



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|---|
| <p>1041 • Quand Vénus (ou Minnie) se prend pour Mars (ou Mickey)...</p> <p>1042 • Un RISC augmenté dans la maladie de Parkinson</p> <p>1042 • La longévité : un héritage paternel...</p> <p>1043 • Implication de la voie Wnt dans la sénescence</p> <p>1043 • Un nouveau modèle - prometteur - de souris au foie humanisé</p> <p>1044 • <i>Fay pas boun travayà quand la cigalo canto</i></p> <p>1045 • FGF-23, un nouveau marqueur de progression de l'insuffisance rénale</p> <p>1045 • Une nouvelle classe d'antihypertenseurs : les antagonistes EP1</p> | <p>1046 • Lièvre ou tortue ? Tout est écrit d'avance</p> <p>1046 • Gènes fossiles et bactéries dans la plus vieille glace du monde</p> <p>1047 • La chauve-souris, vecteur d'un nouveau réovirus ?</p> <p>1047 • Le riz toujours... et l'eau</p> <p>1048 • Intérêt du séquençage du génome de <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>1048 • Un chélateur du fer contre la mucormycose ?</p> <p>1049 • Contre les serpents à sonnette, la parade de l'écureuil</p> <p>1049 • Les chimpanzés ne sont pas rancuniers</p> <p>1050 • Le virus du Nil Occidental est devenu plus agressif</p> <p>1050 • Mucoviscidose, un espoir en vue ?</p> |
|---|---|

Quand Vénus (ou Minnie) se prend pour Mars (ou Mickey)...

► Chez les rongeurs, les phéromones orchestrent au sein d'une même espèce les interactions sociales et sexuelles. Ces signaux olfactifs sont captés par des récepteurs exprimés au niveau d'un organe spécifique situé dans la cavité nasale, l'organe voméronasal. En invalidant cet organe, soit en son entier par chirurgie, soit en délétant le gène *TRPC2* essentiel à la transduction du signal phéromonal, les travaux récents de l'équipe de Catherine Dulac confirment que, chez la souris, le comportement sexuel et la

1. Stowers L, et al. *Science* 2002 ; 295 : 1493-500.
2. Kimchi T, et al. *Nature* 2007 ; 448 : 1009-14.
3. Todd PM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 15011-6.

détection des phéromones sont intimement liés.

En effet, dans la lignée *TRPC2*^{-/-}, si les mâles deviennent incapables de reconnaître leurs partenaires sexuels féminins habituels [1], plus surprenantes sont les femelles qui adoptent un comportement de reproduction typique de mâle et tentent de se reproduire avec chacun des deux sexes [2]. Ces phénomènes de bisexualisme s'observent aussi chez des souris femelles sauvages chez qui l'organe voméronasal a

été éliminé à l'âge adulte et qui présentent un taux de testostérone normal. Les changements comportementaux observés ne sont donc ni d'origine développementale, ni d'origine hormonale. Contrastant avec le schéma classique du déterminisme sexuel des comportements par les hormones gonadiques, ces travaux apportent surtout un nouvel éclairage. Dans le cerveau des femelles, les circuits neuronaux qui sous-tendent le comportement reproducteur caractéristique des mâles

sont aussi présents mais sous une forme réprimée, et ce serait donc le traitement sexe-spécifique des informations fournies par les phéromones qui serait responsable de l'expression du comportement sexuel. Et l'homme dans tout ça ? Puisque nous sommes dépourvus d'organe voméronasal fonctionnel et que nos aires olfactives sont réduites par rapport aux rongeurs, c'est sûrement *via* d'autres modalités sensorielles, et surtout cognitives, que s'explique le choix de nos partenaires (voir une étude récente pendant les soirées de *speed dating* [3]). ♦

Gabriel Lepousez

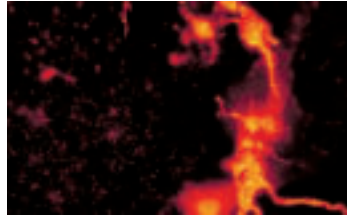
Inserm UMR 549

lepousez@broca.inserm.fr



> Dans une Brève récente de M/S [1], une hypothèse physiologique de l'atteinte sélective des neurones dopaminergiques de la partie réticulée de la substance noire par l'intermédiaire d'un *shift* d'activité entre canaux ioniques avait été mise en avant [2]. Cette fois, c'est la génétique qui revient en force avec la proposition du rôle potentiel d'un microARN (miARN) dans la genèse de la dégénérescence dopaminergique [3]. Après coupure de leurs ARN précurseurs par les enzymes Dicer et Drosha (rien à voir avec les jumeaux Bogdanoff...), ces miARN fonctionnels de 18

Un RISC augmenté dans la maladie de Parkinson



à 25 nucléotides sont incorporés dans un complexe qui supprime la traduction ou augmente la dégradation de leurs ARNm cibles (complexe RISC, *RNA-induced silencing complex*). Ils bloquent ainsi la synthèse de protéines spécifiques. Jongpil Kim *et al.* [2] se sont intéressés

1. Epelbaum J. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 711.
2. Chan CS, *et al. Nature* 2007 ; 447 : 1081-6.
3. Kim JP, *et al. Science* 2007 ; 317 : 1220-4.

à un de ces miARN, miR-133b. En effet, ils ont observé qu'il était spécifiquement exprimé dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale.

En outre, ses concentrations sont nettement diminuées dans la maladie de Parkinson. Paradoxalement, *in vitro*, sur des cultures de neurones embryonnaires de mésencéphale, la surexpression de miR133-b réduit la maturation et la fonction des neurones dopaminergiques alors que l'inhibition de sa synthèse les augmente. Quoi qu'il en soit, cette étude ouvre de nouvelles pistes pour la recherche de nouveaux polymorphismes de susceptibilité dans les séquences entourant miR-133b, ou dans les séquences codantes et régulatrices des gènes des enzymes qui l'engendrent, ou dans les séquences 3'UTR-

des ARNm qui codent pour des protéines déjà impliquées dans le Parkinson, comme, par exemple, l' α -synucléine. Et pourquoi ne pas généraliser à d'autres maladies neurodégénératives comme Alzheimer puisque, depuis le 6 mai 2007, en France, tout devient possible... ♦

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

epelbaum@broca.inserm.fr

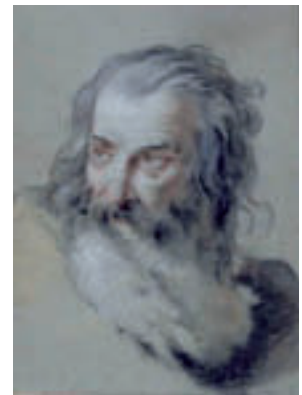
La longévité : un héritage paternel...

