîne une perte d'affinité (> 20) du récepteur FGFR1c pour le FGF8b, sans modification notable de son affinité pour les FGF1 ou 2. De plus, lorsqu'il est co-exprimé avec le récepteur sauvage, le mutant L342S a un effet dominant négatif (ce qui est compatible avec l'état hétérozygote du patient). On retrouve dans la famille une puberté tardive et une anosmie congénitale chez le père, une clinodactylie et un syndrome de Duane (rétraction des globes oculaires et strabisme) chez la mère, un défaut de la ligne médiane chez la sœur et une clinodactylie isolée chez le frère. Une étude systématique fait apparaître la mutation L342S chez le père et la sœur tandis qu'une délétion du gène *NELF* est observée chez la mère, le frère et le proposant. Celui-ci est donc le seul à porter les deux mutations. Dans la deuxième famille, aucun des membres n'a d'anosmie et il n'existe aucune manifestation clinique exceptée une puberté tardive chez le père du proposant. Ses deux sœurs nHHI ont une mutation hétérozygote composite de *GnRH* en Q106R (venant de la mère) et R262Q, retrouvée chez le père. Cette double mutation, décrite il y a dix ans, entraîne une perte de fonction du récepteur du GnRH, Q106R inhibant fortement la liaison du GnRH et R262Q sa capacité à stimuler la phospholipase C [2]. En outre, une mutation R470L à l'état hétérozygote fut identifiée sur le gène *FGFR1* chez les deux sœurs et leur père, mutation réduisant l'acti-

tivité tyrosine kinase du récepteur. Par conséquent, l'HHI ne peut plus être considéré comme une maladie monogénique [3].

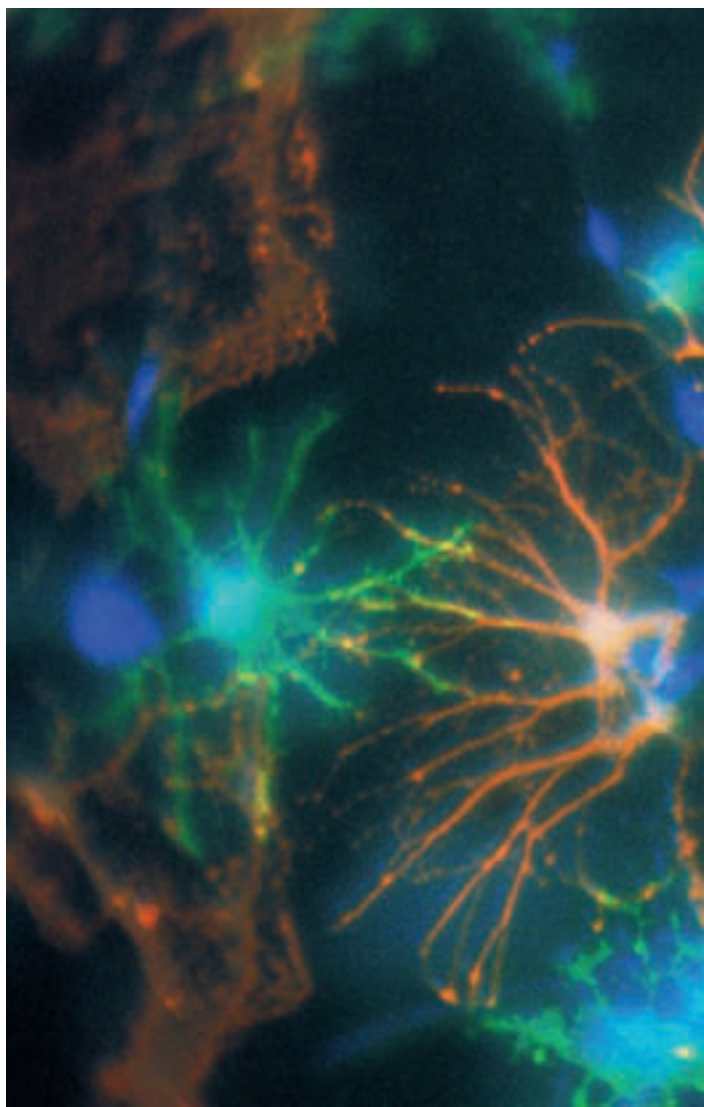
Comme le mentionnent les auteurs, la question est maintenant de déterminer si la variabilité phénotypique est d'origine oligogénique (interaction d'un petit nombre de locus majeurs) ou si un grand nombre de locus mineurs interviennent... Ou encore s'il existe des causes tout à fait différentes puisque certains patients HHI semblent présenter des auto-anticorps contre les cellules gonadotropes hypophysaires [4]. Mais ceci est une autre histoire... ♦

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

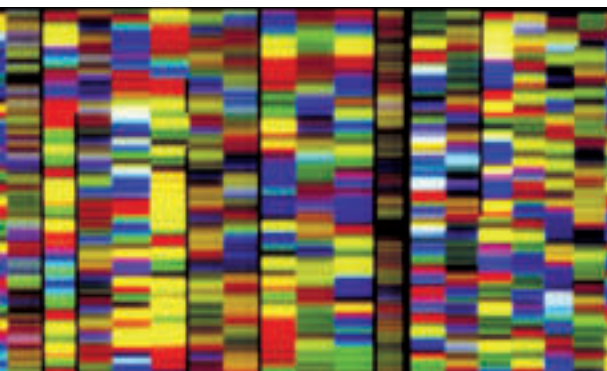
epelbaum@broca.inserm.fr

1. Pitteloud N, et al. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 457-63.
2. De Roux N, et al. *N Engl J Med* 1973 ; 37 : 1597-602.
3. Badano JL, Katsanis N. *Nat Rev Genet* 2002 ; 3 : 779-89.
4. De Bellis A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 604-7.



> Allons-nous bientôt connaître les trois milliards de nucléotides

qui constituent le génome de l'illustre co-découvreur de la structure de l'ADN ? « Séquencer » un individu, c'était il y a peu un rêve inaccessible : rappelons que la première lecture quasiment inté-



grale de notre génome, objectif de grands programmes entamés dès 1990, a mobilisé de très nombreux chercheurs durant une quinzaine d'années et a coûté environ trois milliards d'euros... Tout au long de cette période, on a d'ailleurs attendu l'arrivée de nouvelles

techniques de séquençage qui promettaient monts et merveilles, pour finalement atteindre le but grâce uniquement à la bonne vieille méthode de Sanger (1977), sérieusement améliorée et largement automatisée. Mais la donne a changé, et de nouvelles approches de séquençage massivement parallèles permettent aujourd'hui de lire des dizaines de millions de nucléotides par jour. Aux États-Unis, un appel d'offres annoncé fin 2004¹ vise, à terme, le « génome à 1 000 dollars ». Plusieurs entreprises se sont positionnées sur ce créneau, la plus avancée étant 454 Life Sciences qui a déjà vendu nombre de ses machines (notamment utilisées pour le génome

¹ Il émane du National Human Genome Research Institute, avec un « pot » de 40 millions de dollars.

² Un allèle de ce gène (ApoE4) pourrait prédisposer à la maladie d'Alzheimer.