> S'il existe un lien entre le raccourcissement des télomères au cours des divisions et la sénescence cellulaire, celui reliant cette sénescence répliquative *ex vivo* et la longévité d'un organisme est plus incertain et débattu, particulièrement chez l'homme. Pour participer au débat, une équipe américaine a étudié la longueur moyenne des télomères des globules blancs dans une population d'Amisch de Pennsylvanie comprenant 356 hommes et 551 femmes âgées de 18 à 92 ans [1]. L'intérêt d'une telle étude est naturellement de diminuer les biais introduits par les différences d'environnement et de modes de vie, sachant que distribution et longueur moyenne des télomères dans la population concernée sont comparables à celles d'une population américaine caucasienne d'un âge équivalent. Ce travail conforte clairement, dans cette population choisie, une corrélation inverse entre la taille des télomères et la durée de vie. De nombreuses études avaient déjà rapporté que les télomères des femmes sont en moyenne plus longs que ceux d'hommes du même âge, donnant ainsi un argument moléculaire à la longévité moyenne supérieure des femmes. Dans la population des Amisch, la durée de vie moyenne est identique entre hommes et femmes, ce que corrobore une longueur moyenne des télomères équivalente entre les deux sexes.

1. Njajou OT, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 12135-9.
2. De Lange T. *Genes Dev* 2005 ; 19 : 2100-10.

Lorsque l'influence génétique parentale sur la longueur des télomères a été recherchée, seule une corrélation positive entre la longueur des télomères de la descendance et celle du père a été retrouvée. De plus, les auteurs ont observé

une corrélation entre la longueur des télomères des filles et la longévité de leur père et non celle de leur mère. L'ensemble de ces données conforte donc l'importance génétique de la longueur des télomères et laisse supposer un rôle de l'empreinte parentale plutôt que d'une transmission génétique liée à l'X, comme cela avait été suggéré précédemment. Aucune association n'ayant été retrouvée entre la durée de vie des parents et les fils, il est possible que d'autres facteurs génétiques liés au sexe tels que des facteurs hormonaux interviennent. On sait que le complexe Shelterin comprenant six sous-unités (TRF1, TRF2, TIN2, Rap1, TPP1 et POT1) est reconnu comme le gardien des télomères humains [2]. Une dizaine d'autres gènes participent également à la régulation de ces extrémités chromosomiques. La prochaine étape sera donc d'identifier ceux des gènes qui sont soumis à empreinte ou modulés par le sexe. ♦



Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



Implication de la voie Wnt dans la sénescence

> Deux équipes américaines étudiant la sénescence dans différents organes, ont abouti à la même conclusion publiée dans la revue *Science* : la voie Wnt

est activée au cours du vieillissement [1, 2]. La première a étudié la souris déficiente en *Klotho*, qui a une baisse de la fertilité, une atrophie cutanée et des signes d'artériosclérose, une longévité écourtée, soit des stigmates d'une sénescence prématurée [1]. Des travaux antérieurs laissaient suggérer que la partie sécrétée de cette protéine transmembranaire de la famille des glycosidases médiait les effets sur la longévité de l'animal. Les mutants dépourvus de *Klotho* présentent une diminution du nombre de cellules souches dans la niche cutanée, associée à une moins bonne cicatrisation et à une augmentation de marqueurs de sénescence (dont la réponse aux dommages de l'ADN). Il en va de même dans l'intestin et la moelle. Or, les auteurs démontrent que *Klotho* est capable de lier différents membres de la famille Wnt (*Wnt 1-3-4-5*) et que cette liaison inhibe l'activité de Wnt *in vitro*. Confortant cette action inhibitrice de *Klotho* sur la voie Wnt, l'activité Wnt est augmentée dans la peau et l'intestin chez les animaux déficients en *Klotho*, alors que ceux qui surexpriment *Klotho* ont une activité Wnt diminuée. De plus, la surexpression conditionnelle de *Wnt 1* dans la peau de souris transgéniques aggrave les signes de sénescence. Ainsi, la stimulation chronique de Wnt contribuerait-elle à la sénescence. La seconde équipe, quant à elle, s'est intéressée à la sénescence musculaire [2]. En culture, le nombre de cellules fibrogéniques issues du muscle âgé augmente, probable-

ment par conversion des cellules myogéniques.

Cette conversion est reproduite lorsque les cellules myogéniques jeunes sont soumises à un environnement systémique de souris âgées. La voie Wnt ayant déjà été impliquée dans un tel type de transition, les auteurs ont alors étudié l'expression d'une cible directe de l'activation de la voie Wnt, l'axine 2. Celle-ci est augmentée dans le muscle âgé ainsi que dans les cellules satellites issues de souris âgées. L'addition de Wnt 3a au sérum de souris jeunes entraîne une augmentation de la conversion de progéniteurs musculaires en fibroblastes. Enfin, l'injection *in vivo* de Wnt3a dans le muscle jeune en régénération accélère le dépôt de tissu conjonctif alors que l'addition d'un inhibiteur de la voie diminue la fibrose du muscle âgé en régénération. Tout serait résolu si une troisième équipe (Philadelphie, PA, États-Unis) ne publiait dans le même temps que l'expression du ligand Wnt2 et la voie canonique qui en découle en aval était réprimée dans les cellules humaines sénescents [3]... Décidément, les voies Wnt sont nombreuses et, parfois encore, impénétrables... ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Un nouveau modèle - prometteur - de souris au foie humanisé

> La création d'un modèle de mammifère au foie humanisé est un Graal incertain, longtemps resté inaccessible. L'enjeu est important car les hépatocytes humains sont les seules cellules cibles des virus hépatotropes ainsi que le site obligé du métabolisme de la plupart des médicaments. Or, leur dédifférenciation rapide en culture entrave toute étude de la réplication des virus hépatitiques ou de la pharmacodynamie d'une drogue. Pour que des hépatocytes humains puissent se développer au sein d'un foie de rongeur, il faut que l'animal présente une destruction chronique et continue de ses hépatocytes résidents, et cela va de soi, qu'il soit immunodéprimé. Deux modèles de souris avaient vu le jour dans les années 1980 : un modèle transgénique surexprimant l'uPA (*urokinase plasminogene activator*), protéase qui induit une destruction continue du foie, et un modèle murin d'une maladie humaine, la tyrosinémie familiale de type 1 ou déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Dans ces deux modèles, la transplantation d'hépatocytes murins normaux a permis le repeuplement de plus de 90 % du foie du receveur en quelques semaines. Mais il fallut quelques années supplémentaires pour aboutir à la création d'un modèle de souris au foie humanisé. Celui-ci fut obtenu par deux équipes sur la souris uPA immuno-déprimée. Cependant, ces souris sont particulièrement fragiles, surtout à l'état hétérozygote, et la pression de sélection est telle qu'il est indispensable de transplanter les hépatocytes humains dès les premières semaines de vie de l'animal. Il fallut attendre 2007 pour que soit développé un modèle équivalent chez le mutant FAH [1] et on comprend désormais mieux pourquoi : les hépatocytes humains ne prolifèrent pas dans un foie de souris