Et maintenant, le « Projet Jim » !

de Néandertal). C'est elle qui a lancé, en interne, le « Projet Jim », avec bien sûr l'accord de l'intéressé : encore quelques semaines et ce devrait être chose faite. Coût total : un million de dollars environ - un investissement raisonnable compte tenu des retombées médiatiques prévisibles de cette « première ». Reste une inconnue : la séquence de Jim Watson se retrouvera-t-elle intégralement dans les bases de données publiques ? Ou bien cachera-t-on les zones sensibles, celles qui pourraient fournir des informations médicales confidentielles ? Watson aurait déjà exigé le masquage de la région du gène *ApoE*², qu'en sera-t-il d'autres sections révélatrices de l'ADN ? C'est là un avant-goût des questions que posera le « génome à 1 000 dollars », s'il advient un jour. Il apparaîtra alors logique de lire entièrement l'ADN de chacun, d'enregistrer cette séquence et d'en tirer des indications au fur et à mesure de l'avancée des recherches et de la « médecine personnalisée »... Mais qui détiendra cette information, et comment seront préservés les droits de l'individu face aux compagnies d'assurances, aux employeurs, à la police ? ♦

Bertrand Jordan

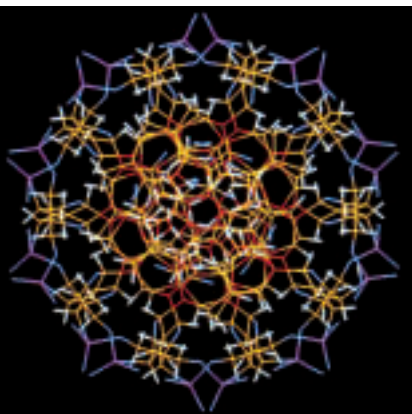
Marseille-Nice Génopole

✉ bjordan@club-internet.fr

Attention ! Les micro-ARN arrivent en cardiologie

> C'est en 1993 que furent découvertes ces petites molécules d'ARN (~21 nucléotides) non codant qui éteignent l'expression des gènes au niveau post transcriptionnel qu'on appelle micro-ARN. Leur maturation met en jeu des voies métaboliques communes avec celles de l'interférence par ARN. Cependant, au lieu de provoquer la dégradation de leurs

ARNm cibles, les micro-ARN agissent en inhibant leur traduction. Il est récemment apparu que les micro-ARN sont impliqués dans des cascades de régulation génétiques contrôlant le développement, la prolifération cellulaire ou l'apoptose. Aujourd'hui plus de 4 000 de ces miARN ont été découverts, certains conservés entre les diffé-



rents types cellulaires, d'autres spécifiques d'un tissu dont ils contrôlent la différenciation. On connaissait déjà leur rôle dans le développement cardiaque [1]. Mais une étude récente montre qu'ils contrôleraient aussi le remodelage hypertrophique du myocarde lors des changements de ses conditions de travail [2]. Dans un modèle de sténose aortique chez la souris et en utilisant des *microarrays*, les auteurs ont identifiés des micro-ARN très précocement diminués après la mise en place d'une surcharge post systolique, comme miR-1, ou d'autres, comme miR-21, qui augmentent tardivement. miR-1 est un micro-ARN spécifique du muscle, connu pour inhiber la prolifération des myocytes et le développement cardiaque. Pour comprendre ce que signifie cette chute de miR-1 au stade précoce d'une surcharge systolique, les auteurs ont créé des formes prématurées de microARN (*stem-loop premature microRNA*). Dans un modèle de myocytes de rats nouveau-nés en culture, la surexpression de miR-1 supprime l'hypertrophie induite par le sérum en inhibant des voies de signalisation mises en jeu dans le remodelage myocardique. D'autres travaux devraient rapidement venir confirmer la place des micro-ARN dans le développement des cardiopathies et leur évolution vers l'insuffisance cardiaque. ♦

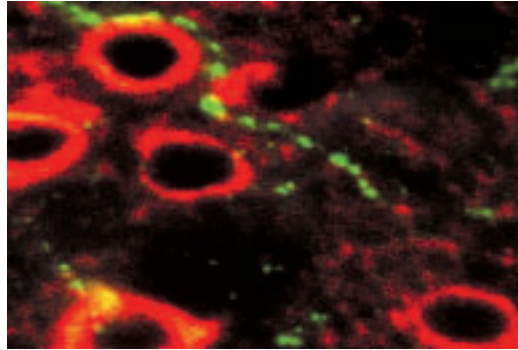
Stéphane Hatem

Inserm U621

✉ stephane.hatem@chups.jussieu.fr

Un paquet de CHIPs pour déphosphoryler Tau

> **L'accumulation intraneuronale des protéines microtubulaires Tau phosphorylées et agrégées** est au cœur du processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer [1]. Une des hypothèses pouvant expliquer l'accumulation de ces formes phosphorylées serait un dysfonctionnement des protéines chaperons/co-chaperons impliquées dans la régulation du repliement et/ou de la dégradation protéiques. Cette hypothèse est confortée par un travail récent de l'équipe de Leonard Petrucelli (Department of Neuroscience, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, USA) qui propose un mécanisme veillant au maintien d'un niveau non toxique des formes phosphorylées de Tau, faisant intervenir un système complexe de chaperons [2]. En effet, face à une accumulation de formes phosphorylées de Tau, à la suite d'un déséquilibre kinases/phosphatases ou d'un



1. Buée L, et al. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 727-36.
2. Dickey CA, et al. *J.Clin. Invest* 2007 ; 117 : 648-58.

autre événement moléculaire, le complexe Hsp40/Hsp70 en association avec la protéine CHIP (chaperon pouvant interagir avec Hsp70 et Hsp90 et possédant une activité ubiquitine ligase E3) entre en jeu pour la prise en charge de ces formes phosphorylées. Ces dernières sont ensuite transférées, grâce à la protéine co-chaperon Hop, au complexe Hsp90/P23/Pin1 qui prend alors en charge les protéines Tau pour permettre leur déphosphorylation et leur bon repliement. Lors d'un déficit dans ce système de réparation, modélisé

dans ce travail par inhibition/invalidation de Hsp90 ou de l'un de ses co-chaperons p23/Pin1, le complexe Hsp70/CHIP prend le relais de la surveillance et permet alors l'ubiquitinylation des protéines Tau phosphorylées et leur dégradation via le protéasome. Dans ce système de chaperons moléculaires de réparation/dégradation, la protéine CHIP joue un rôle central puisqu'en plus de son activité ubiquitine ligase nécessaire pour la dégradation sélective via le protéasome de certaines formes phosphorylées de Tau (2-5), elle régule l'expression de Hop qui facilite le transfert des substrats protéiques du complexe hsp70 vers le complexe Hsp90 [2]. Ces travaux mettent en lumière la complexité des mécanismes qui conduisent à l'accumulation des formes anormalement phosphorylées de Tau et ouvrent de nouvelles perspectives de recherches, longtemps focalisées sur l'étude de la régulation de la phosphorylation. ♦

Malika Hamdane

Université Lille 2/Inserm U815, Lille

hamdane@lille.inserm.fr

Luc Buée

Inserm U815, IMPRT, Lille

buee@lille.inserm.fr



> **En 1822, les Transactions of the Linnean Society** de Londres rapportaient l'existence d'une fleur étrange, le « plus grand prodige du monde » [1]. Du clade des angiospermes, mais holoparasite, c'est-à-dire dépourvue de racines, de feuilles et ne dépendant pas de la photosynthèse, la *Rafflesia* mesure plus d'un mètre de diamètre et pèse environ 7 kg. Mais où placer les *Rafflesiaceae*

parmi ces plantes à fleurs que sont les angiospermes ? Une première étude de l'ADN mitochondrial a permis de la classer dans l'ordre des Malpighiales [2] sans qu'on

puisse mieux définir sa position phylogénétique au sein de ce groupe comportant quelque 16 000 espèces. En étudiant 5 gènes mitochondriaux à partir de 11 échantillons des familles de Malpighiales, et à l'aide de calculs bayésiens et d'estimations du maximum de vraisemblance, un groupe de botanistes étatsuniens vient de situer les *Rafflesiaceae* dans la famille des Euphorbiacées [3].

Mais la plupart des espèces d'euphorbes portent de petites fleurs, comme l'euphorbe réveille-matin (*Euphorbia helioscopia*), très commune en France. En classant l'ensemble de ces espèces, il apparaît que seule, une lignée souche, comprenant *Rafflesia*, *Rhizanthus* (diamètre, 40 cm) et *Sapria* (diamètre, 20 cm) peut avoir un gigantisme floral. Ce qui ne fait qu'accroître l'énigme de ce prodige de la nature. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

La plus grande fleur du monde

La structure du complexe contrôlant l'injection des toxines bactériennes chez *Pseudomonas aeruginosa*

> Les pathogènes bactériens attaquent la cellule hôte par injection directe dans son cytoplasme de protéines de virulence, qui interfèrent avec les voies de signalisation. Cette injection est réalisée par un système en forme d'aiguille, décrit en microscopie électronique il y a une dizaine d'années, et parfois appelé « injectisome ». Le diamètre interne de l'aiguille, d'environ 20 nm, permet le passage transitoire d'effecteurs bactériens. La tige de l'aiguille s'appuie sur deux anneaux protéiques membranaires, la fixant à la double membrane de la bactérie. Cette aiguille bactérienne partage ainsi une ressemblance avec les flagelles, mais elle constitue un véritable système de sécrétion et translocation. Tous ses constituants sont donc présents dans la bactérie, mais doivent s'assembler à la demande pour former une structure protubérante rigoureusement organisée mais labile. De nombreux travaux sur les principales bactéries à Gram négatif (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* et *Escherichia*) avaient contribué à cette description de l'injectisome ou système de sécrétion de type III (T3S). Une équipe grenobloise (France) avait obtenu un premier succès en purifiant le complexe ternaire PscE-PscF-PscG qui contrôle la biogenèse de ce système de sécrétion chez la bactérie pathogène responsable de sévères infections nosocomiales, *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Une étude complète, biochimique et fonctionnelle, avait abouti à une description précise de la biogenèse de l'aiguille. PscF est maintenu à l'état de monomère dans le cytoplasme bactérien, par son association en complexe stable avec PscE et PscG. Seul, c'est-à-dire libéré de cette association, PscF est capable de polymériser pour former des structures en forme d'aiguille. PscE et PscG sont toutefois absolument

requis pour l'initiation de ce mécanisme, comme pour la sécrétion de type III et la cytotoxicité de *P. aeruginosa*.

Une nouvelle étape vient d'être franchie. La conjonction des expertises de microbiologistes biochimistes (Ina Attrée, iRSTV, Grenoble) et de cristallographes (Andréa Dessen, IBS, Grenoble) a abouti à la production de cristaux de ce complexe ternaire PscE-PscF-PscG, ou plus exactement d'une forme de ce complexe où PscF est amputée d'une partie de son extrémité amino-terminale. La structure est résolue à 2 Å et fournit des renseignements précieux sur les sites utiles à l'association des trois partenaires [2, 3]. En particulier, le réceptacle comparé à une paume de main formé par le tandem PscE-PscG et dans lequel vient se nicher l'extrémité carboxy-terminale de PscF, ne ressemble en rien aux structures connues des chaperons utiles à l'assemblage des flagelles. Il reste encore beaucoup à faire : connaissance de la structure complète du complexe (incluant l'extrémité aminoterminal de PscF), compréhension ultime du mécanisme d'initiation de la formation de l'aiguille, architecture et dynamique cellulaires de l'ensemble de la vingtaine de protéines constituant l'injectisome, mécanisme de perméation à travers le pore de sécrétion. Mais, dès maintenant, ce travail ouvre des pistes nouvelles pour la découverte d'agents anti-bactériens, ciblant les motifs identifiés comme responsables de l'état quiescent du complexe. ♦

Michel Villaz

Université Joseph Fourier, Grenoble

✉ Michel.Villaz@ujf-grenoble.fr

Le contrôle du paludisme par attaque du moustique

> Le paludisme est une endémie mondiale, tuant 2 millions d'individus chaque année dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Asie. Les moyens de lutte se heurtent à la résistance de *Plasmodium* aux médicaments. Le système immunitaire de l'*Anophèle*, vecteur du parasite, a été exploré pour rechercher une voie d'attaque [1]. Pouvait-on envisager un autre ciblage par expression de transgènes dans le vecteur ? Des moustiques *Aedes aegypti* transgéniques se sont, en effet, révélés incapables à la transmission de maladies telles que paludisme, dengue ou fièvre jaune [2]. Un obstacle réside dans la limitation sensible (survie, longévité, fécondité) due aux paramètres démographiques. Il serait, en effet, essentiel que l'aptitude du moustique transgénique l'emportât sur celle de l'animal sauvage dans une proportion supérieure aux fréquences mendéliennes pour espérer un effet épidémiolo-

gique. Des essais réalisés sur le *P. berghei* ont montré une réduction d'efficacité variable selon le transgène et les conditions d'environnement [3, 4]. Une équipe de la *John Hopkins University* (Baltimore, USA), a montré que le moustique nourri sur le sang d'animaux infectés a cet avantage de développement [5]. L'hypothèse initiale était que le *Plasmodium*, même peu abondant, diminuant la fertilité de l'insecte hôte, le même effet pourrait être obtenu en nourrissant le moustique transgénique sur un sang infecté. L'essai a été fait en cage sur des souris infectées par le *P. berghei* : un nombre égal de moustiques sauvages et de moustiques transfectés par le tétramère du dodécapeptide SM1 ont été introduits. On a constaté un remplacement progressif de la souche sauvage par la souche transfectée dont la fréquence atteint environ 70 % à la 9^e génération, puis reste relativement constante. Ce ralentissement serait dû au nombre progressif d'homozygotes, les hétérozygotes étant seuls avantagés. L'affinement des résultats a montré que la substitution est interrompue si on remplace le sang infecté par un sang dans lequel la souche parasitaire est déficiente en gamétocytes. L'examen individuel a aussi montré que la fécondité des moustiques transgéniques est augmentée pendant plusieurs générations, et que leur mortalité diminuée. Cet avantage significatif pourrait aboutir à une diffusion et à une prévalence accrue sur le terrain. Même si celle-ci restait incomplète, elle pourrait être un obstacle à la réintroduction du paludisme dans des zones où il a été éradiqué. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

✉ labie@cochin.inserm.fr

1. Blandin S, Levashina EA. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 740-2.
2. Irvin N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 891-6.
3. Moreira LA, et al. *Genetics* 2004 ; 166 : 1337-41.
4. Marrelli MT, et al. *Trends Parasitol* 2006 ; 22 : 197-202.
5. Marrelli MT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 5580-3.



Hypertrophie, décompensation cardiaque : le rôle de p53

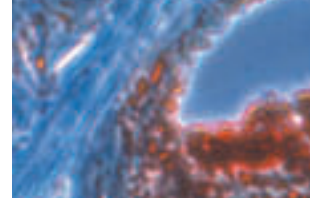
> L'hypertrophie myocardique est la réponse du cœur à une surcharge de travail.