FAH^{-/-}, *Rag1^{-/-}* ou *FAH^{-/-}* NOD/SCID qui sont déficientes en cellules T et B. L'addition d'une troisième mutation sur le récepteur de la chaîne γ du récepteur de l'IL-2, induisant la déplétion de l'animal en cellules NK (*natural killer*) ne changea rien à l'affaire ! Il fallut donc – en plus de cette triple mutation

1. Azuma H, et al. *Nat Biotech* 2007 ; 25 : 903-10.

FAH/Rag/IL2rg – ajouter une infection par un adénovirus recombinant exprimant l'urokinase pour voir enfin s'épanouir les hépatocytes humains dans le foie receveur. L'effet de cette infection adénovirale sur l'implantation ou la prolifération des hépatocytes humains n'est toujours pas compris. Environ la moitié des animaux greffés présente un niveau de repeuplement de 30 à 90 % et les hépatocytes humains semblent fonctionnels puisque le niveau d'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des drogues comme *Cyp1A2* ou *Cyp3A4* est équivalent à celui d'un foie adulte. Cependant, l'expression de certaines protéines hépatiques humaines n'atteint pas le niveau attendu au vu des taux de repeuplement. L'infection et la réplication par un virus hépatotrope humain prouvera l'intérêt définitif de ce modèle, manifestation moins délicate d'utilisation que le précédent. Il pourra alors devenir un hôte approprié pour toutes les études de différenciation de cellules souches ou progénitrices hépatocytaires humaines *in vivo*. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

1. Cyranoski D. *Nature* 2007 ; 448 : 977.

> **Fierté du folklore provençal, la cigale a donné**
naissance depuis l'Antiquité à une foisonnante

production littéraire. En Chine, l'empereur avait créé la charge de Grand Cigalier et elle était, avec l'abeille, l'insecte préféré des Grecs. Il en existe de nombreuses espèces dans le monde, et seul le mâle chante pour attirer les femelles. Contrairement à ce qui est dit parfois, il ne stridule pas comme la sauterelle : il cymbalise. Il possède en effet à la base de l'abdomen un organe phonatoire, les cymbales dont le son est amplifié par une caisse de résonance et qui s'évacue par des événements. Chaque espèce de cigale possède un chant d'une fréquence et d'une modalité différente. Les femelles pondent des œufs (entre 500 à 600) dans des incisions qu'elles creusent dans les branches des arbres. Les larves migrent de l'arbre jusqu'à la terre où elles fouissent des galeries dans lesquelles elles se nourrissent de la sève des végétaux. Dans le Midi de la France, on trouve la grande cigale commune (*Lyrisme Plebejus*), une des plus grandes (51 mm), *Tibicina Hæmatodes*, la cigale rouge, *Tibicina quadrasignata* dans le Languedoc et les Alpes, la cigale grise ou cacan (*Cicada orni*) une des plus bruyantes, et enfin la cigale cotonneuse (*Tibicina tomentosa*) aussi nommée « cigalon ». La période larvaire peut durer de 10 mois à des années : à l'est des États-Unis, les *Magicicada septendecim*, *cassini* et *septendecula* ont des cycles de 13 à 17 ans. La cigale est aussi le symbole de l'impéritie et de l'insouciance, et pourtant c'est bien une cigale japonaise qui rend très soucieux les autorités de la région d'Osaka. Car les *kumazemi* (*Cryptotympana facialis*), qui se manifestent en été, font un bruit si insupportable que ce phénomène a donné lieu à une publication dans

Fay pas bon travayà quand la cigalo canto

Nature [1]. Les chants d'amour des *kumazeki* atteignent 90 à 94 décibels (consultable sur <http://www.youtube.com/watch?v=uBQVG1EX9v0>), niveau sonore équivalent au bruit d'un marteau piqueur placé à 10 mètres, pour lequel la législation européenne recommande le port de protections auditives. Il est particulièrement dérangeant pour les nourrissons et les jeunes enfants. De plus les insectes détériorent les fibres optiques car les femelles prennent les câbles pour des branches et elles les creusent avec leur ovipositeur afin d'y pondre leurs œufs. Depuis 2 ans, près d'un milliers de personnes ont eu leur connexion Internet coupée. La Compagnie Japonaise des Téléphones a déjà commencé à remplacer ces câbles par d'autres, munis d'une gaine plastique protectrice. Il faut espérer que ce phénomène sera moins important l'an prochain puisque les *kumazeki* ont des cycles de 4 ans. ♦



Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Andrzej Krauze (© novembre 2007)



FGF-23, un nouveau marqueur de progression de l'insuffisance rénale

> Dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) peuvent survenir des troubles du métabolisme phosphocalcique et des complications osseuses qui sont sources d'accidents cardiovasculaires et d'augmentation de la mortalité. Ces troubles sont liés à différents facteurs, les plus connus étant l'hyperparathyroïdie, l'hyperphosphatémie et le manque de 1,25-dihydroxycholecalciférol, qui sont également considérés comme des marqueurs de la progression de l'IRC. Un autre intervenant dans le métabolisme phosphocalcique, a récemment été identifié : le facteur de croissance des fibroblastes FGF-23 [1]. Habituellement un excès de ce facteur est associé à une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, des concentrations basses de 1,25-dihydroxycholecalciférol et une ostéomalacie. Au contraire, dans l'IRC, des taux élevés de FGF-23 coexistent avec une hyperphosphatémie. Fliser *et al.* [2] ont recherché si le FGF-23 était un facteur prédictif de gravité dans cette maladie. Pour cela, ils ont étudié une cohorte de 277 malades non diabétiques en IRC ; 177 d'entre eux purent être suivis sur une période de 53 mois. Au début de l'étude, les patients furent divisés en 4 groupes selon la valeur de leur filtration glomérulaire (≥ 90 ; 60-89 ; 30-59 ; < 30 ml/min/1,73 m²). On observa, à mesure que la filtration glomérulaire diminuait, une élévation continue et progressive des taux de PTH, du produit CaxP et des concentrations plasmatiques de FGF-23 et de son fragment C-terminal, ces 2 derniers paramètres étant significativement corrélés à la PTH et à la phosphatémie. Une corrélation inverse significative fut trouvée avec le débit de filtration glomérulaire ($p < 0,001$). Parmi les 177 patients suivis, 62 progressèrent jusqu'à une IRC terminale réclamant un traitement de suppléance ou doublèrent leur concen-