Mais cette adaptation est le plus souvent insuffisante et a des effets délétères sur la fonction cardiaque, ce qui aboutit à la décompensation et au développement de l'insuffisance cardiaque. Ce passage de l'état compensé à décompensé des cardiopathies occupe les chercheurs dans ce domaine depuis de nombreuses années. Des auteurs japonais ont étudié un modèle de souris où l'hypertrophie est causée par une sténose de l'aorte. L'hypertrophie apparaît pour atteindre un pic vers le 14^e jour, puis le ventricule se dilate et le myocarde se fibrose vers le 28^e jour. Au cours de la période d'hypertrophie « adaptative », une angiogenèse se produit. En ajoutant VEGF et Ang1 (angiopoïétine 1) (via un vecteur adéno-viral directement introduit en intracardiaque), on retarde la survenue de la dilatation ventriculaire. À l'inverse, si on ajoute une forme soluble de Flt-1 - qui inhibe l'angiogenèse - l'hypertrophie ne se produit pas et la fonction systolique diminue. On peut donc considérer que l'angiogenèse contribue à maintenir la fonction cardiaque et que, chez les malades, une diminution des facteurs angiogéniques contribue à la décompensation. Ce serait l'hypertrophie des cardiomyocytes qui accroîtrait la distance de diffusion avec une diminution de l'apport d'oxygène dans le myocarde et la néovascularisation pourrait dépendre de facteurs angiogéniques induits par l'hypoxie. Les auteurs ont donc mesuré l'expression de Hif1 α , facteur

1. Sano M, et al. *Nature* 2007 ; 446 : 444-8.
2. Patel TH, et al. *Cardiovasc Res* 2005 ; 68 : 144-54.

clé pour l'induction de ces facteurs angiogéniques par l'hypoxie. Effectivement, chez la souris Hif-1 α augmente jusqu'au 14^e jour. Mais, dans un modèle où Hif-1 α est invalidé, en provoquant une inactivation conditionnelle sur le muscle cardiaque de Hif-1 α sous tamoxifène, l'hypertrophie et le nombre des microvaisseaux diminuent et la fonction cardiaque est considérablement détériorée au bout de 2 semaines. Il est généralement admis qu'en cas d'hypertrophie sévère et/ou prolongée, p53 s'accumule dans le myocarde et, se liant à Hif-1 α , inhibe ses propriétés activatrices et entraîne sa dégradation. En effet, sur un modèle de souris déficient en p53, les auteurs ont constaté que l'hypertrophie était plus importante avec une meilleure fonction systolique et un nombre plus élevé de microvaisseaux. Les propriétés anti-angiogéniques de p53 semblent donc avoir un rôle crucial dans cette transition hypertrophie → décompensation. Il existe actuellement des essais cliniques par thérapie génique avec HIF-1 α [2], mais on pourrait aussi envisager des essais avec inhibition de p53 pour empêcher ou retarder le passage à la décompensation cardiaque. ♦

clé pour l'induction de ces facteurs angiogéniques



par l'hypoxie. Effectivement, chez la souris Hif-1 α augmente jusqu'au 14^e jour. Mais, dans un modèle où Hif-1 α est invalidé, en provoquant une inactivation conditionnelle sur le muscle cardiaque de Hif-1 α sous tamoxifène, l'hypertrophie et le nombre des microvaisseaux diminuent et la fonction cardiaque est considérablement détériorée au bout de 2 semaines. Il est généralement admis qu'en cas d'hypertrophie sévère et/ou prolongée, p53 s'accumule dans le myocarde et, se liant à Hif-1 α , inhibe ses propriétés activatrices et entraîne sa dégradation. En effet, sur un modèle de souris déficient en p53, les auteurs ont constaté que l'hypertrophie était plus importante avec une meilleure fonction systolique et un nombre plus élevé de microvaisseaux. Les propriétés anti-angiogéniques de p53 semblent donc avoir un rôle crucial dans cette transition hypertrophie → décompensation. Il existe actuellement des essais cliniques par thérapie génique avec HIF-1 α [2], mais on pourrait aussi envisager des essais avec inhibition de p53 pour empêcher ou retarder le passage à la décompensation cardiaque. ♦

Remerciements à Stéphane Hatem pour sa relecture.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

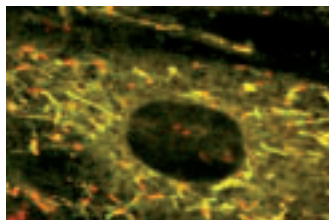
> La mitochondrie est le garant de notre résistance au stress.

celle de la souris sauvage du même âge. En revanche, les souris hétérozygotes pour cette mutation, qui sont, rappelons-le, totalement asymptomatiques, ont en moyenne un taux de mutations 500 fois supérieur à celui de souris normales et 30 fois supérieur à celui des souris les plus âgées. Ce dernier constat suggère donc que le taux de mutations détecté à l'échelon mitochondrial n'est pas à l'origine des signes cliniques rencontrés au cours de la sénescence à l'échelon de l'individu, murin du moins ! Deux éléments doivent en effet nuancer cette hypothèse provocante dans le contexte actuel : l'approche utilisée, pour aussi exacte qu'elle soit, ne permet pas de détecter les larges délétions qui sont rapportées chez l'homme dans la substance noire au cours de la sénescence ou dans certaines neurodégénérescences. Il est bon par ailleurs de rappeler une évidence : la souris n'est pas toujours le miroir de l'homme et il est actuellement impossible d'affirmer que les conséquences fonctionnelles de ces mutations sont aussi négligeables chez l'homme qu'elles le sont chez le rongeur... Il nous reste donc encore une chance de pouvoir rajeunir en nous réappropriant de jeunes mitochondries ! ♦

1. Kujoth GC, et al. *Science* 2005 ; 309 : 481-4.

2. Vermulst M, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 540-3.

Ses altérations perturbent la chaîne de transport des électrons créant ainsi un cercle vicieux allant de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à la dysfonction mitochondriale. L'observation de l'accumulation de mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) au cours de la sénescence avait permis de suggérer un lien de cause à effet [1]. Le taux de mutations de l'ADNmt serait-il responsable de tous nos maux liés à l'âge ? Les résultats présentés par l'équipe de Loeb (Seattle, États-Unis) semblent indiquer le contraire, tout du moins chez la souris [2]. Les auteurs ont en effet quantifié les mutations mitochondriales par la technique RMC (random mutation capture), qui permet de détecter les altérations d'un site de reconnaissance d'une enzyme de restriction, et qui est donc moins sujette aux erreurs que la désormais plus classique PCR. L'équipe a ainsi pu réévaluer la fréquence des mutations dans le cerveau et le cœur de la souris jeune à 1/10⁶ nucléotide. L'âge aidant, celle-ci augmente d'environ 10 fois. Quant à la souris *Polg^{mut/mut}*, qui présente une mutation pour l'ADN polymérase mitochondriale et des signes de sénescence prématurée, la fréquence de ses mutations est 2 500 fois plus élevée que



© Chantal Wrutniak-Cabello, Inra

A-t-on l'âge de ses artères ou celui de ses mitochondries ?

et il est actuellement impossible d'affirmer que les conséquences fonctionnelles de ces mutations sont aussi négligeables chez l'homme qu'elles le sont chez le rongeur... Il nous reste donc encore une chance de pouvoir rajeunir en nous réappropriant de jeunes mitochondries ! ♦

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin

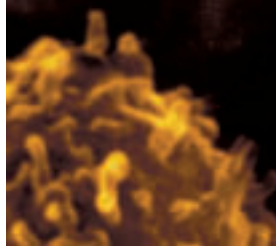
gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