> La prostaglandine E₂ (PGE₂) est la PG essentielle synthétisée dans le rein et les vaisseaux de la souris. Elle agit avec 4 types de récepteurs commandant des voies de signalisation et des effets différents. La perfusion de PGE₂ provoque une hypotension passagère via le récepteur EP2 et l'invalidation de ce récepteur démasque un effet hypertenseur dépendant du récepteur EP1, ce qui a conduit Guan *et al.* [1] à étudier le rôle du récepteur EP1 dans le mécanisme de l'hypertension artérielle. Dans un premier temps, ces auteurs ont inhibé EP1 avec un antagoniste sélectif SC51322 et constaté un effet hypotenseur réversible à l'arrêt du traitement. Ils ont ensuite invalidé des souris pour EP1. Comme le locus du gène contient un 2^e gène situé sur le brin antiparallèle codant pour la sérine/thréonine kinase N (PKN), il a fallu utiliser la technique *hit and run* (frappe et pars vite) qui épargne ce second gène. Les auteurs vérifièrent que des cellules HEK293 transfectées avec le gène muté ne répondaient plus à la PGE₂ par une augmentation du Ca²⁺ intracellulaire, second messenger de EP1. Ils vérifièrent aussi que l'expression de la PKN était normalement conservée chez les souris invalidées. Ils montrèrent ensuite que l'effet hypertenseur d'une perfusion aiguë d'angiotensine II (Ang II) pendant 30-45 minutes était atténué chez les souris mutées par rapport aux souris sauvages. L'étape suivante fut la création d'un modèle d'hypertension artérielle chronique dépendant de l'Ang II par perfusion continue de l'hormone en sous cutané pendant un mois chez des souris invalidées et des souris sauvages. La pression artérielle systolique s'éleva nettement plus dans le deuxième groupe ($26 \pm 1,1$ versus $18 \pm 1,1$ mmHg). Cette élévation était associée à une hypertrophie cardiaque absente chez les souris mutées. Les auteurs constatèrent aussi que l'antagoniste SC51322 atténuait l'effet

1. Guan Y, *et al.* *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2496-505.

vasoconstricteur de l'Ang II sur des artéioles rénales pré-glomérulaires perfusées *in vitro* et supprimait celui obtenu

tration plasmatique de créatinine

1. Berndt TS, *et al.* *Am J Physiol* 2005 ; 289 : F1170-82.
2. Filser D, *et al.* *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 18 : 2600-8.

durant la période d'étude. Ces malades étaient plus âgés et avaient au départ une filtration glomérulaire plus basse. Leurs taux de PTH, de FGF-23 intact et C-terminal et le produit CaxP étaient plus élevés que ceux observés chez les malades évoluant plus lentement ($p < 0,001$). On pouvait s'attendre à ces résultats car la concentration de la plupart des peptides qui sont catabolisés par les reins, augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Mais la découverte originale fut de montrer que les concentrations plasmatiques de FGF-23 intact et C-terminal prédisaient de façon indépendante l'évolutivité de l'insuffisance rénale après ajustement sur l'âge, le sexe, le débit de filtration glomérulaire, la protéinurie et les concentrations plasmatiques de Ca, P et PTH. Les auteurs ont déterminé une valeur de seuil (104 rU/ml) pour la concentration de FGF-23 permettant de séparer, avec une sensibilité et une spécificité optimales, les patients en 2 groupes. Au-dessus de ce seuil, le temps de doublement de la créatininémie ou précédant le passage en dialyse était de 46,9 (40,2-53,6) mois alors qu'il était de 72,5 (67,7-77,3) mois au-dessous. S'il est ainsi prouvé que les FGF-23 intact et C-terminal sont à ajouter aux autres facteurs prédictifs de l'évolutivité de l'IRC, il reste à rechercher si ce sont de simples marqueurs ou des facteurs intervenant dans le mécanisme de la progression de la maladie. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

sur des anneaux d'artères mésentériques. Enfin, pour prouver que l'invalidation de EP1 modifiait la réponse de la pression artérielle à la PGE₂, des souris invalidées et sauvages furent perfusées avec des agonistes sélectifs de EP1 tels que la sulprostone et la 17-phényltrinor PGE₂ afin d'éliminer les effets de la PGE₂ via les autres récepteurs. L'effet hypertenseur de ces agonistes fut inhibé par l'antagoniste SC51322 et atténué chez les souris invalidées. Il apparaît donc que l'effet

hypertenseur de la PGE₂ passant par le récepteur EP1 est dû à la potentialisation des effets vasculaires de l'Ang II. Comme EP1 commande également la réabsorption de Na⁺ dans le tube collecteur, l'hypothèse d'un effet hypertenseur par augmentation de la réabsorption de Na⁺ fut également examinée. Ce mécanisme peut être éliminé parce que la natriurèse n'augmente pas chez les souris invalidées recevant un régime riche en sel, ce qui rend peu vraisemblable l'hypothèse selon laquelle une déperdition de sodium soit à l'origine de l'effet antihypertenseur constaté chez ces souris. Cette étude ouvre la voie à la recherche d'une nouvelle classe de médicaments antihypertenseurs, les anti-EP1. Il est à noter que ces antagonistes pourraient, si les effets observés sont reproductibles chez l'homme, potentialiser les inhibiteurs du système rénine-angiotensine puisqu'il apparaît qu'inhiber EP1 altère la réponse vasculaire à l'Ang II. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Une nouvelle classe d'antihypertenseurs : les antagonistes EP1