> Autrefois considéré seulement

comme un poison mortel lorsqu'il envahit l'air ambiant, le CO endogène engendré par l'hème-oxygénase apparaît aussi comme doué de vertus bénéfiques, en particulier en modifiant le phénotype des macrophages dans un sens anti-inflammatoire. La désactivation des macrophages dépend du facteur transformant de croissance β (TGF- β) dont l'expression est contrôlée par le facteur inductible par l'hypoxie 1α (HIF- 1α), lui-même sous la dépendance de la P_{O_2} et des formes actives de l'oxygène (FAO). En hypoxie ou en présence de FAO, la prolyl 4-hydroxylase est hydroxylée, ce qui entraîne l'activation et la stabilisation du HIF- 1α et, en

À faibles concentrations, le monoxyde de carbone (CO) protège de l'inflammation et de la mort cellulaire



1. Chin BY, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 5109-14.

conséquence, la surexpression du TGF- β . Chin et al. [1] viennent de démontrer que le CO intervient dans ce processus. L'exposition de macrophages à de faibles concentrations de CO (250 ppm) augmente l'expression de HIF- 1α dès la 30^e minute. Le CO stimule la transcription comme le montre l'élévation de l'activité de la luciférase dans des macrophages transfectés par le gène de cette enzyme sous le contrôle du promoteur de HIF- 1α . Ces effets sont supprimés en présence de catalase ou de superoxyde dismutase, ce qui suggère le rôle des FAO dans leur mécanisme. Confirmation en est donnée par le fait que le CO induit la production des FAO dans les macrophages dès la 5^e minute, cela à partir des mitochondries comme le montre l'absence d'effets dans des macrophages qui en sont dépourvus. La surexpression du gène de HIF- 1α est également supprimée dans ces macrophages. Le CO active l'expression de TGF- β aux deux étapes

de l'ARNm et de la protéine. L'induction de TGF- β par le CO se fait *via* le HIF- 1α , ainsi que le prouve l'absence d'effet du CO dans des macrophages transfectés avec un micro-ARN en courte épingle à cheveu (mir-HIF- 1α -shRNA) interférant avec l'ARN de HIF- 1α . Dans une étape ultérieure, les auteurs ont montré les effets de protection cellulaire du CO. Soumis à 8h d'anoxie, puis réoxygénés, les macrophages entrent en apoptose, sauf s'ils sont exposés au CO durant la phase de réoxygénation. Cet effet est bien dû au TGF- β puisqu'il est inhibé en présence de l'anticorps de cette cytokine. En outre, des macrophages isolés de la moelle osseuse de souris invalidées pour le HIF- 1α ne sont plus protégés par le CO lorsqu'ils sont soumis au protocole anoxie-réoxygénation. Un mécanisme identique de protection par le CO existe *in vivo*. En effet, l'expression de HIF- α et de TGF- β est augmentée dans les alvéoles pulmonaires de souris exposées au CO, et le CO atténue la mort cellulaire induite par l'ischémie pulmonaire suivie de reperfusion. Ces résultats suggèrent de traiter par inhalation de CO les patients à risque d'ischémie pulmonaire comme dans la transplantation de cet organe. Comme Claude Bernard l'a enseigné : tout est poison, rien n'est poison ; c'est la dose qui fait le poison. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Il faut encore se méfier de *Mycobacterium bovis*

> En Angleterre, depuis les années 1960, et la pasteurisation généralisée des produits laitiers, les cas de tuberculose dus à *M. bovis* sont exceptionnels. Quelques-uns furent identifiés chez des sujets âgés, avec réactivation probable d'une contamination ancienne, avérée dans les antécédents. Mais récemment, un foyer vient d'être identifié dans la région de Birmingham chez quatre hommes nés dans ce pays après 1960 [1]. Deux cas furent découverts au cours d'exams de routine. L'étude des deux souches dans le Centre Régional de Mycobactériologie (qui en possède plus de 34 000) identifiées par *fingerprints* de l'ADN (polymorphismes VNTR et spoligotypes) a montré que celles-ci ne se différenciaient ni par leur structure, ni par leur

résistance à la pyrazinamide. Cet examen permettait aussi

1. Evans JT, et al. *Lancet* 2007 ; 369 : 1270-6.

de distinguer *M. bovis* de *M. tuberculosis* ou *M. caprae*. Une recherche épidémiologique a alors retrouvé quatre autres cas identiques dans le même milieu urbain. Cinq des six sujets étaient des hommes relativement jeunes (23 à 42 ans). Aucun, sauf le cas n° 1, n'avait eu de contact avec des animaux. Les symptômes avaient été pulmonaires pour cinq d'entre eux, et un des malades avait eu une méningite mortelle. L'étude épidémiologique a ensuite comporté un questionnaire très détaillé à la recherche de facteurs de prédisposition et/ou de contacts sociaux entre eux. Chez quatre patients, il existait une cause de déficit immunitaire : diabète, consommation d'alcool, VIH, et l'un d'eux utilisait des stéroïdes anabolisants. L'existence de contacts sociaux, d'amitié ou de partenariat, avec fréquentation du même bar et de la même boîte de nuit - locaux mal aérés facilitant les contaminations - a pu être établie. Il semble donc bien qu'il y ait eu transmission de personne à personne, et que des facteurs personnels et environnementaux soient intervenus. On croyait ne plus entendre parler de *M. bovis*. Le voici revenu. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

La dégénérescence des motoneurones au cours de la sclérose latérale amyotrophique est d'origine gliale

> La sclérose latérale amyotrophique (SLA, aussi parfois appelée maladie de Lou Gerhig par les Anglo-Saxons en mémoire d'un des plus célèbres joueurs de base-ball, décédé en 1941) est une maladie rare mais dramatique, touchant exclusivement les motoneurones de la moelle épinière, du bulbe et du cortex moteur. Elle débute en général au cours de la 4^e ou de la 5^e décennie pour conduire à la mort en deux à trois ans, à la suite d'une atrophie musculaire généralisée résultant de la dégénérescence des motoneurones. Aucun traitement efficace n'est actuellement disponible. Un mécanisme toxique, impliquant la perte des transporteurs du glutamate de type EAAT2 des astrocytes, provoquant une lésion secondaire excitotoxique des motoneurones est actuellement considéré comme l'un des mécanismes majeurs de la maladie [1]. Cinq pour cent des cas de SLA sont héréditaires, à transmission autosomique dominante. Parmi environ 20 % de ceux-ci, une mutation ponctuelle (en fait, plus de 45 mutations différentes ont été décrites actuellement) a été retrouvée dans le gène de la superoxyde dismutase à cuivre et zinc (SOD1), orientant les recherches vers un mécanisme dégénératif impliquant une surproduction de radicaux libres. Cette explication semble toutefois insuffisante car nombre des mutations décrites n'affectent pas l'activité de la SOD1. De façon surprenante, les souris mutantes n'exprimant pas de SOD1 sont normales, contrairement à certaines souris transgéniques exprimant des formes mutées de SOD1 - la mutation ne modifiant pas l'activité dismutase - et qui, dans ce cas, développent une dégénérescence des motoneurones [2]. Les souris transgéniques dont les motoneurones expriment la SOD1 mutée ne développent pas la maladie, tandis que, chez leurs homologues où l'ex-

1. Freedman ML, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 14068-73.

2. Haiman CA, et al. *Nat Genet* 2007 online.

liaux et l'appartenance ethnique (Américains d'origine africaine). D'où la recherche de marqueurs génétiques. Freedman et al. [1] avaient déjà identifié 8q24 comme un locus associé au risque de cancer de la prostate chez les Noirs américains et décrit un polymorphisme nucléotidique isolé (*single nucleotide polymorphism*, SNP) rs1447295 comme prédictif du risque de cancer lorsque l'allèle A était présent (AA ou CA). Le même groupe, sous la signature de Haiman et al. [2], a examiné le génotype de 1 521 variants, y compris le microsatellite DG8S737, chez 1 175 Américains d'origine africaine et 465 Américains d'origine européenne atteints de cancer, ainsi que chez leurs témoins respectifs au nombre de 837 et 446. Ils ont ainsi identifié un 2^e groupe de variants prédictifs dans une région dite « 2 », distincte de la région « 1 », précé-

> Le cancer de la prostate est un des plus fréquents dans le sexe masculin. Ses seuls facteurs favorisants connus sont l'âge, la notion d'antécédents fami-

liars et l'appartenance ethnique (Américains d'origine africaine). D'où la recherche de marqueurs génétiques. Freedman et al. [1] avaient déjà identifié 8q24 comme un locus associé au risque de cancer de la prostate chez les Noirs américains et décrit un polymorphisme nucléotidique isolé (*single nucleotide polymorphism*, SNP) rs1447295 comme prédictif du risque de cancer lorsque l'allèle A était présent (AA ou CA). Le même groupe, sous la signature de Haiman et al. [2], a examiné le génotype de 1 521 variants, y compris le microsatellite DG8S737, chez 1 175 Américains d'origine africaine et 465 Américains d'origine européenne atteints de cancer, ainsi que chez leurs témoins respectifs au nombre de 837 et 446. Ils ont ainsi identifié un 2^e groupe de variants prédictifs dans une région dite « 2 », distincte de la région « 1 », précé-

Cancer de la prostate (1) : polymorphisme génétique de la région 8q24

demment étudiée. Dans une étude confirmatoire, ils ont analysé le génotype de 2973 SNP chez 4 266 patients d'origine variée et 3 252 témoins. Ils ont pu ainsi distinguer 7 variants prédictifs, dont 5 d'entre eux inconnus jusqu'alors, s'étendant sur une longueur de 430 kb et chacun associé de façon indépendante au risque de cancer avec une très forte probabilité ($p < 7,9 \times 10^{-19}$ au maximum et $p < 1,5 \times 10^{-4}$ pour 5 de ces variants après ajustement sur les autres variants). Les génotypes décrits sont très répandus de 4 à 51 % dans la population d'origine européenne et 16 à 84 % dans celle d'origine africaine. Le rapport de cotes qui évalue le risque (*odds ratio*, OR) va de 1,14 à 2,24 après ajustement sur les autres variants. Aucun des génotypes décrits ne concerne un gène connu ni ne modifie la structure d'une protéine identifiée, ce qui n'apporte aucune contribution à la connaissance du mécanisme de la maladie. La fréquence plus grande des variants à risque chez les Américains d'origine africaine pourrait être à la base de la prévalence élevée du cancer dans cette population. Reste à savoir si de tels marqueurs contribueront à choisir le traitement et à établir le pronostic les plus appropriés. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

1. Fauquet M, Chneiweiss H. *Med Sci (Paris)* 1998 ; 14 : 968-70.
2. Bruijn LI, et al. *Neuron* 1997 ; 18 : 327-38.
3. Julien JP. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 535-7.
4. Di Giorgio F, et al. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 608-14.
5. Nagai M, et al. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 615-22.

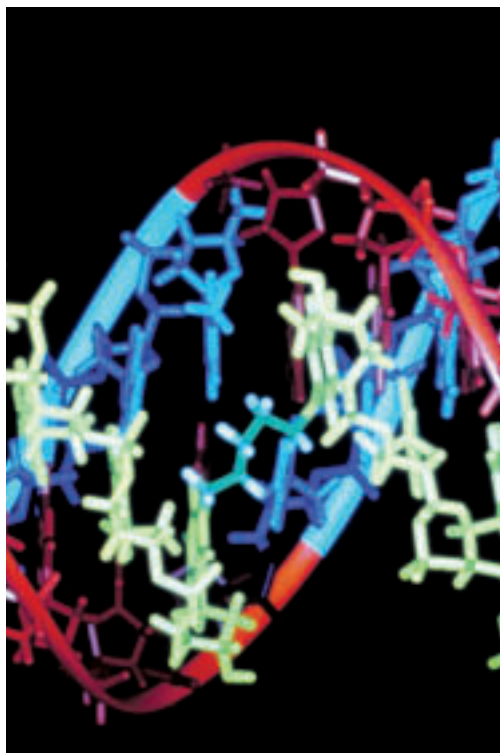


Cancer de la prostate (2) : études pangénomiques et recherche de marqueurs

> De nombreuses études ont pour objet l'individualisation de marqueurs biologiques, c'est-à-dire d'indicateurs permettant de prédire le risque d'apparition de la maladie, mais aussi d'identifier des sous-groupes de patients relevant d'un traitement donné ou atteints d'une forme plus ou moins sévère. Les études pangénomiques constituent une recherche systématique et non préconçue de gènes dont les variants ont une fréquence différente chez les malades et les témoins. Elles se substituent à l'étude des gènes candidats lorsque celle-ci est restée infructueuse. C'est ainsi que Yeager *et al.* [1] ont analysé la totalité du génome à la recherche de 550 000 SNP chez 1 172 malades atteints de cancer de la prostate, dont 484 ayant une forme non agressive et 688 une forme avancée, ainsi que chez 1 157 témoins. Tous provenaient de la cohorte PLCO (*prostate, lung, colon, ovarian trial*) en cours d'étude. Ils ont confirmé la présence du SNP rs1447295 dans la région 8q24 et son association au risque de cancer [2] (→) et ont, en outre, identifié 4 SNP de

(→) m/s
2007, n° 5,
p. 492

plus, dont un également décrit dans cette étude (rs6983267), tous situés à proximité, dans une région éloignée de 70 kb de la région « 1 ». Afin de confirmer ces données, ils ont analysé le génome de 3 124 malades et 3 142 témoins provenant de 4 cohortes supplémentaires. En rassemblant les résultats, ils confirment l'association de rs6983267 au cancer de la prostate avec une probabilité de $p = 9,42 \times 10^{-13}$ ainsi qu'un facteur prédictif de 1,26 chez les hétérozygotes (GT) et 1,58 chez les homozygotes (GG). Chacun de ces deux SNP reste significativement associé au cancer après ajustement sur l'autre ($p = 1,41 \times 10^{-11}$ pour rs1447295 et $P = 6,62 \times 10^{-10}$ pour rs6983267). Les auteurs estiment la part de risque fondée sur la présence de l'allèle G dans rs6983267 à 21 %, et celle fondée sur la présence de l'allèle A dans rs1447295 à 9 %. Une deuxième étude pangénomique menée par Gudmussen *et al.* [3] a examiné 316515 SNP pour une éventuelle association avec le cancer de la prostate chez 1 453 sujets atteints et 3 064 témoins habitant tous l'Islande. Ils ont utilisé pour cela une puce couvrant environ 75 % du génome humain. Le SNP rs1447295,



précédemment identifié, donna le résultat le plus significatif ($p = 1,6 \times 10^{-14}$; OR = 1,71). Les auteurs ont considéré, ensuite, le cas des marqueurs de risque de fréquence plus faible qui auraient pu échapper à la 1^{re} étude. Ils ont pour cela divisé le génome en blocs et individualisé dans chacun d'eux des haplotypes groupant des SNP peu fréquents dans les populations européennes (2-4 %) alors qu'ils sont communs chez les Américains d'origine africaine (environ 42 %). Les études d'association furent effectuées après ajustement sur le SNP rs1447295. On identifia ainsi un haplotype appelé HapC groupant 14 SNP et localisé à 300 kb en amont de rs1447295, très fortement associé au cancer ($p = 1,4 \times 10^{-10}$ et OR = 2,08). Cet haplotype était observé chez 6,3% des malades et 3,1% des témoins. L'analyse du génome de la population islandaise montra aussi que l'allèle A du SNP rs16901979 était fortement corrélé à l'haplotype HapC et était également associé au cancer avec un OR de 1,63 ($p = 2,4 \times 10^{-6}$) après ajustement sur rs1447295.