Lièvre ou tortue ? Tout est écrit d'avance

> Dans la famille des α -actinines (ACTN), l'ACTN3 présente deux particularités : (1) elle est surtout exprimée dans les fibres à contraction rapide des muscles squelettiques ; (2) elle est absente dans 16 à 18 % des êtres humains en raison d'une mutation non sens (R577X) existant à l'état homozygote [1]. La fréquence de cette mutation varie selon les ethnies : alors que le génotype homozygote R577X est exceptionnel chez les Bantous, il atteint 18 % chez les Européens et 25 % chez les Asiatiques. Autre particularité intéressante découverte par un groupe australien en 2003 [2], on trouve une différence de répartition des génotypes ACTN3 chez les athlètes : les coureurs de fond sont plus souvent homozygote R577X, alors que les sprinters sont plus souvent RR ; ce phénomène est encore plus frappant chez les femmes que chez les hommes : sur 35 sprinteuses de haut niveau, aucune n'était homozygote R577X. Afin de comprendre ce phénomène jusqu'à présent inexplicable, cette même équipe a réalisé une étude chez des souris dont les deux copies de leur gène *Actn3* ont été invalidées (*Actn3*^{-/-}) [3]. Morphologiquement, elles sont identiques aux souris sauvages de la protéine (*Actn3*^{+/+}), avec sarcomère et nombre de fibres à contraction rapide normaux. Mais la perte d'Actn3 semble compensée par une activation plus importante d'Actn2. Les coupes musculaires et l'étude du métabolisme du muscle squelettique révèlent une augmentation de la densité mitochondriale (avec porine et cytochrome oxydase c) ainsi qu'une élévation des concentrations d'enzymes intervenant dans la voie métabolique aérobie (NADH-tétrazolum réductase et succinate déshydrogénase). Pourtant les fibres à contraction rapide ne sont pas diminuées. Habituellement, dans ces fibres, le pyruvate est converti en lactate par la LDH (lactate déshydrogénase) par voie anaérobie tandis que, dans les fibres lentes, il est préférentiellement oxydé dans les mitochondries par une voie plus lente dont la première étape est initiée par la citrate synthase. Or, chez les souris *Actn3*^{-/-}, l'activité de la LDH est diminuée de 16 % et celle de la citrate synthase est augmentée de 22 %. En l'absence d'ACTN3, les fibres à contraction rapide modifient donc leur métabolisme en utilisant préférentiellement la voie aérobie, plus lente mais plus efficace. Afin de voir si, comme chez les humains, cette modification inter-



vient dans les performances d'endurance, les souris ont été forcées de courir sur un tapis roulant. Effectivement, les souris *Actn3*^{-/-} ont tenu plus longtemps, en moyenne 33 % de plus que les souris sauvages avant épuisement total, ce qui confirme les observations faites chez les marathonien. Les auteurs ont ensuite effectué une étude de la région génomique entourant l'allèle 577X sur différentes populations humaines (européennes et asiatiques) ; les haplogroupes contiennent peu de variations. Les auteurs concluent que l'apparition de l'allèle 577X a précédé la venue des hommes modernes en Europe et en Asie, puis qu'une sélection positive s'est exercée dans les populations eurasiennes il y a environ 40 000 et 60 000 ans (en raison du faible taux de recombinaison par comparaison avec celui d'autres régions du génome, d'après les données de HapMap [4]). Cet intéressant travail suscite de nombreuses réflexions et interrogations : pour quelles raisons cette sélection en faveur de la perte d'ACTN3 s'est-elle produite ? La différence entre les hommes et les femmes est-elle significative ? Quant aux autres sports, d'après des études espagnoles, chez les cyclistes la répartition des génotypes semble identique à la population générale alors que les génotypes des footballeurs sont préférentiellement RR, comme on pouvait s'y attendre dans ce sport nécessitant des efforts rapides et violents [5, 6]. Il subsiste une énorme lacune : on n'a pas encore génotypé les rugbymen... ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Gènes fossiles et bactéries dans la plus vieille glace du monde

> L'Antarctique est un milieu unique pour évaluer les limites de survie des éléments biologiques. Bien que la glace polaire diminue, des zones de glaces très anciennes ont persisté dans les vallées sèches des Montagnes transantarctiques. Des microorganismes viables avaient été identifiés à plusieurs reprises dont l'âge était estimé entre 5 et 20 000 ans [1]. Un travail récent, mené en coopération par des chercheurs américains et coréens, va beaucoup plus loin : il y a un changement d'échelle, et les bactéries identifiées sont dans le permafrost depuis 8 millions d'années [2]. L'exploration a été menée sur deux sites arctiques, *Mullins Valley* et *Beacon Valley*. L'âge de la glace a été établi par une mesure physique d'interférométrie, 8 millions d'années dans un site, 10 millions dans l'autre. L'examen par isotopes a montré que les bactéries prélevées étaient restées congelées depuis la transformation initiale de neige en glace, c'est-à-dire le Miocène tardif ou le Pléistocène. La concentration microbienne dans ces glaces était comparable à celle des eaux polaires, 10⁴ à 10⁵ par ml. Les ADN ont été amplifiés et des banques de clones construites. Un nombre restreint de phylotypes a pu être caractérisé, des protéobactéries β , γ et α dans un échantillon, des acidobactéries dans l'autre. L'activité métabolique de ces bactéries fut explorée par incorporation d'isotopes, leucine ³H et thymidine ³H dans les protéines et les



acides nucléiques, puis incorporation de glucose ¹⁴C. Une activité métabolique fut observée dans les deux échantillons, supérieure dans celui qui serait le moins ancien. La séquence de l'ADNr 16S de ces bactéries les classent comme *Arthrobacter* (voisine de celle de *Arthrobacter roseus*). Les essais de culture ont réussi pour un des échantillons. Aucune autre séquence que celle de l'ADNr n'avait son orthologue dans les données *Genbank*. On constatait l'existence de fragments de gènes métaboliques reconnaissables et de nombreux ORF de fonction inconnue. S'agit-il de gènes inconnus, témoignant que les banques de données sont incomplètes, ou d'artefacts ? Les transferts latéraux de gènes sont fréquents chez les micro-organismes, l'évolution les aurait accélérés après la fonte des glaces. L'analyse de cinq échantillons montre un déclin exponentiel de l'ensemble de l'ADNr avec une demi-vie d'environ 1,1 million d'années. On peut se demander si le matériel génétique de ces espèces archaïques conservées dans les glaces a pu être transmis aux océans. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **De nombreux syndromes respiratoires sont souvent encore d'origine inconnue.** Certains virus ont été mis en cause ces dernières années et on sait qu'un coronavirus est à l'origine du SARS (*severe acute respiratory syndrome*). Dès les années 1950, des réovirus (*respiratory enteric orphan virus*) ont été isolés ; il s'agit de virus sans enveloppe, à structure ARN double segments), fusogéniques. La classification taxonomique identifie 11 espèces (dont les rotavirus, les orthoréovirus, entre autres). Le caractère fusogénique, signe de virulence, n'est habituellement pas observé chez les virus infectant les mammifères et les infections humaines sont le plus souvent bénignes. Les chauve-souris sont de réservoirs de nombreux virus zoonotiques, caractérisés entre 1994 et 1999, en Australie et dans le Sud-Est asiatique, et elles transmettent selon toutes probabilités le virus Ebola. On savait que deux réovirus, NBV (*Nelson Bay orthoreovirus*) et PulV (*Pulau virus*) étaient transmis par les chauve-souris. Un nouveau réovirus, appelé MelV (*Melaka virus*) vient d'être identifié en Malaisie chez un sujet de 39 ans ayant présenté un épisode fébrile aigu avec signes respiratoires et mal de gorge [1]. Le prélèvement a permis d'isoler un virus spécifique, à caractère cytopathique et syncytial, présentant une analogie et des réactions immunologiques croisées avec le PulV, l'étude phylogénique rattachant ces deux virus à la même famille que le NBV. Une semaine plus tard, deux enfants du proposant ont présenté un épisode fébrile analogue, quoique moins