Afin de confirmer leurs résultats, les auteurs entreprirent 3 études supplémentaires dans des populations européennes (Pays-Bas et Espagne) ou d'origine européenne (USA). Les associations au cancer de la prostate de rs16901979 et de HapC furent retrouvées avec des OR de 1,71 et 2,14, respectivement, après ajustement sur rs1447295. L'importance de rs16901979 a été ensuite démontrée chez les Américains d'origine africaine où l'allèle A affecte plus de 40 % d'entre eux (OR = 1,34 et $p = 0,0049$), ce qui pourrait expliquer la prévalence élevée du cancer dans cette population. Il faut aussi noter que l'importance prédictive de ces marqueurs décroît progressivement avec l'âge. Ce type d'étude est un premier pas, puisqu'il définit des gènes candidats dont il conviendra de mesurer le niveau d'activation et de déterminer quelles protéines ils expriment. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

La flûte désenchantée : intelligence et musique

qu'elle vient conforter notre intuition, et notre plaisir. Un témoignage maintenant ancien de quinze ans fut la publication par des scientifiques de l'Université de Californie à Irvine (États-Unis) d'une nette amélioration des performances intellectuelles (tests de reconnaissance spatiale) après une écoute de 10 minutes de musique de Mozart [1]. Pourquoi a-t-il donc fallu que le gouvernement allemand commissionne une expertise collective pour analyser le fondement de ces résultats si encourageants ? Pour valider l'intelligence comme musique des sphères ? Ce que finalement elle n'est pas, selon un groupe de neuf scientifiques, à la fois chercheurs en

> **La science ne** paraît jamais si belle que lors-
neurosciences et musiciens avertis. L'écoute passive de Mozart n'agit en rien sur

1. Rauscher FH, et al. *Nature* 1993 ; 365 : 611.
2. Sluming V, et al. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 3799-806.

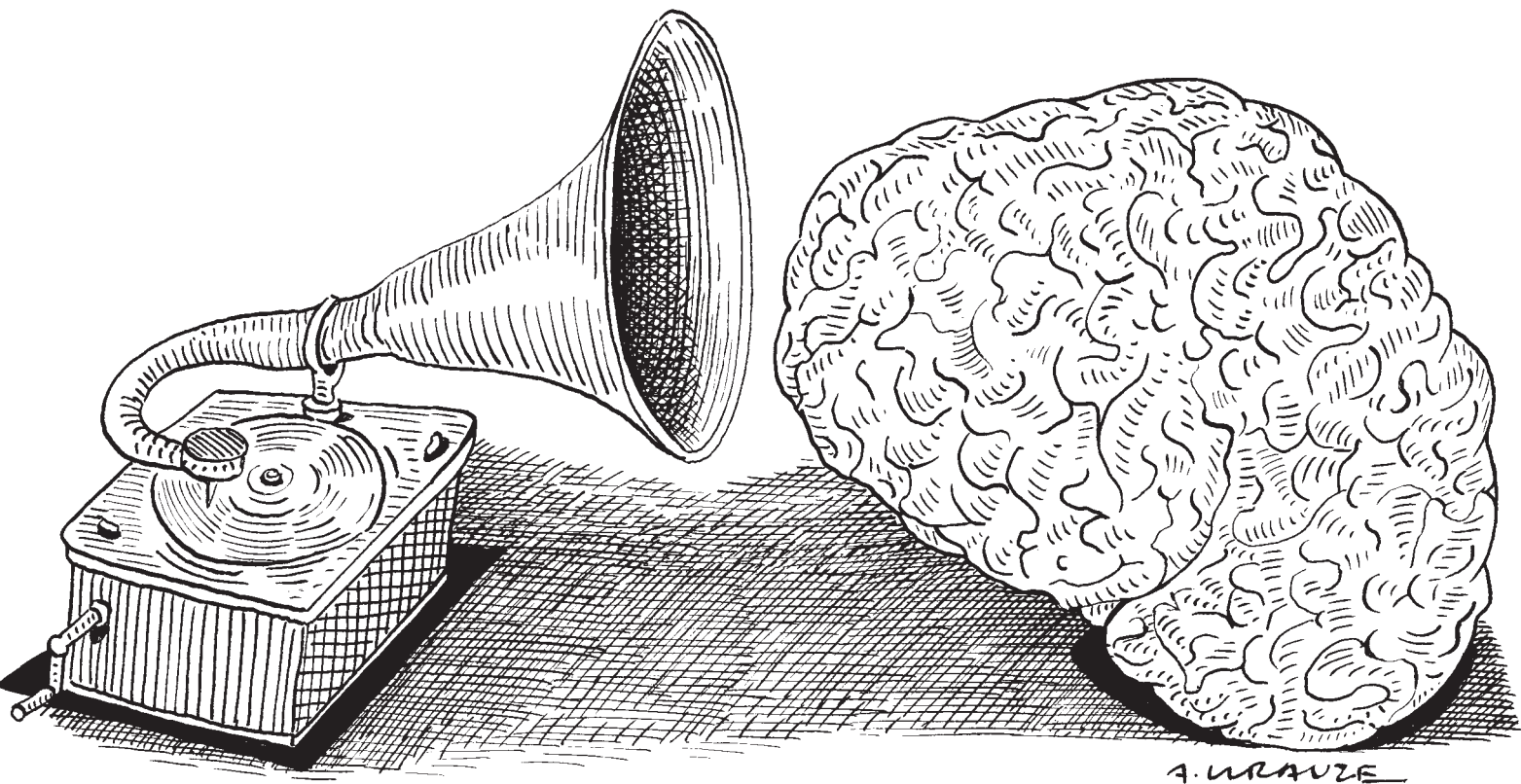


le QI. En revanche, leur conclusion est un peu plus positive sur l'effet des leçons de musique. De fait, jouer d'un instrument agit sur le cerveau, ce qui a été clairement démontré pour les virtuoses du violon et l'aire motrice dédiée à la main gauche. Il est possible d'étendre maintenant cet effet aux musiciens d'orchestre et à l'aire de Broca [2]. S'applique-t-il aussi à l'intelligence (et quelle mesure de celle-ci serait éventuellement affectée) semble une tout autre histoire. Mais le plaisir demeure. N'y restons pas sourd et pratiquons. ♦

Hervé Chneiweiss

UMR 572 Inserm

✉ Herve.Chneiweiss@broca.inserm.fr



Andrzej Krauze (© mai 2007)



Je me souviens de l'odeur des roses

> Chez les mammifères ou les oiseaux, les fonctions précises des différentes phases du sommeil res-

tent encore mystérieuses. Chez le rat, pendant le sommeil à ondes lentes, l'enregistrement mnésique des informations spatiales qui se produit dans l'hippocampe au cours de l'apprentissage est réactivé. Chez l'homme, une réactivation de l'hippocampe, visualisée en tomographie par émission de positons (TEP) se produit également pendant cette phase du sommeil mais une démonstration expérimentale de son rôle dans la consolidation mnésique manquait encore. Dans ce but, une équipe de Lübeck (Allemagne) a établi un protocole sur des volontaires, en ajoutant un stimulus olfactif (un parfum de roses) au cours de l'apprentissage et durant les périodes de sommeil [1]. Les données à mémoriser étaient 15 paires de cartes apparaissant sur l'écran d'un ordinateur. Celles-ci étaient considérées comme mémorisées de façon satisfaisante si ultérieurement 60 % de bonnes réponses étaient obtenues. Pendant la période d'apprentissage qui avait lieu le soir, le parfum était diffusé, puis après endormissement la même odeur de rose était libérée pendant les périodes de sommeil ou d'éveil,

chaque fois pendant 30 secondes. L'étude comparative entre le groupe des témoins (qui effectuaient le test mais sans que le parfum ne soit émis) et les personnes ayant subi le

test avec présentation d'odeur, montra une consolidation mnésique plus robuste ($97,2 \pm 4,1\%$) chez les sujets réactivés lors du sommeil à ondes lentes versus les témoins ($85,8 \pm 3,8\%$) ou les sujets ayant senti l'odeur de roses lors du sommeil paradoxal ou pendant la veille. Pour éliminer l'hypothèse que l'odeur, durant le sommeil à ondes lentes, pourrait améliorer tous les apprentissages, 17 sujets subirent le même test, mais sans émission d'odeur à l'état de veille. Pour ces sujets, l'odeur de rose, qu'elle soit présentée pendant le sommeil à ondes lentes ou le sommeil paradoxal, n'améliora pas leurs performances. En IRM fonctionnelle, une image de la réactivation mnésique plus intense fut observée uniquement lors du sommeil à ondes lentes - à la fois dans les régions postérieure et antérieure de l'hippocampe. Ce travail apporte la confirmation qu'une odeur peut activer l'hippocampe pendant le sommeil à ondes lentes et démontre que cette

activation est liée à la consolidation du travail mnésique. Il reste à comprendre par quel mécanisme. Deux explications ont été proposées : (1) la première considère que la consolidation est la conséquence indirecte d'une baisse de la connectivité synaptique, induite par l'activité oscillatoire lente pendant le sommeil à ondes lentes, qui augmenterait le rapport signal/bruit au profit des nouvelles informations enregistrées ; (2) la seconde, compatible avec les résultats décrits ci-dessus, suppose que cette consolidation est due à une réactivation répétée et furtive des nouvelles acquisitions enregistrées par l'hippocampe dans un dialogue synchronisé établi entre celui-ci et le réseau thalamocortical, ce qui conduirait au transfert des représentations vers le néocortex pour une mémorisation à long terme. Mais quelle est la part du système olfactif et du stimulus choisi dans ce réseau ? La question n'est pas neuve : « Qu'y a-t-il dans un sous un autre vocable » [2]. ♦

Remerciements à Jacques Epelbaum pour sa relecture.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

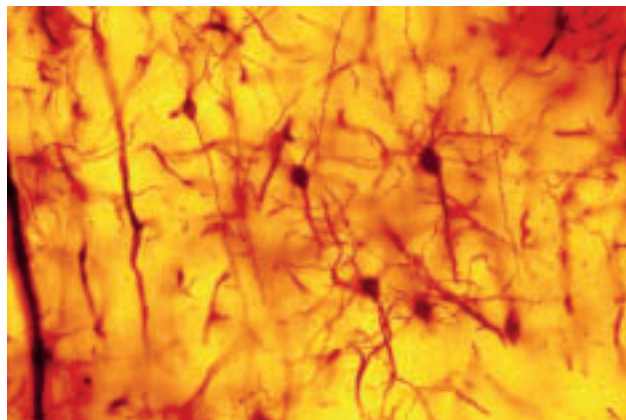
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

.....



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

- Page 483 : Neurone du tronc cérébral (photo Alain Sans)
- Page 484 : Neurones de l'encéphale (photo Jean-Patrick Guéritaud)
- Page 485 : Mise en évidence *in vitro* des différents stades de développement de cellules nerveuses (photo Corinne Demerens)
- Page 486 : Séquences d'ADN (photo Bertrand Jordan)
- Page 486 : Vue transversale d'ADN (photo Jean-Louis Martin)
- Page 487 : Cellules nerveuses (photo Pascal Dournaud)
- Page 488 : *Shigella* (photo Philippe Sansonetti)
- Page 489 : Lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte (photo Giuseppina Caligiuri)
- Page 489 : Mitochondrie (photo Chantal Wrutniak-Cabello)
- Page 490 : Hémostase (photo Geneviève de Saint-Basile)
- Page 491 : Monocyte (photo Dimitri Dantchev)
- Page 493 : Triple hélice d'ADN (photo Sheng Sun-Jian)
- Page 495 : Neurones de l'hippocampe (photo Alphonso Represa-Bermejo)



Ateliers de formation 2007

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 03 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 179

Polymorphisme et remaniements génomiques : analyse des données de puces CGH et SNP

Organisateurs : Emmanuel Barillot (Institut Curie, Paris), Yves Moreau (Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Phase I • Le point sur...

20-21 septembre 2007 • La Londe-Les-Maures (Toulon, Var)

Objectifs • La technologie des biopuces CGH ou SNP est de plus en plus communément utilisée pour l'étude des cancers et des pathologies constitutionnelles.

D'un point de vue bioinformatique, les biopuces génomiques posent des problèmes spécifiques, aussi bien aux premiers niveaux de l'analyse (plan d'expérience, normalisation, recherche des points de cassure et des régions anormales récurrentes) que pour l'interprétation biologique des résultats (classification, croisement avec l'expression, intégration de données, annotation fonctionnelle...). L'utilisation des outils bioinformatiques doit s'appuyer sur une compréhension approfondie des modalités d'obtention des données, des biais expérimentaux inhérents à ce type d'approche, ainsi que des hypothèses qui président à leur modélisation.

L'atelier tentera de transmettre aux participants les concepts et éléments pratiques nécessaires à l'analyse de ce type de données. Le but est à la fois d'acquérir la maîtrise de ces approches pour des projets de biologie fondamentales, et pour des applications de recherche ou de pratique cliniques (prognostic/diagnostic).

Public • Tout scientifique et personnel médical (chercheurs, médecins, techniciens, ingénieurs, étudiants et postdocs) intéressés par l'analyse des génomes et de leurs variations de structure, par exemple dans le cadre de l'étude des cancers ou de pathologies constitutionnelles. Des notions de génétique moléculaire de base sont requises.

Les conférences seront données en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme • 1. Méthodes de mesure par biopuces du nombre de copies d'ADN.

2. Analyse bioinformatique des puces : plans d'expérience, normalisation, détection des points de cassure, recherche de régions récurrentes.

3. Méthodes d'analyse biologique : classification, croisement avec l'expression, intégration de données, annotation fonctionnelle.

4. Application à des pathologies somatiques.

5. Application à des anomalies congénitales.

Avec la participation de • Emmanuel Barillot (Paris, France), Ylstra Bauke (Amsterdam, The Netherlands), Janet Fridlyand (San Francisco, USA), Philippe Hupe (Paris, France), Isabelle Janoueix (Paris, France), Björn Menten (Ghent, Belgium), Yves Moreau (Leuven, Belgium), Nigel Carter (Cambridge, UK), Céline Rouveirol (Paris, France), Joris Vermeesch (Leuven, Belgium).

Phase II • Maîtrise technique

25-26 septembre 2007 • Paris

Programme • Travaux pratiques sur ordinateur, visant à l'analyse des polymorphismes ou des altérations génomiques depuis les données brutes (images de puces et caractérisation clinique ou biologique des échantillons) jusqu'à l'exploitation biologique ou clinique.

Sélection • 14 candidats seront retenus parmi les participants de la phase I.

Date limite d'inscription : 20 juillet 2007