La chauve-souris, vecteur d'un nouveau réovirus ?

1. Chua KB, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 11424-9.

sévère, et une sérologie anti-MelV. Aucun élément épidémiologique n'a été retrouvé si ce n'est le contact avec une chauve-souris une semaine auparavant. Une étude de séroprévalence a montré une réaction positive à PulV et/ou MelV de 13 % dans la population de la région. Il s'agit d'un cas humain de syndrome respiratoire aigu dû à un orthoréovirus à caractère syncytial. En phylogénèse, les chauve-souris et les virus auraient co-évolué ensemble, la variabilité des hôtes expliquant la multiplicité des virus, qui sont transmis par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires de surface, souvent conservés entre les espèces animales. La recherche d'un diagnostic précis dans ces syndromes respiratoires aigus, même bénins, est intéressante car elle permet de progresser dans la connaissance de leurs étiologies. ♦



Dominique Labie
Institut Cochin
labie@cochin.inserm.fr

Le riz toujours... et l'eau

> **L'eau, élément vital, est aussi une ressource qui diminue car les besoins augmentent, du fait de la démographie et de sa plus grande utilisation.** Dans nos pays, avec le maïs, l'agriculture en consomme beaucoup. Mais le riz à lui seul nécessite 2 à 3 fois plus d'eau que n'importe quelle autre culture. Or, il nourrit des milliards d'hommes. D'où l'intérêt de chercher des moyens d'augmenter l'efficacité de l'eau sur les cultures (WUE, *water use efficiency*) en modifiant le rapport de la photosynthèse à la transpiration. Cet objectif a fait l'objet d'une étude sur *Arabidopsis* par une équipe multicentrique coordonnée aux Pays-Bas [1]. Dans ce modèle, on avait déjà montré que le gène *ERECTA* modifie la transpiration par action sur l'épiderme des feuilles et le tissu mésophyllique sous-jacent [2]. Par criblage de différents plans d'*Arabidopsis*, les auteurs ont identifié un mutant *hardy* (*hrd-D*) d'effet dominant, dont les racines sont profondément enfoncées dans le sol, et qui possède des feuilles petites et sombres. Le gène *HARDY* (*HRD*) a été rattaché à la famille des facteurs de transcription de type AP2/ERF. Sa surexpression induit une augmentation de la résistance à la sécheresse et à la salinité. Dans le riz, son expression



entraîne des modifications phénotypiques, une augmentation de 50 à 100 % de la WUE, une réduction de la transpiration, une assimilation de carbone par photosynthèse accrue d'environ 65 %. En l'absence de stress hydrique, l'augmentation de la biomasse par rapport à l'eau consommée se traduit par une pousse du riz plus grande, des épis plus enveloppés, ce qui contribue sans doute à un accroissement de la photosynthèse ; en réaction à la sécheresse, on constate une prolifération des racines. L'accroissement de WUE joue donc tant sur l'irrigation que sur l'adaptation à la sécheresse. Y a-t-il là une perspective pour améliorer le rendement des récoltes en diminuant leurs besoins en eau ? Pour les immenses foules d'Asie ou d'Afrique, la réticence vis-à-vis des OGM ne se pose pas de la même façon que dans nos pays et des essais pourraient être tentés. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin
labie@cochin.inserm.fr

Intérêt du séquençage du génome de *Mycobacterium tuberculosis*

> La tuberculose tue 2 millions de personnes par an et la présence des formes résistantes de la bactérie s'étend à toutes les parties du monde. Le séquençage du génome de *M. tuberculosis* fait mieux comprendre son évolution et ses mécanismes pathogéniques. Peut-il aussi améliorer l'approche médicale de la maladie et son traitement ? Des chercheurs de l'Université de New York viennent d'en faire l'analyse [1]. L'arbre phylogénétique des différentes souches de *Mycobacterium* a été établi, défini par des délétions successives. Fait intéressant, la distribution de différentes souches a une spécificité géographique et la co-évolution du pathogène et de l'hôte rend celui-ci plus susceptible à la souche de son pays d'origine [2]. On a aussi observé l'extrême diffusion de la souche hypervirulente Beijing/W [3]. La comparaison des souches, et en particulier du BCG à virulence atténuée, a permis de définir un locus RD1 de 9,5 kb comme déterminant de la virulence qui aurait un rôle dans l'évasion immunitaire. Cette région comporte des gènes codant pour un système sécrétoire (ESX-1). Ses substrats, les protéines CFP-10 et ESAT-6 forment un complexe qui se fixe à la surface des macrophages et des monocytes [4]. Ce locus n'existe que dans les souches virulentes et se présente comme une cible possible de diagnostic. Deux techniques, par ELISA ou ELISPOT, ont été mises au point, qui utilisent ces protéines comme antigènes pour détecter la réponse immunitaire spécifique de *M. tuberculosis*. Mais elles ne discriminent

pas les maladies des formes latentes, alors qu'il faut surtout identifier les individus à traiter pour prévenir la contagion. Le diagnostic reste un luxe des pays industrialisés où la fréquence de la tuberculose est moindre. Peut-on améliorer l'examen microscopique ? Une culture en plaque à 24 puits et examen morphologique (MODS, *microscopic observation drug susceptibility*) a été mise au point au Pérou qui permet une amélioration de sensibilité (97,8 %) et un délai raccourci (7 jours) par comparaison aux méthodes existantes de Löwenstein-Jensen ($p < 0,001$) [5]. Les avancées sont donc importantes. Elles laissent encore des questions sans réponses : quels sont les mécanismes de la croissance lente de *M. tuberculosis* et ses conséquences sur les réponses immunes ? Pourquoi cette adaptation spécifique à l'appareil pulmonaire ? Comment prévoir et empêcher la réactivation d'une infection latente ? La connaissance du génome de *M. tuberculosis* répond en partie à ces questions importantes pour le diagnostic, la prévention et la prise en charge de la tuberculose. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> La mucormycose est une infection fongique sévère, atteignant surtout des sujets diabétiques ou immunodéficients. Sa fréquence serait en voie d'augmentation, en particulier chez les dialysés. L'agent pathogène est un champignon de l'ordre des Mucorales,

de la classe des Zygomycètes très répandus dans la nature mais rarement pathogènes. En dépit d'un traitement antifongique agressif par l'amphotéricine B (LamB), elle est létale dans ~50 % des cas par thrombose ou extension au système nerveux central. Pour tenter de limiter sa gravité, des scientifiques californiens viennent de proposer une stratégie basée sur les besoins en fer du champignon [1]. Des essais de chélation avaient été initialement tentés par la desferroxamine (Desferal, DF) qui, paradoxalement, avait accéléré l'évolution de la maladie. Celle-ci a en effet un rôle xénosidérophore vis-à-vis des Mucorales qui se lie spécifiquement au complexe DF/fer, ce qui facilite sa captation [2]. D'autres chélateurs du fer, actuellement disponibles, ont des propriétés différentes de celles de la DF et sont dépourvus de la fonc-

1. Ibrahim AS, et al. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2649-57.

2. De Locht M, et al. *Biochem Pharmacol* 1994 ; 47 : 1843-50.

Un chélateur du fer contre la mucormycose ?

tion sidérophore. L'emploi de défériprone (Ferriprox, L1) a montré une amélioration, et un essai a été tenté avec le déférasirox (Exjade, DX). Son efficacité a été vérifiée chez la souris infectée par 2 souches différentes de Mucorales *Rhizopus oryzae* ; elle est présente à des concentrations inférieures à celles qu'on peut atteindre en clinique (~38 µg/ml) et dépend du temps du traitement. Elle coïncide avec une augmentation des splénocytes Th1 et Th2, ainsi que de la cytokine proinflammatoire IFN-γ. La thérapie combinée avec LamB réduit la charge fongique de façon significative. DX est actif même chez les souris neutropéniques. Aucune toxicité spécifique d'organe n'a été décelée. Ces résultats expérimentaux suggèrent donc la possibilité d'un essai de DX en clinique humaine pour le traitement des mucormycoses. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Contre les serpents à sonnette, la parade de l'écureuil

les animaux utilisent toutes sortes de signaux sensoriels. On a décrit des signaux visuels, auditifs, olfactifs, qui ont sans doute fait l'objet d'une sélection au cours de l'évolution. Une parade originale vient d'être décrite chez des écureuils de Californie (*Spermophilus beecheyi*) pour se défendre contre l'attaque mortelle du serpent à sonnette : ils émettent de la chaleur à laquelle le prédateur (*Crotalus oreganus*) est spécifiquement sensible, et que l'écureuil lui-même ne perçoit pas [1]. Pour ce faire et défendre ainsi leurs petits, les écureuils, et en particulier les mères écureuils, déploient et agitent leur queue. En outre, ils utilisent une défense plus sophistiquée. Le crotale possède un organe sensoriel spécialisé, sensible à la chaleur qui les aide dans leur chasse. Par accélération de la circulation sanguine, l'écureuil émet en plus des infrarouges (IR). Cette défense spécifique n'est pas utilisée contre d'autres serpents qui n'y seraient pas sensibles, et elle est suffisante pour être per-

> Pour communiquer entre eux, et en particulier comme signal d'alarme pour éloigner les prédateurs,

que même quand la température ambiante est élevée en Californie. Cette parade, déploiement et agitation de la queue avec émission IR, a été vérifiée par vidéo-caméra. La température de la queue n'est pas la même selon le serpent auquel l'écureuil a à faire face. Un test en simulation a été effectué en chambre noire



1. Rundus AS et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 14372-6.
2. Blumstein DT. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 14177-8.



face à des crotales. Ceux-ci se retirent beaucoup plus vite quand un signal infrarouge est émis. Cette co-évolution chez la proie et le prédateur se présente comme extrêmement sophistiquée [2]. Et nous devrions nous intéresser un peu plus au répertoire des parades animales que nos propres sens sont incapables de percevoir. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Les chimpanzés ne sont pas rancuniers

elle, aucune coopération ne peut se poursuivre, sa finalité étant de modifier ultérieurement un comportement fautif pour le bien commun. Elle diffère en cela de la vengeance et de la malveillance qui visent simplement à nuire. On considère comme spécifiquement humaine ces actions qui sont la conséquence de la rancune et de la jalousie. De ce point de vue, comment se comportent les primates non humains ? Chez des chimpanzés (*Pan troglodytus*) ainsi que chez des singes capucins (*Cebus apella*), il arrive que certains refusent de s'alimenter si la nourriture qu'on leur présente est moins bonne que celle qu'on donne sous leurs yeux à leurs congénères. [1]. Voyant que les autres reçoivent quelque chose de meilleur, ce refus cache peut-être l'espoir de parvenir à en bénéficier eux aussi [2]. Font-ils la

> La notion de punition est considérée comme essentielle dans les rapports entre hommes. Sans

chimpanzés dans différentes situations inéquitables [4]. En présence d'une table chargée d'aliments, l'animal est placé de telle manière que, face à un congénère qui a facilement accès à tous les plats, il peut atteindre - plus ou moins ou pas du tout - la nourriture ; dans le même temps, il a aussi la possibilité de renverser la table en tirant une corde... auquel cas la nourriture devient définitivement inaccessible à tous. On observe que s'il peut atteindre la nourriture, la table est moins souvent renversée, même si son voisin en profite largement plus que lui. Dans une seconde série d'expériences, on retire brutalement au chimpanzé le repas qu'il est en train de manger, soit simplement pour l'escamoter, soit pour le donner à l'autre. L'absence de différence dans la réaction (il ne renverse pas plus souvent la table si on donne la nourriture à son voisin) suggère qu'il réagit uniquement au fait d'avoir été privé de son repas : il se venge du tort qu'on lui a fait, sans en tenir rigueur à son congénère. Malveillance et jalousie seraient-elles spécifiquement humaines ? Il faudrait bien d'autres expériences pour en être certain. ♦



1. Dubreuil D, et al. *Proc R Soc London Ser B* 2005 ; 271 : 1223-8.
2. Brüner J, et al. *Proc R Soc London Ser B* 2006 ; 273 : 3123-8.
3. Jensen K, et al. *Proc R Soc London Ser B* 2006 ; 273 : 1013-21.
4. Jensen K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 13046-50.

comparaison avec l'autre et l'injustice les rend-elle malveillants. Les expériences semblent montrer que le chimpanzé ne tient pas rigueur aux autres de ce qui lui arrive [3]. Une étude récente de scientifiques allemands a analysé la réaction de

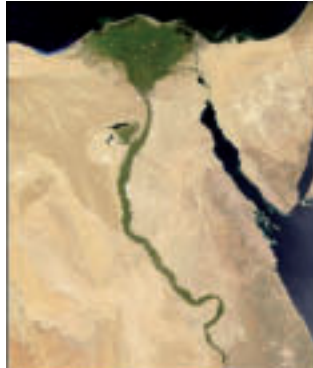
Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Le virus du Nil Occidental est devenu plus agressif

> La première identification du virus du Nil Occidental (WNV) en Amérique remonte à 1999. Depuis lors, il a été responsable de vastes épidémies chez les oiseaux et d'épidémies humaines avec encéphalite des plus sévères causées par des arbovirus. Malgré des données épidémiologiques parfaitement décrites, on comprend mal l'émergence de la pathologie associée au WNV. Pourquoi une telle pathologie aviaire, en particulier chez les corneilles d'Amérique (*Corvus brachyrhynchos*) considérées dans ce pays comme l'espèce sentinelle (100 % de mortalité), mais aussi chez d'autres corvidés et les oiseaux exotiques du zoo du Bronx, alors que les infections expérimentales pratiquées au Kenya ou en Australie n'ont montré qu'une virulence faible? La distribution du WNV en Amérique du Nord autour du voisinage de l'habitat humain est ubiquitaire, sauf en région désertique. Une étude comparative du virus nord-américain (NY99) et du virus kenyan (KN-3829) a fait l'ob-



1. Brault AC, et al. *Nat Genet* 2007; 37: 1162-6.

jet d'un travail pluricentrique (universités de Californie, du Colorado, de Pennsylvanie, États-Unis) [1]. Une différence génétique a été identifiée

comme étant la base de la virulence vis-à-vis des oiseaux au niveau du codon

249 de l'hélicase NS3. Ce codon 249 varie selon la situation géographique (avec des codons 249 His, Ala ou Asn), résultats confirmés par séquençage du gène. La substitution T249P dans une souche peu virulente suffit à lui conférer une extrême virulence pour les corneilles. Une analyse phylogénétique, menée sur 21 isolats de différents pays, a montré que seul le codon 249 a varié, qu'il a subi une sélection positive, et que

la mutation T249P a eu lieu trois fois de façon indépendante. Une évolution adaptative est donc à l'origine d'une virulence accrue et elle semble pouvoir se faire rapidement en cas de changement d'environnement. La virémie chez l'oiseau est liée au taux de réplication; au-dessus d'un certain seuil, il est suffisant pour infecter le moustique et augmenter la transmission à l'homme. La poursuite de l'étude devrait faire la part d'un potentiel accru de virulence, de la transmission à une population naïve, mais aussi des quantités d'animaux moribonds sur lesquels s'infectent les mousti-

ques, et des risques de transmission à travers le monde. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> La mucoviscidose est due à des mutations de la protéine CFTR (*cystic fibrosis conductance regulator*) dont la plus fréquente est la mutation F508del. Ces mutations entraînent la rétention de la protéine dans le réticulum endoplasmique où elle interagit avec une protéine chaperon, la calnexine, et est dégradée en présence d'un excès de calcium. Il s'ensuit une réduction de la clairance

du mucus bronchique favorisant les infections répétées et conduisant à une mort précoce par perte de tissu pulmonaire fonctionnel. Antigny et al. [1] ont recherché si la diminution de la mobilisation du calcium à partir du réticulum endoplasmique ne restaurerait pas une fonction normale de la CFTR. Ils ont d'abord montré que la libération de calcium est augmentée après stimulation par l'histamine ou l'ATP dans des cellules trachéales humaines porteuses de la mutation F508del (CF-KM4) par rapport à celle observée dans des cellules trachéales normales (MM39). La mobilisation du calcium passe par les récepteurs de l'inositol triphosphate (IP3) et non ceux de la ryanodine. La 2^e étape a été d'évaluer les conséquences de la réduction de la mobilisation du calcium dans les cellules mutées obtenue en les maintenant à une basse température (27 °C) ou en les traitant par le miglustat (N-butyl-déoxyjirimycine), un inhibiteur de l' α 1, 2-glucosidase. L'activité de transport des chlorures par la CFTR fut estimée en mesurant l'efflux des iodures hors de cellules préalablement chargées en cet anion, analogue du chlore. La stimulation de l'activité de la CFTR par un mélange forskoline-génistéine fut sans effet sur l'efflux des iodures dans les cellules mutées témoins, alors qu'elle fut efficace dans celles soumises au froid ou traitées par le miglustat. En outre, l'excès de mobilisation du calcium en présence d'histamine dans les cellules mutées était ramené à la normale après traitement. Les auteurs ont aussi montré que dans les cellules mutées l'inhibition du trafic vésiculaire vers

Mucoviscidose, un espoir en vue ?

la membrane cellulaire par le nocodazole supprimait à la fois la restauration de la fonction de CFTR par le miglustat et la diminution de la libération du calcium. Afin de savoir si une activité normale de

transport du chlore par la CFTR était nécessaire à l'effet du miglustat sur

la mobilisation du calcium, un inhibiteur spécifique de ce transport, CFTR_{inh}-172, fut utilisé. Aucune différence ne fut observée entre les cellules mutées traitées par le miglustat en présence ou non de cet inhibiteur. C'est donc bien la présence à la membrane de CFTR et non son activité de canal chlore qui est associée à la diminution de la libération de calcium dans les cellules mutées traitées par le miglustat. Enfin, il est clair que la restauration d'une fonction normale de la CFTR est bien due à une diminution de la mobilisation du calcium. En effet, le traitement par le miglustat ou le froid entraîne cette diminution qui est absente dans les cellules non corrigées. Le miglustat est déjà utilisé comme traitement de la maladie de Gaucher de type 1 et de la maladie de Niemann-Pick de type C pour ses capacités d'inhibition de la glucosylcéramide synthase. On peut espérer que son effet inhibiteur de la mobilisation du calcium dans les cellules porteuses de la mutation F508del associée à une restauration de la fonction du canal CFTR pourra conduire à étendre ce traitement à la mucoviscidose. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr