



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 1099 • Un antidépresseur pour augmenter la durée de vie... du ver
- 1100 • L'interféron- β , un traitement symptomatique de la protéinurie
- 1100 • Anti-hypertenseurs contre la maladie d'Alzheimer ?
- 1101 • FGF-2 et PDGF-BB, deux facteurs angiogéniques, potentialisent leurs effets tumorigènes
- 1101 • Une souris mutante jetterait-elle un peu de lumière sur l'énigme de l'autisme ?
- 1102 • Évolution et obésité : de l'épargne à la prédation
- 1102 • « Qui maîtrise les odeurs maîtrise le cœur des hommes »
- 1103 • « Super-souris » ou un rêve de marathonnier
- 1103 • Quelles perspectives pour la thérapie génique des thalassémies ?
- 1104 • Comment les Tibétains s'adaptent aux hautes altitudes
- 1104 • Le contrôle génétique des castes chez les termites
- 1105 • *Sex peptide*, un moyen pour éradiquer le paludisme ?
- 1105 • Une tumeur clonale mortelle par morsure chez un marsupial
- 1106 • La mémoire du poisson zèbre
- 1106 • Comme Vivaldi ou Boris Becker, l'homme de Néandertal était-il roux ?
- 1107 • La sélection des groupes ABO
- 1107 • β -thalassémies, régulation post-transcriptionnelle
- 1108 • Dépistage cytologique du cancer du col utérin : chronique d'une mort annoncée ?
- 1108 • La clairance de l'A β sourira-t-elle à l'Alzheimer ?
- 1109 • Syndrome de Lowe : du nouveau dans le rôle de la protéine OCRL
- 1109 • Purpura thrombocytopénique et *Helicobacter pylori*
- 1110 • Vive l'aioli !
- 1111 • Les mots (et la fourchette) pour le dire...
- 1111 • La culture des piments dans le Mexique précolombien
- 1112 • Les termites, un modèle d'usine à biocarburants
- 1112 • La galectine-1, facteur clé de la tolérance fœto-maternelle

Un antidépresseur pour augmenter la durée de vie... du ver

> **Quelles sont les lois qui dictent la durée du vie d'un organisme ?** Celles-ci sont-elles conservées entre les espèces ? Comment peut-on moduler la longévité ? Certaines pistes ont été récemment proposées. Parmi celles-ci, la restriction calorique semble être un des moyens d'augmenter la durée de vie, du ver au mammifère... Cependant, aucune étude à grande échelle n'avait été réellement menée pour élucider ces questions. C'est par une étude systématique de 88 000 drogues sur la longévité de *Caenorhabditis elegans* qu'une équipe américaine (Seattle, Washington, États-Unis) a identifié, parmi les 115 produits chimiques efficaces statistiquement, une drogue ressemblant à une classe d'antidépresseurs qui agissent comme des antagonistes de la sérotonine [1]. Plusieurs médicaments de cette classe utilisés en thérapeutique ont prolongé la vie du ver de 20 à 33 %. En revanche, d'autres classes, dans la pharmacopée très étendue des anti-dépresseurs - y compris des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine -, n'ont pas eu cet effet. L'action de la drogue est dose-dépendante et spécifique de la voie sérotoninergique. En effet, des mutants de synthèse de la sérotonine, de son récepteur ou de récepteurs couplés à celui de la sérotonine comme l'octopamine, ne sont pas réceptifs au traitement. Des expériences *in vitro* confirment que l'antidépresseur utilisé, la miansérine, agit en bloquant les récep-

teurs, essentiellement 1. Petrascheck M, et al. *Nature* 2007 ; 450 : 553-7.
SER4 (récepteur de la sérotonine) et dans une moindre mesure SER3 (récepteur de l'octopamine). Enfin, cet inhibiteur de la voie sérotonine a été testé chez différents types de mutants qui ont une durée de vie augmentée par restriction calorique. L'absence de synergie évidente suggère un lien entre ces deux voies d'action. Or, sérotonine et octopamine jouent un rôle opposé sur la perception de satiété. Cependant, les animaux traités par miansérine ont une prise alimentaire normale. Les auteurs émettent donc l'hypothèse que la miansérine stimule un état de perception d'insuffisance calorique en aval de la prise alimentaire, rejoignant alors les effets de la restriction calorique sur la longévité. Si la miansérine semble n'avoir aucune influence sur la prise alimentaire du ver, elle est en revanche connue pour stimuler l'appétit chez l'homme ! Il faudra donc déterminer jusqu'à quel point les voies de signalisation sont conservées entre les espèces avant de promouvoir certains antidépresseurs au rang d'élixir d'immortalité ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

> L'interféron- β est une cytokine aux fonctions multiples. Elle intervient

dans l'immunité en inhibant la prolifération des cellules T, stimulant les cellules NK et diminuant l'expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité de type II sur les monocytes. Elle possède aussi des effets anti-fibrosants. Pour ces raisons, l'interféron- β est utilisé dans le traitement des infections virales et des cancers. Plus particulièrement, il s'est montré efficace dans le traitement d'un modèle murin de lupus érythémateux en réduisant la protéinurie et améliorant la fonction rénale [1]. Afin de savoir s'il s'agissait là d'un effet spécifique ou plus général, Satchell *et al.* [2] ont examiné l'influence de l'interféron- β sur trois modèles de néphropathie expérimentale chez le rat : (1) la glomérulonéphrite néphrototoxique par injection d'anticorps anti-membrane basale, (2) la glomérulonéphrite mésangiale par injection d'anticorps anti-Thy-1, (3) le syndrome néphrotique par

1. Schwarting A, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3264-72.

2. Satchell SC, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2875-84.

administration d'aminonucléoside. Chez les rats ayant reçu du sérum néphrotoxique, l'interféron- β recombinant administré soit dès le début de la maladie et pendant 4 semaines, soit à partir de la 2^e semaine réduisit la protéinurie quotidienne de 73 et 51 %, respectivement. En revanche, la créatininémie resta élevée. On observa une diminution légère du nombre de macrophages dans les glomérules ; mais les lésions de sclérose glomérulaire et tubulo-interstitielle ne montrèrent aucune amélioration. Dans le modèle de néphropathie mésangiale induite chez des rats Lewis par administration d'anticorps anti-Thy-1, la protéinurie après traitement par l'interféron- β diminua de 66 %. L'accumulation de macrophages dans les glomérules ne fut pas affectée, mais on constata une légère diminution de l'hypercellularité mésangiale. Chez les rats avec un syndrome néphrotique par injection d'aminonucléoside, l'interféron- β administré dès le début de la maladie réduisit la protéinurie de 93 %,

L'interféron- β , un traitement symptomatique de la protéinurie

mais ne modifia pas les lésions histologiques, en particulier la fusion des pieds des podocytes. Ayant constaté un effet constant de l'interféron- β sur la protéinurie quelle que soit la néphropathie en cause, les auteurs ont mesuré *in vitro* la résistance électrique de monocouches de cellules endothéliales ou épithéliales glomérulaires humaines afin de savoir si cette cytokine modifiait directement la perméabilité de la barrière glomérulaire. Ils ont observé dans les deux types cellulaires une augmentation marquée de la résistance électrique qui varie en relation inverse de la surface des voies de passage de l'eau et des petites molécules. Ce résultat était associé à une diminution du transport à travers la monocouche cellulaire de l'albumine sérique bovine marquée par l'isothiocyanate de fluoescéine. On sait que la protéinurie est plus qu'un symptôme puisqu'elle est aussi un facteur d'aggravation des néphropathies par les lésions qu'elle entraîne sa réabsorption tubulaire. On peut donc penser que l'interféron- β pourrait représenter, par son effet direct sur la perméabilité à l'albumine de la barrière glomérulaire, un traitement efficace des néphropathies glomérulaires. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Anti-hypertenseurs contre la maladie d'Alzheimer ?

> La maladie d'Alzheimer est associée à l'accumulation anormale, dans le cerveau, de peptides dérivés de la protéine β -amyloïde. Ces peptides sont obtenus par protéolyse de la protéine précurseur amyloïde (APP) de distribution ubiquitaire en présence de sécrétases. Leur agrégation et précipitation aboutit à la formation de plaques amyloïdes qui s'accompagne de la perte progressive des fonctions cognitives. Quelques études épidémiologiques ont montré que l'administration d'anti-hypertenseurs de différentes classes diminuait l'incidence de la maladie d'Alzheimer [1]. Wang *et al.* [2] ont recherché quels étaient les composés actifs et quel était leur mécanisme d'action : une diminution de la pression artérielle ou une action directe sur la plaque amyloïde. Pour cela, ils ont examiné les effets de 55 médicaments anti hypertenseurs (appartenant à toutes les classes utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle) sur l'accumulation des peptides β -amyloïdes A β_{1-40} et A β_{1-42} dans des neurones en culture dérivés de la souris Tg2576, modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer. Sept de ces médicaments appartenant à des familles différentes ont prouvé leur efficacité à des concentrations micromolaires. Aucun ne produisait de cytolyse. L'oligomérisation des peptides β -amyloïdes aboutissant à la formation de composés toxiques, les auteurs ont évalué la capacité des médicaments anti hypertenseurs à prévenir ce phénomène. Le valsartan et, à un moindre degré, le losartan, 2 antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II, étaient les seules molécules actives à 10-100 μ m. Le valsartan fut ensuite testé *in vivo* à des doses inférieures à celles diminuant la pression artérielle. Ce médicament administré pendant 5 mois à des souris Tg2576 était bien toléré. Ces

souris ont une détérioration

1. Forette F, *et al.* *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 2046-52.
2. Wang J, *et al.* *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3393-402.

de leurs fonctions cognitives comme en témoigne leur difficulté à sortir d'un labyrinthe qui était atténuée chez les souris traitées. Le valsartan n'améliorait pas les performances chez les souris sauvages. En parallèle avec ses effets *in vivo*, le valsartan diminuait, *in vitro*, l'accumulation des peptides β -amyloïdes et de leurs oligomères solubles dans le cerveau des souris Tg2576, ces derniers dans une plus forte proportion. Les lésions cérébrales comme les plaques amyloïdes étaient diminuées ou absentes chez les souris traitées. L'étape suivante fut de rechercher le mécanisme d'action du valsartan. Le médicament était sans effet sur les concentrations d'APP et les activités des sécrétases, montrant qu'il ne s'agissait pas d'un effet sur la formation des peptides β -amyloïdes. En revanche, le valsartan stimulait la concentration et l'activité de l'enzyme membranaire de dégradation de l'insuline (*insulin degrading enzyme* ou IDE). En présence d'un inhibiteur spécifique de cette enzyme, la 1-10 phénantroline, le valsartan n'était plus capable de réduire *in vitro* l'accumulation des peptides β -amyloïdes montrant ainsi que ces peptides étaient des substrats de IDE. Ces résultats incitent à utiliser le valsartan dans la maladie d'Alzheimer humaine, même si on doit garder à l'esprit que les modèles expérimentaux de la maladie sont plus proches des rares formes familiales que de la maladie commune. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



FGF-2 et PDGF-BB, deux facteurs angiogéniques, potentialisent leurs effets tumorigènes

> **Les tumeurs cancéreuses acquièrent un phénotype angiogénique qui facilite leur extension locale et leur dissémination métastatique.** Ce phénotype s'obtient sous l'influence de divers facteurs dont les principaux sont le facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2), le facteur de croissance provenant des plaquettes-BB (PDGF-BB) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Si le rôle individuel de chacun de ces facteurs a été étudié, on connaît peu les effets de leurs interactions. Nissen *et al.* [1] viennent de montrer que les récepteurs de 2 d'entre eux, le FGF-2 et le PDGF, étaient surexprimés dans des fibrosarcomes murins sous l'effet de stimulations réciproques, conduisant à la formation de plexus vasculaires péritumoraux. Ils ont d'abord utilisé des cellules endothéliales bovines (CEB) en culture et observé que le PDGF-BB stimulait intensément la migration de ces cellules pré exposées au FGF-2. Ils ont ensuite implanté simultanément dans la cornée de souris des polymères relâchant FGF-2 et PDGF et constaté un effet synergique de ces deux facteurs sur la vascularisation cornéenne dont le mécanisme repose sur la stimulation réciproque de la transcription de leurs récepteurs. Ainsi, la transfection de CEB par le gène de la luciférase sous le contrôle des promoteurs des gènes de PDGFR- α et PDGFR- β a permis de prouver que la transcription de ces 2 gènes était stimulée par le FGF-2. En outre, des concentrations élevées des 2 types de récepteurs ont été trouvées dans les vaisseaux cornéens après administration locale de FGF. De plus, le traitement des CEB par FGF-2 entraînait la phosphorylation des Erk (*extracellularly regulated kinases*) et l'augmentation

de la concentration de phospholipase C. 1. Nissen LJ, *et al. J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2766-77.

Réciproquement, le PDGF-BB potentialisait la prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires d'aorte de rat en présence de FGF-2. Des cellules furent transfectées avec le gène de la chloramphenicol-acétyl-transférase sous le contrôle du promoteur du gène du récepteur de FGF (FGFR-1). On put ainsi montrer que PDGF-BB stimulait l'activité de ce promoteur. Dans une étape ultérieure, des fibrosarcomes murins surexprimant FGF-2 et PDGF furent greffés chez des souris et on constata que ces deux facteurs stimulaient de façon synergique la croissance et la néovascularisation tumorale. Les vaisseaux néoformés se présentaient comme des plexus denses et désorganisés, peu entourés de péricytes et de cellules musculaires lisses. Le pouvoir de dissémination métastatique fut étudié en marquant des fibrosarcomes surexprimant FGF-2 ou PDGF par la luciférase ou la GFP (*green fluorescent protein*), respectivement. Quatre semaines après exérèse des tumeurs greffées, des métastases pulmonaires furent observées chez les souris porteuses des deux types de tumeurs mais pas chez celles greffées avec un seul type. Ce travail met l'accent sur la nécessité de considérer les facteurs angiogéniques dans leur ensemble. Il montre aussi qu'un traitement visant l'un d'entre eux peut amoindrir les effets d'un autre. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

> **Les sujets autistes présentent un trouble du comportement** caractérisé par une perturbation des interactions sociales, un trouble de la communication, et la présence d'intérêts restreints et stéréotypés. Un retard mental est

souvent associé à l'autisme. Toutefois, certains sujets montrent, au contraire, d'excellentes capacités cognitives dans certains domaines. Les manifestations pathologiques – troubles des interactions sociales et de la communication verbale, comportements restreints et stéréotypés – se déclinent de façon très hétérogène chez les patients et sont regroupés sous le terme de troubles envahissant du développement (TED). Il semblerait que ces troubles soient associés à une dérégulation de l'équilibre établi entre synapses inhibitrices et excitatrices. Afin d'étayer cette hypothèse, l'équipe de T. Südhof (Centre Médical de Université du Sud-Ouest Texas, Dallas, Texas, États-Unis) s'est intéressée aux mutations présentes chez certains patients atteints des TED et qui affectent les neuroligines, comme l'a précédemment montré l'équipe de T. Bourgeron (Institut Pasteur, Paris, France) [1]. Les neuroligines constituent une famille de molécules d'adhésion post-synaptiques et lient les neurexines de la cellule présynaptique pour stabiliser les contacts cellulaires. Ces protéines ont été impliquées dans une étape cruciale du développement d'un réseau neuronal fonctionnel dans le cerveau : la maturation des synapses. Partant de l'observation que des patients autistes et apparentés portent des mutations faux sens dans la neurologine-3 [2], T. Südhof *et al.* ont engendré une lignée *knock-in* (KI) portant la mutation observée chez l'homme (R451C) ainsi qu'une lignée *knock-out* (KO) nulle. Les résultats des tests physiologiques montrent une augmentation spécifique de la fréquence et de la force de la transmission synaptique inhibitrice chez la souris KO, alors que les transmissions activatrices restent inchangées chez la souris KI. La morphologie du cerveau, le nombre et la structure des synapses cortico-sensorielles apparaissent normales, mais une augmentation du nombre de vésicules GABA (neurotransmetteur

Une souris mutante jetterait-elle un peu de lumière sur l'énigme de l'autisme ?

inhibiteur) est constatée. Au niveau comportemental on observe une diminution des interactions sociales qui ne semble pas due à un défaut d'apprentissage mais plutôt à une baisse d'intérêt, et enfin une capacité d'apprentissage visuel et de mémorisation de l'espace nettement augmentées, comme on le voit habituellement chez les sujets autistes. L'introduction de la mutation R451C de la neurologine-3 provoque ainsi l'apparition de troubles similaires à ceux des patients présentant des TED. Contrairement aux précédentes études sur ce sujet, ces comportements sont associés chez la souris KI R451C, non pas à une baisse, mais à une augmentation des transmissions synaptiques inhibitrices, sans affecter les synapses excitatrices. Aussi, le phénotype de la souris mutante R451C suggère-t-il une utilisation prometteuse de ce modèle, afin de comprendre les mécanismes en jeu derrière la modification de l'équilibre inhibition/excitation des circuits neuronaux menant aux troubles pathologiques de l'autisme. Une chose remarquable est que la mutation de la souris KI constitue un gain de fonction, la souris KO ne montrant pas de phénotype particulier. La petite souris R451C jetterait-elle enfin un peu de lumière sur l'énigme de l'autisme ? ♦

Arnaud Defaye, Florent Peglion, Laurence Robel, Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

1. Neel JV. *Am J Hum Genet* 1962; 14 : 352-53.
2. Speakman JR. *Cell Metabolism* 2007 ; 6 : 5-12.

> **Le développement récent de l'obésité dans notre** environnement moderne et la mise en évidence de pré-dispositions génétiques a incité de nombreux auteurs à

s'interroger sur le rôle de notre histoire évolutive dans ce phénomène. Jusqu'alors la théorie qui prévalait était celle des gènes d'épargne (*thrifty genes*) [1] : des individus possédant ces gènes ont une propension élevée à absorber et stocker dans leur tissu adipeux de grandes quantités d'énergie lorsque la nourriture est abondante. Ils sont donc susceptibles de survivre en périodes de famine ce qui leur confère un avantage évolutif. Toutefois, lorsque l'environnement nutritionnel est favorable de façon continue (situation actuelle de nombreuses sociétés), les gènes d'épargne conduisent à l'obésité. Speakman dans un article publié dans *Cell Metabolism* [2] remet en cause ce scénario. Les famines sont des événements assez rares. Elles touchent un petit nombre d'individus et principalement les individus très jeunes ou âgés, peu susceptibles de participer à la sélection évolutive basée sur la capacité reproductive. D'autre part, si l'on considère les sociétés actuelles de chasseurs-cueilleurs ou pratiquant une agriculture de subsistance, on ne trouve pas, comme le voudrait la théorie des gènes d'épargne, d'individus en surpoids dans les périodes d'abondance alimentaire. Enfin, la théorie des gènes d'épargne n'explique pas pourquoi tous les individus soumis à un environnement nutritionnel pléthorique ne deviennent pas obèses (par exemple, aux États-Unis, 35 % de la population a un poids parfaitement normal). Speakman propose donc un autre scénario. Le poids des premiers hominidés (entre -6 et -2 millions d'années) aurait été génétiquement contrôlé entre une limite basse et une limite haute. La limite basse - correspondant à un indice de masse corporelle (le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) entre 15 et 18 - représente une quantité de graisse permettant de faire face à quelques jours de jeûne et d'assurer une défense correcte contre les maladies infectieuses (une très faible masse corporelle est

concomitante d'un statut immunitaire déprimé). La limite haute - indice corporel aux alentours de 25 - aurait été fixée par les contraintes de prédation. Un surpoids manifeste est évidemment un sérieux handicap pour échapper aux prédateurs, car nos ancêtres, de taille plus petite, avaient à faire face à de redoutables carnivores (félins à dents de sabre, hyènes géantes, ursidés, canidés...) et de très nombreux ossements d'hominidés primitifs portent des traces de prédation. L'apparition ultérieure de comportements sociaux, d'armes primitives et la maîtrise du feu auraient peu à peu fait disparaître cette contrainte de prédation, laissant s'instal-

Évolution et obésité : de l'épargne à la prédation

ler des mutations (*drift*) entraînant une élévation de la limite haute de notre masse corporelle, la limite basse restant évidemment soumise à une

pression de sélection. Il existe également des arguments expérimentaux montrant que, chez certains mammifères sauvages actuels, le poids moyen d'une population est inversement proportionnel à la densité des prédateurs. L'obésité ne serait donc pas le résultat d'une sélection naturelle mais plutôt d'une absence de sélection. Ceci permettrait d'expliquer pourquoi certains individus continuent à être capables de contrôler leur poids de façon efficace : ils auraient simplement échappé à cette dérive. Enfin, comme le suggère Speakman, plutôt que de rechercher les gènes d'épargne, il serait plus judicieux de rechercher les gènes qui contrôlent chez les individus de poids normal la valeur de leur limite haute. ♦

Pascal Ferré

Inserm U671

pferre@bhdc.jussieu.fr

« Qui maîtrise les odeurs maîtrise le cœur des hommes »

plus de 300 gènes codant des récepteurs olfactifs à partir d'une collection de plus d'un millier de gènes similaires et donc pour notre espèce, plus de 700 ont été mis en chômage technique (pseudogènes) en ayant perdu leur capacité à engendrer un récepteur olfactif actif. Chez le rat ou le chien, à partir d'une collection équivalente, la plupart des gènes continuent à produire des récepteurs actifs. Cette propension à perdre la capacité de produire un récepteur actif peut-elle être due à diverses modifications du gène, dont la plus simple serait une mutation inactivant le fonctionnement du récepteur, même si celui-ci est synthétisé dans la bonne cellule ? C'est effectivement le cas pour le récepteur olfactif OR7D4, dont un variant contient deux polymorphismes non synonymes d'un seul nucléotide (variant OR7D4 VM) ayant pour conséquence la synthèse d'un récepteur avec deux acides aminés modifiés. Le récepteur codé par ce gène est activé par une molécule dérivée de la testostérone : l'androsténone. On sait que cette molécule est perçue comme ayant une odeur agréable (fleurie), désagréable (évoquant la sueur ou

> **L'être humain** (homme ou femme) possède un peu

l'urine), ou indifférente selon les individus, sans que l'on comprenne les mécanismes expliquant cette diversité dans la perception de l'odeur. Or, une équipe américaine vient de démontrer le rôle des variants OR7D4 dans l'appréciation olfactive sur 391 volontaires - 210 femmes et 181 hommes auxquels on a présenté cette molécule et d'autres substances odorantes sous forme de liquide ambré dans des flacons de parfum [1]. Les auteurs établissent un lien entre le génotype du gène *OR7D4* (et en particulier le variant VM) et la perception agréable ou désagréable, ainsi que l'intensité de la perception de l'androsténone. Toutefois, une molécule odorante est reconnue par plusieurs récepteurs olfactifs. Ainsi, c'est seulement 19 % de la variation de la perception et 39 % de la variation en intensité qui sont expliqués par le génotype associé à ce récepteur. Cela suppose qu'il existe plusieurs récepteurs impliqués dans la reconnaissance de l'androsténone, donnant ainsi une palette étendue de sensations quand on est mis en présence de cette molécule odorante. Les auteurs soulignent aussi de manière pertinente que la sensibilité à l'androsténone est modulée par des mécanismes non génétiques qui jouent un rôle souvent plus important que les déterminants génétiques, jusqu'à les obscurcir. En définitive, notre « racisme » des odeurs relève autant sinon plus de notre histoire culturelle que de déterminants génétiques. ♦

Jacques Haiech

UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr





« Super-souris » ou un rêve de marathonien

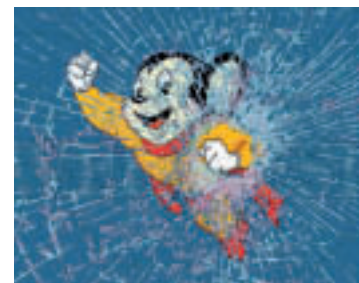
> **Imaginez une souris** qui court 6 km à la vitesse de 20m/min alors que ses congé-

nères abandonnent après 200 m, qui peut effectuer un exercice d'intensité maximale pendant 40 min alors que ses congénères s'arrêtent après 10 minutes ! Elle mange plus, grossit moins, vit deux fois plus longtemps et en meilleure forme (son activité sexuelle ne faiblit pas !)... Impossible ? Mais non, elle existe et l'on peut admirer ses performances sur un vidéo dont l'URL est indiquée dans les suppléments de l'article [1]. Le groupe de Richard Hanson a surexprimé dans le muscle squelettique de ces souris une enzyme bien connue des biochimistes férus de métabolisme, la phosphoénolpyruvate carboxykinase cytosolique (PEPCK). Cette enzyme au nom barbare participe dans le foie à la synthèse *de novo* de glucose (gluconéogenèse) à partir, par exemple, de certains acides aminés. Cette voie métabolique hépatique est induite lorsque les apports glucidiques sont réduits, afin de continuer à fournir du glucose aux tissus qui en ont un besoin absolu comme le cerveau. La PEPCK participe également à une seconde voie métabolique appelée glycéronéogenèse et décrite initialement par Hanson [2], impliquée dans l'estérification des acides gras en triglycérides, forme majeure du stockage des lipides dans le tissu adipeux. Afin de former un triglycéride, il faut une molécule d' α -glycérophosphate et trois acides gras. L' α -glycérophosphate est un produit dérivé

de la glycolyse et donc du glucose. Toutefois, si la disponibilité en glucose est réduite, il faut pouvoir continuer à estérifier les acides gras en triglycérides. C'est là qu'intervient la PEPCK, cette fois dans

le tissu adipeux, l'intestin et la glande mammaire, en catalysant une des premières étapes de la synthèse *de novo* d' α -glycérophosphate à partir de substrats non-glucidiques. Alors quel rapport entre la surexpression de la PEPCK dans le muscle où elle n'est d'ailleurs exprimée normalement que très faiblement et les étonnantes capacités physiques de cette super-souris ? Plusieurs explications sont possibles. La PEPCK catalyse la synthèse de phosphoénolpyruvate à partir d'oxaloacétate, mais elle peut également

catalyser la réaction inverse. L'oxaloacétate est l'un des intermédiaires du cycle de Krebs, cycle impliqué dans la fourniture de précurseurs pour la chaîne respiratoire. En modulant les concen-



trations d'oxaloacétate, on peut imaginer que la PEPCK augmente les capacités du cycle de Krebs, et donc les capacités oxydatives. La capacité oxydative maximale de ces souris (VO_2 max) est beaucoup plus élevée que chez des souris témoins. D'autre part la surexpression de la PEPCK entraîne une augmentation très importante des triglycérides dans les fibres musculaires, sans doute en favorisant la synthèse d' α -glycérophosphate. Cette réserve locale d'énergie pourrait permettre de maintenir un effort de longue durée en privilégiant l'oxydation des lipides, un carburant très énergétique par rapport aux glucides. On constate d'ailleurs que ces souris utilisent préférentiellement les acides gras au cours de l'exercice musculaire, exercice qu'elles pratiquent en outre spontanément dans leurs cages. Cette forte augmentation spontanée de la dépense énergétique pourrait rendre compte de leur minceur malgré un apport calorique supérieur. Pourquoi vivent-elles plus longtemps et sans défaillance physique ? Pour l'instant, aucune explication ne peut être donnée. Contentons-nous peut-être simplement de dire que « faire de l'exercice, c'est bon pour la santé... » ♦

Pascal Ferré
Inserm U671

.....: pferre@bhdc.jussieu.fr

Quelles perspectives pour la thérapie génique des thalassémies ?

> **Cette question, perpétuellement posée par les malades, par les médecins,** par le grand public. Elle est particulièrement ardue à résoudre pour les maladies du globule rouge (GR). Les conditions requises sont, en effet, une spécificité érythroïde stricte avec une expression élevée et stable du transgène. Tous les essais ont confirmé la supériorité d'un vecteur lentiviral, modifié pour en assurer la sécurité, incorporant, outre le gène β -globine lui-même, des séquences régulatrices du gène β -globine proximales et distantes, appartenant au LCR (*locus control region*). Les premiers essais n'avaient utilisé que de courts segments du LCR et du promoteur, supposés contenir l'essentiel de l'activité régulatrice. L'expression était spécifique, mais très faible : 1 à 2 % des gènes endogènes [1]. Dans un modèle murin de β -thalassémie, l'équipe de Michel Sadelain a ensuite obtenu l'expression du transgène à environ 17-24 % de celle des gènes endogènes en incorporant dans un vecteur TNS9 des séquences plus étendues des sites HS2, HS3 et HS4 du LCR et du promoteur [2]. Les mêmes auteurs ont également constaté que l'incorporation de seulement 1 à 2 copies du transgène par cellule avait un effet plus durable [3]. Enfin, dans un travail récent et en essayant les diver-

ses associations possibles, ils ont recherché le rôle de tous les sites hypersensibles du LCR [4]. Celui de HS2 et de HS3 avait

déjà été décrit mais, fait moins connu, ils ont observé que l'expression du transgène était fortement réduite par délétion de HS4. En outre, l'addition de HS1, dont le rôle jusqu'à présent n'avait jamais été démontré, augmente l'expression de 52 %, avec seulement 1 ou 2 copies par cellule ($p < 0,001$). Ces deux derniers sites sont donc des contributeurs majeurs à la régulation chez les souris β -thalassémiques, ce qui n'avait jamais été observé en cellules MEL et montre donc l'importance de l'évaluation *in vivo*. Chez la souris, les taux d'ARNm et d'hémoglobine obtenus sont voisins de la normale ; dans un avenir proche un essai clinique de phase I en conditions non myéloblastiques semble donc envisageable chez l'homme. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

.....: labie@cochin.inserm.fr

> En raison de la basse pression barométrique, les habitants des hauts plateaux tibétains ont une diminution de la pO_2 artérielle. Le mécanisme

d'adaptation physiologique qui entre en jeu leur permet de garder une consommation d'oxygène (O_2) sensiblement la même que s'ils vivaient au niveau de la mer [1]. Pour pouvoir l'expliquer, des chercheurs états-uniens ont fait une étude comparative entre 88 Tibétains vivant à 4 200 mètres et 50 Californiens à 206 mètres d'altitude, tous bien portants, âgés de 18 à 56 ans. Mesuré à l'avant-bras, les Tibétains ont une accélération du flux sanguin (x2), avec libération accrue d'oxygène au niveau périphérique et une régulation normale à l'effort. Autre fait important, le taux du monoxyde d'azote (NO) et de ses métabolites, nitrites et nitrates est nettement plus élevé (x10). Les auteurs ont alors orienté l'étude, non plus vers les facteurs pulmonaires ou hématologiques d'adaptation à l'hypoxie, mais vers les facteurs vasculaires. Pour expliquer la vasodilatation adaptative, la voie L-arginine /NO synthase semblait la plus probable. Au Tibet où n'ont été effectuées que des mesures

1. Erzurum SC, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17593-8.
2. Larsen FJ, et al. *Acta Physiol (Oxford)* 2007 ; 191 : 59-66.
3. Alomari MA, et al. *Int J Sports Med* 2001 ; 22 : 361-5.

indirectes, la production de NO observée est plus de dix fois supérieure à celle des témoins en accord avec le taux de nitrates. À basse altitude, on sait que le NO optimise l'oxygénation. Une efficacité accrue d' O_2 et donc de la respiration cellulaire a été prouvée chez

Comment les Tibétains s'adaptent aux hautes altitudes



altitudes par un mécanisme similaire de production endogène de NO, mais de façon transitoire [3]. Que la régulation spécifique de NO chez les Tibétains soit à la longue réversible n'a jamais été étudiée, et on ignore s'ils ont développé la longueur et la surface de leur circulation capillaire intramusculaire pour augmenter la libération tissulaire d' O_2 . Mais on sait qu'un processus d'acclimatation vasculaire existe chez les sujets présentant une insuffisance respiratoire, emphysème ou obstruction, afin d'utiliser

au mieux leur diaphragme qui est un muscle essentiel dans ce mécanisme. Ainsi, l'ensemble des observations faites chez les Tibétains confirme donc que, dans l'adaptation à l'hypoxie, NO et facteurs vasculaires ont un rôle primordial. Ajoutons qu'en plus de ces conditions de vie particulières auxquelles elle a réussi à s'adapter, cette population a malheureusement dû faire face à d'autres contraintes, mais géopolitiques cette fois. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Le contrôle génétique des castes chez les termites

des charpentes de nos maisons, sont des insectes sociaux vivant en colonies comportant deux groupes d'individus : les travailleurs, aptères, qui construisent et approvisionnent la termitière, et quelques *happy few*, qui par la voie nymphéale, deviennent l'élite royale, sexuée, dont la reine, qui perd ses ailes après le vol nuptial. Il était communément admis que cette différenciation se faisait sous l'action de facteurs extrinsèques, en particulier des phéromones. Mais des chercheurs japonais et australiens viennent de démontrer que les castes dépendaient d'une détermination génétique liée au sexe. En faisant se reproduire en laboratoire une espèce de termites, *Reticulitermes speratus*, particulièrement destructrice, on peut obtenir en l'absence de reine ou de roi des individus qui prennent en charge les fonctions de reproduction tout en gardant des caractères juvéniles (néoténie). À partir des nymphoïdes (N) et des travailleurs (E pour ergastoïdes), quatre croisements ont été réalisés : fN/mN, fN/mE, fE/mE et fE/mN. Dans la descendance de ces croisements,

> Les termites, arthropodes de l'ordre des isop-
tères, ravageurs

travailleurs mâles, 1/3 de travailleurs femelles et 1/3 de mâles nymphoïdes ; pour fE/mN : 1/4 de chaque groupe Em, Ef, Nm, et Nf. Ces résultats ne peuvent s'expliquer que par un modèle génétique : un locus *worker* (*wk*) lié à l'X, l'existence de 2 allèles A et B dans un système XY. Deux génotypes, les sujets wk^{AB} et wk^{AY} sont des travailleurs, deux autres génotypes, les sujets wk^{AA} et wk^{BY} sont des nymphes, le cinquième génotype, la forme BB

1. Hayashi Y, et al. *Science* 2001 ; 318 : 985-7
2. Whitfield J, *Science* 2001 ; 318 : 910-1.

homozygote étant létale. Les génotypes nymphoïdes peuvent être ultérieurement sujets à des modifications environnementales par des phéromones. Peut-être intervient aussi le fait que l'évolution nymphoïde demande ~ 12 jours, et l'évolution ergastoïde ~ 30-40 jours. On note que les allèles A et B ont des effets opposés dans les 2 sexes : chez la femelle l'allèle B est dominant et le sujet AB est un travailleur, alors que le mâle wk^{BY} est une nymphe. L'ensemble des résultats montre donc un contrôle génétique complexe associé à une modulation environnementale. Il est fort probable que cette observation ne se limite pas à l'espèce *Reticulitermes speratus* mais qu'elle se produit aussi pour d'autres espèces de termites. Il est à noter que chez les fourmis, une détermination génétique de castes a aussi été décrite [2]. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



effectuées dans des conditions expérimentales identiques, on constate des variations importantes dans la survie, la répartition des sexes et celle des castes : pour fN/mN : travailleurs mâles et femelles dans un rapport 1/1 ; pour fN/mE : 1/3 de



> Chez les insectes femelles, l'accouplement a des effets sur l'oviposition, la ponte et le refus d'accouplement avec d'autres mâles. Ces changements ont été bien étudiés chez *Drosophila melanogaster*, et sont dus en grande partie aux protéines du fluide séminal que la femelle reçoit du mâle durant la copulation. Ces protéines (Acp, *accessory*

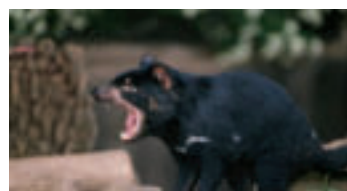
reproductive gland proteins) sont produites essentiellement par les glandes accessoires ou MAG (*male accessory glands*) [1]. Parmi elles, l'Acp70A, encore appelé *sex peptide*, joue un rôle important dans le contrôle de la fertilité [2]. Mais qu'en est-il des moustiques, et en particulier des anophèles, indésirables vecteurs du paludisme ? Jusqu'à présent, les Acp des anophèles n'avaient pas été analysées, mais dans un travail récent publié dans *PNAS*, des chercheurs européens viennent de combler cette lacune en identifiant pour la première fois 46 gènes MAG chez *Anopheles gambiae*. Contrairement à ceux de la drosophile, éparpillés dans le génome, ces gènes sont regroupés principalement dans un *cluster* situé sur le bras chromosomique 3R d'*A. gambiae* et 25 sont spécifiques du tractus reproductif mâle [3]. Les Acp appartiennent à différentes familles de protéines

(lipases, chaperones, serpins et peptides antimicrobiens), elles sont transmises à la femelle et conditionnent sa

1. Kubli E. *Cell Mol Life Sci* 2003 ; 60 : 1689-704.
2. Chapman T, Davies SJ. *Peptides* 2004 ; 25 : 1477-90.
3. Dottorini T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 16215-20.

Une tumeur clonale mortelle par morsure chez un marsupial

> Un grand marsupial carnivore sauvage de Tasmanie (*Sarcophilus harrisi*), encore appelé le diable de Tasmanie, est actuellement menacé d'extinction. Depuis 1990, il est décimé par une maladie rare jusqu'alors inconnue transmise par morsure avec apparition d'une tumeur clonale d'évolution fatale (DFTD) [1]. Particulièrement agressif, il a l'habitude de mordre ses congénères, principalement au cou et à la face, et les animaux atteints se transmettent la maladie. La tumeur clonale s'ulcère, se nécrose, et les victimes meurent en 3 à 6 mois. Le nombre d'animaux a déjà diminué de moitié, et jusqu'à 90 % dans certaines zones de l'île de Tasmanie (surtout à l'est). Une première observation avait permis de constater que les cellules tumorales, prélevées à partir de différents individus, possédaient un même réarrangement chromosomique complexe. L'examen immunohistochimique des tumeurs a montré leur origine endocrinienne [3]. En cas d'allogreffe, un rejet par le système immunitaire d'histocompatibilité (MHC) de l'hôte aurait dû se produire par reconnaissance des antigènes de surface des cellules étrangères [2]. Le mécanisme le plus commun d'évasion immunitaire est la diminution des molécules de surface MHC (système d'histocompatibilité). Il en existe un exemple chez le chien : une tumeur sexuellement transmissible (CTVT) d'évolution béli-



1. Siddle HV, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 16221-6.
2. Loh R, et al. *Vet Pathol* 2006 ; 43 : 896-903.
3. Murgia C, et al. *Cell* 2006 ; 126 : 477-87.
4. Yuhki N, O'Brien SJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 836-40.

gne, remarquablement stable, module négativement l'expression du CMH. D'origine très ancienne (un loup ou des chiens de l'Est asiatique), elle peut être transmise aux chiens de tous les continents [3]. Cette évasion immunitaire n'existe pas dans le cas de la DFTD. Mais

Sex peptide, un moyen pour éradiquer le paludisme ?

On y trouve l'homologue du sex peptide Acp70A. Les *microarrays* comparés de la drosophile et de l'anophèle démontrent que certaines Acp sont spécifiques des lignées de celui-ci et ont évolué vers une fonction de fertilité. Il est tentant d'attribuer aux différences de structure les différences de fonction constatées. Dans certaines conditions, la femelle d'*A. gambiae* devient définitivement réfractaire à tout accouplement, alors que celle de *D. melanogaster* redevient fertile au bout de 7 jours. Ces études pourraient être la base d'une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme, en stérilisant le vecteur. Un tel espoir a déjà été envisagé depuis des décennies, et il faudra sans doute encore beaucoup de travaux de ce type pour espérer pouvoir agir sur les populations de moustiques et lutter de cette manière contre le paludisme, une des causes majeures de morbidité et de mortalité qui atteint plus de 250 millions de personnes et cause 1 à 2 millions de décès par an. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

l'étude des microsatellites et du système MCH (en particulier de classe I) des diables de Tasmanie montre une diminution importante de la diversité génétique et les auteurs concluent à une incapacité à rejeter la tumeur. Cette étude démontre les conséquences redoutables de la perte de la diversité génétique de la région du MCH, vitale pour la reconnaissance du soi et du non soi. Il s'agit là d'un processus rare, déjà observé chez le guépard (*Acynonix jubatus*) et le lion de l'Inde (*Panthera leo persica*) dont il ne subsiste plus que quelques centaines d'individus [4]. Comme on ne peut empêcher ces marsupiaux féroces de se mordre, l'extinction de la race ne pourrait être évitée qu'en isolant les animaux encore sains de ceux qui sont malades. La tâche n'est pas facile. ♦



Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

La mémoire du poisson zèbre

apprendre et à mémoriser est très conservée dans l'évolution. En 2005, elle avait été démontrée chez des mollusques marins de la famille *Aplysia* [1]. Étudiant une espèce diurne, *A. californica*, et une espèce nocturne, *A. fasciata*, les auteurs avaient constaté l'influence du rythme circadien sur le temps de l'apprentissage, sur la mémoire à long terme (et non à court terme), et enfin le fait que cette influence s'exerce pendant la période d'activité de l'animal. Des résultats comparables ont été aussi obtenus dans l'acquisition de la mémoire olfactive chez les blattes *Leucophaea maderae* [2]. Un travail récent effectué cette fois chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) met en évidence le rôle de la mélatonine dans cette modulation de la mémoire [3]. L'animal devait discriminer deux compartiments de son aquarium, l'un lumineux et calme (LD, *light*), et l'autre obscur (DD, *dark*) avec envoi de petits chocs électriques (AAC, *active avoidance conditioning*). Une première série de résultats a confirmé ce qu'on savait : l'animal apprend mieux à fuir le compartiment DD quand il fait jour, et cette influence s'exerce sur la mémoire à long terme (LTM). Les auteurs ont ensuite recherché le rôle de facteurs endogènes sur ce rythme circadien et refait l'expérience à partir de périodes d'entraînement diurnes et nocturnes : la réaction d'évitement AAC est plus rapide et significativement meilleure dans un groupe d'animaux entraînés en le jour que la nuit. Ils ont alors fait l'hypothèse que la mélatonine, sécrétée pendant la nuit par la glande pinéale, mais aussi conditionnée par la lumière, pouvait gêner la mémorisation pendant la nuit. En effet, l'adjonction d'un inhibiteur de la mélatonine, le luzindole, améliore significativement la mémoire à moyen et long terme en période nocturne. Les auteurs ont aussi com-



paré l'effet de la pinéalectomie (la glande pinéale étant la principale source de mélatonine) à celle de lésions de l'amygdale : la pinéalectomie améliore nettement la réponse chez les animaux entraînés la nuit. L'inhibition de la mémoire pendant la nuit serait donc un effet de la présence de mélatonine. Cet effet peut être soit direct par diminution d'excitabilité des neurones, soit indirect en jouant sur le sommeil. Comme le rythme circadien du poisson zèbre est assez proche de celui de l'homme, les auteurs suggèrent que leurs résultats pourraient être extrapolés à l'homme. Il est intéressant de noter que récemment un travail européen, comportant plusieurs équipes françaises, a montré des concentrations en mélatonine nettement abaissées chez des enfants autistes, en raison d'un défaut primaire d'une enzyme de synthèse (ASMT) [4]. De même, des anomalies dans le rythme de sécrétion de la mélatonine peuvent s'accompagner de troubles cognitifs. Il est donc important de poursuivre ces études du rôle de la mélatonine, dans l'espoir que celles-ci pourraient être utilisées pour améliorer les performances intellectuelles. Mais ceci reste à vérifier. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Boris Becker, tennisman

> On connaît l'homme de Néandertal grâce

à l'excavation d'au moins une douzaine de sites répartis en Europe et en Asie. Sa présence est attestée jusqu'à une époque relativement récente (28 000 ans) dans la péninsule ibérique [1]. La génétique moléculaire permet-elle, à partir de restes osseux, d'imaginer son aspect ? Il semble que oui puisque, dans un travail international mené à Barcelone et à Leipzig, les auteurs suggèrent que l'homme de Néandertal était roux [2]. Alors que seul jusqu'à présent l'ADN mitochondrial avait été séquencé, on a

pu récemment récupérer près d'une mégabase d'ADN nucléaire, et ensuite l'amplifier par PCR. Le présent travail porte sur la structure du gène codant pour le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R). Il a été isolé à partir de deux séries de fossiles trouvés l'une à Monti Lessini, dans le nord de l'Italie [3], l'autre en Espagne, à Sidron dans les Asturies [4]. Sur ce dernier site, les auteurs insistent sur les énormes précautions de prélèvement et de conservation à -20 °C qu'ils ont prises afin d'éviter toute contamination. MC1R est un récepteur transmembranaire qui contrôle l'équilibre entre la synthèse de la phaéomélanine (couleur claire ou rousse) et de l'eumélanine (coloration noire). Un grand nombre de séquences se chevauchant et au moins 25 clones ont caractérisé, au

Comme Vivaldi ou Boris Becker, l'homme de Néandertal était-il roux ?

décrite chez l'homme et qui n'a pas été retrouvée chez 2 800 témoins. Elle serait donc exceptionnelle chez l'homme moderne. En situant cette mutation sur la protéine MC1R, on constate sa position à la surface cytoplasmique, au niveau de l'hélice 8 de la boucle intra-cellulaire. Ce résidu 307 est très conservé dans l'évolution et intolérant aux mutations [5]. La fonction du variant a été étudiée en cellules COS-7 par comparaison avec la séquence humaine de référence. La réduction d'activité est ~40 % malgré un taux d'expression normal contrôlé par ELISA. On a vérifié qu'une perte de fonction partielle de l'allèle MC1R humain, comparable à celle du variant Néandertal, se traduit par une peau pâle et des cheveux roux, surtout chez les homozygotes. Elle s'observe en Europe en particulier chez des Celtes. La présence de la mutation A→G dans des prélèvements d'hommes de Néandertal d'origines différentes en lieu et en temps fait présumer une fréquence d'au moins 1 % d'homozygotes. Ainsi, l'homme de Néandertal et *Homo sapiens*, tout en évoluant séparément, auraient sans doute chacun acquis cette pigmentation lumineuse des cheveux et de la peau [6]. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Finlayson C, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 850-3.

2. Lalueza-Fos C, et al. *Science express* 25 octobre 2007.

3. Caramelli D, et al. *Curr Biol* 2006 ; 16 : R630-2.

4. Rosas A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 19266-71.

5. Kanetsky PA, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2004, 13 : 808-19.

6. Culotta E. *Science* 2006 ; 318 : 546-7.

nucléotide 919 du gène *mc1r*, une mutation A→G entraînant une substitution Arg→Gly en position 307, jusqu'alors non



> C'est en 1900 que furent découverts les polymorphismes A, B, et O, déterminants majeurs de compatibilité des groupes sanguins. Actuellement, la répartition des groupes de ce système est variable selon les ethnies et son évolution a justifié l'hypothèse d'une sélection par des infections. Il semble que l'infestation par le *Plasmodium* [1] fut le plus fort facteur de sélection dans l'histoire du génome humain. Un travail récent vient de recenser les arguments en faveur du rôle de celui-ci [2]. Ils sont au nombre de quatre. (1) Le *Plasmodium falciparum* était présent quand s'est développé le polymorphisme ABO : une délétion au nt 261 du groupe O, qui a pour conséquence l'apparition d'autres allèles, se retrouve dans les populations du monde entier et a donc précédé les migrations intercontinentales [3, 4]. (2) La prévalence du groupe O est plus élevée dans les régions d'endémie palustre, prédominante en Afrique, Asie, Amérique du Sud, alors que le groupe A l'emporte dans les pays scandinaves. (3) Une relation a été établie entre expression clinique du paludisme et groupes ABO ; après des travaux peu rigoureux, n'étudiant pas la catégorie informative des enfants de moins de 5 ans, des études récentes

La sélection des groupes ABO

1. Cseri CM, Dik WH. *Blood* 2007 ; 110 : 2250-6.
2. Kwiatkowski DP. *Am J Hum Genet* 2005 ; 77 : 171-92.
3. Cavalli-Sforza LL, Feldman HW. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 266-75.
4. Roubinet E, et al. *Transfusion* 2004 ; 44 : 707-15.
5. Pathirana SL, et al. *Ann Trop Med Parasitol* 2005 ; 99 : 119-24.
6. Rowe JA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17471-6.
7. Williams TN. *Curr Opin Microbiol* 2006 ; 9 : 388-94.

ont souligné une corrélation - plus importante que le taux de parasitémie - entre les groupes et la gravité de la mala-

die : les individus O présenteraient des formes moins graves et une survie prolongée [5]. (4) Les auteurs présentent aussi une hypothèse physiopathologique : l'adhérence des globules rouges (GR) parasités à d'autres cellules est un mécanisme primordial. Ces GR peuvent adhérer aux cellules de l'endothélium vasculaire, mais aussi à d'autres GR, parasités ou non, et à des éléments figurés du sang. Cette adhérence est favorisée par les chaînes oligosaccharidiques du groupe A et, à un moindre degré, du groupe B. La formation de rosettes au cours du paludisme sévère est bien connue. Un travail récent, mené au Mali sur une

série de 567 enfants, l'a démontré expérimentalement [6]. Les rosettes sont dissociables par des compétiteurs des lectines. Le mécanisme d'adhérence implique la protéine PfEMP-1, codée par les gènes *var* du *Plasmodium*. Ces travaux montrent donc un polymorphisme de plus du GR sur lequel s'est exercée la sélection par le *Plasmodium*. Ils fournissent des clés pour comprendre la relation hôte/parasite. Espérons qu'ils pourront être utilisés en retour pour lutter contre le paludisme [7]. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

β-thalassémies, régulation post-transcriptionnelle

nombre de β-thalassémies. Parmi les mutations observées, une des plus fréquentes est la substitution C > T à la position 654 du 2^e intron, responsable à l'état homozygote d'une β-thalassémie grave par épissage alternatif et ARN non traduit. Cette mutation a été particulièrement explorée par une équipe de Shangai [1] qui a montré aussi que le défaut pouvait être corrigé en culture cellulaire par un ARN antisens [2]. Récemment, une correction *in vivo* vient d'être obtenue chez la souris transgénique en adjoignant au procédé précédent une limitation de la synthèse des chaînes α-globine excédentaires [3]. La forme homozygote de transgénèse est létale chez la souris au stade embryonnaire, mais à l'état hétérozygote elle provoque un phénotype de thalassémie intermédiaire. Le raisonnement des auteurs s'est basé sur le fait que le désordre physiopathologique observé au cours des β-thalassémies est dû non seulement au défaut partiel ou total de synthèse de la chaîne β-globine, mais aussi à un excès relatif de chaîne α-globine qui précipite sur la membrane de l'érythrocyte, entraîne sa destruction intramédullaire et cause une érythropoïèse inefficace. L'abord thérapeutique employé devrait réduire le déséquilibre α/β et améliorer le phénotype. Les auteurs ont donc associé chez

> La Chine du Sud est une des régions qui concentre le plus grand

l'animal l'emploi d'un ARN antisens corrigeant le défaut d'épissage au niveau du gène β-globine avec un ARN d'interférence ARNi destiné à réduire l'expression du gène α-globine. Les résultats chez les souris traitées ont été analysés par une double approche : (1) des séries témoins d'animaux non traités et (2) des séries n'ayant reçu qu'un des deux traitements. Chez toutes les souris traitées, une certaine amélioration a été constatée, mais nettement plus marquée cependant chez celles dont la synthèse d'α-globine était réduite (p < 0,01). Les auteurs ont constaté cette amélioration au niveau du rapport α/β, des paramètres hématologiques, de l'hématopoïèse intra-médullaire, et aussi sur la survie des animaux.

De plus, le phénotype amélioré est transmis à la génération suivante. L'action sur le gène α-globine a même permis la survie d'un homozygote. Cette approche originale de régulation post-transcriptionnelle représenterait une alternative à l'introduction d'un gène exogène par thérapie génique. L'équipe chinoise envisage de l'étudier chez l'homme. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Dépistage cytologique du cancer du col utérin : chronique d'une mort annoncée ?

> **Le cancer du col utérin constitue de longue date un enjeu majeur de santé publique.** Malgré l'introduction en 1943 d'un test de dépistage cytologique (le frottis de Papanicolaou) ayant permis une réduction massive du nombre de cas, il reste le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme. Le cancer du col utérin est une tumeur maligne viro-induite associée à une infection par certains sérotypes oncogènes du papillomavirus humain, notamment les sérotypes 16 et 18. Les femmes s'infectent au cours des premiers rapports sexuels, et, en cas de persistance virale, développent dix ans plus tard des lésions dysplasiques qui évoluent vers le cancer invasif entre 40 et 50 ans. La mise en place récente chez les jeunes filles, avant les premiers rapports sexuels, de stratégies préventives vaccinales dirigées contre ces sérotypes n'abroge pas cependant la nécessité d'un dépistage régulier pour toutes les femmes n'ayant pas accès au vaccin. Dans ce domaine, l'apparition de tests de dépistage fondés sur la recherche locale par PCR de génome viral vient bousculer le test cytologique dont la sensibilité n'est que de 50% [1]. Deux très belles études prospectives multicentriques randomisées publiées dans le *New England Journal of Medicine* alimentent le moulin des tests PCR. Dans une première étude canadienne portant sur 10 154 femmes de 30 à 69 ans, Mayrand *et al.* comparent la valeur de ces deux outils pour le dépistage de lésions dysplasiques sévères/cancers invasifs [2]. Ils confirment la plus grande sensibilité des tests PCR fondés sur le kit commercial « Capture Hybride 2 » (94,6 versus 55,4%) et sa spécificité

1. Runowicz CD. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1650-3.
2. Mayrand MH, *et al.* *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1579-88.
3. Naucleer P, *et al.* *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1589-97.

> **La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par la** présence de deux types de lésions dans le cerveau des malades : des plaques amyloïdes, extracellulaires, et des dégénérescences neuro-fibrillaires dans les neu-

rones corticaux. Les plaques amyloïdes sont formées de peptides β -amyloïde ($A\beta$) d'une quarantaine d'acides aminés, produits par clivage d'un précurseur, l'APP (*amyloid precursor protein*). Le rôle causal de l'accumulation intracérébrale de peptides $A\beta$ dans la MA est maintenant bien établi, en particulier par la mise en évidence de formes génétiques de la maladie dues à des mutations du gène de l'APP favorisant leur production. Il existe deux formes principales du peptide $A\beta$, longues respectivement de 40 et 42 acides aminés, $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$, celui-ci étant minoritaire mais beaucoup plus amyloïdogène que celui-là. La clairance de l' $A\beta$ intracérébrale s'effectue par clivage enzymatique *in situ* ou par transport à travers la barrière hémato-encéphalique. Un défaut de clairance de l' $A\beta$ pourrait favoriser la survenue des formes tardives sporadiques de MA. La protéine LRP-1 (*low density lipoprotein receptor-related protein-1*) est un récepteur membranaire impliqué dans l'endocytose de nombreux ligands de structures variées. Ce récepteur a en particulier pour double fonction d'initier le transport du peptide $A\beta$ à travers la barrière hémato-encéphalique vers le sang circulant et de capter l' $A\beta$ circulant au niveau hépatique pour le dégrader. Dans la dernière décennie, une forme soluble de LRP, produite par clivage de la LRP membranaire, a été identifiée dans le plasma humain. Une équipe américaine travaillant sur la clairance du peptide amyloïde à travers la barrière hémato-encéphalique vient de mettre en évidence que la LRP est la protéine majeure de transport des peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ dans le plasma chez l'homme [1]. Chez des sujets témoins, environ 70 % de l' $A\beta_{40}$ et 90 % de l' $A\beta_{42}$ circulants sont liés à la LRP. Chez des patients atteints de MA, les concentrations plasmatiques de LRP sont en moyenne 30 % plus faibles que chez les témoins. Les taux plasmatiques d' $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ liés à la LRP sont également abaissés de 30 %. En revanche les concentrations en $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$

1. Sagare A, *et al.* *Nat Med* 2007 ; 13 : 1029-31.

La clairance de l'A β sourira-t-elle à l'Alzheimer ?

légèrement plus faible (94,1 versus 96,8%), liée au fait que certaines infections peuvent régresser spontanément. Dans une deuxième étude suédoise portant sur 12 527 femmes de 32 à 38 ans, Naucleer *et al.* comparent la proportion de dysplasies de haut grade/cancers dépistés par test cytologique seul ou associé au test PCR, et la proportion de lésions dépistées par ces deux stratégies au cours des 4 années suivantes [3]. Le dépistage moléculaire repose ici sur une amplification PCR par des amorces GP5+ et GP6+ détectant 14 sérotypes à risque oncogène, puis sur un typage par hybridation *dot blot* avec des plasmides HPV recombinants spécifiques d'un sérotype, ou par séquençage le cas échéant. Ils démontrent que la stratégie combinée dépiste initialement 1,5 fois plus de lésions dysplasiques/cancers que le frottis seul. Elle permet de réduire de 47% l'incidence des dysplasies de haut grade et de cancers invasifs dépistés au cours des 4 années suivantes. L'identification du test PCR le plus pertinent, et sa place dans une stratégie de dépistage, utilisé seul (avec le risque d'une perte de spécificité par rapport au frottis), ou en association avec un frottis (avec le problème du surcoût économique induit) restent à déterminer, mais il semble de plus en plus clair à l'heure actuelle qu'une page se tourne dans l'histoire du dépistage du cancer du col utérin. ♦

Caroline Charlier-Woerther

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades
Caro_charlier@yahoo.fr

libres sont augmentées de 300 à 400 %. Ces anomalies ont conduit les auteurs à tester un traitement expérimental basé sur l'adminis-

tration d'un domaine de la LRP (appelé domaine IV, ou LRP-IV), dans le but de « capter » l' $A\beta$ libre dans le sang circulant, et par là de favoriser sa clairance cérébrale. Administré à des souris témoins par voie intraveineuse, ce traitement diminue les taux cérébraux d' $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ de 51% et 27 %, respectivement. Sur des souris transgéniques, hétérozygotes pour une mutation de l'APP responsable de MA chez l'homme (souris *APP^{+/sw}*), qui développent des dépôts amyloïdes dans le parenchyme et les vaisseaux du cerveau, l'administration de LRP-IV diminue les concentrations cérébrales d' $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ de 60 à 90%. En parallèle, les concentrations plasmatiques d' $A\beta$ total augmentent de 100 à 150% et les concentrations en $A\beta$ libre sont divisées par deux. Sur le plan morphologique, le LRP-IV diminue de façon drastique les dépôts amyloïdes parenchymateux et vasculaires. Enfin, des tests de mémoire effectués chez les souris *APP^{+/sw}*, âgées de 6 mois et qui présentent habituellement un déficit mnésique, montrent, après administration de LRP-IV pendant 3 mois, un retour à des performances proches de celles des souris non mutées. L'ensemble de ces résultats suggère donc qu'une action précoce sur la clairance de l' $A\beta$, par le biais d'une augmentation d'une protéine de transport plasmatique, pourrait avoir un effet thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer, ouvrant la porte à d'éventuels essais thérapeutiques chez l'homme. ♦

Benoît Funalot, Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

epelbaum@broca.inserm.fr



Syndrome de Lowe : du nouveau dans le rôle de la protéine OCRL

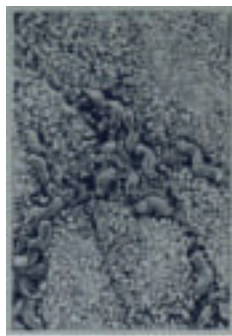
> La protéine OCRL, quand elle est mutée, est responsable du syndrome de Lowe, une maladie liée à l'X, caractérisée par un retard mental, une cataracte congénitale et le syndrome rénal de Fanconi (diabète rénal glucosé-aminé caractérisé par la non réabsorption du glucose, des phosphates et des acides aminés à partir des urines par le rein). OCRL est connue pour être impliquée dans le trafic cellulaire et dans la déphosphorylation des phospho-inositides PI(4,5)P2 et PI(3,4,5)P2 mais son rôle dans le développement de la maladie n'est toujours pas caractérisé. L'équipe de P. de Camilli (Université de Yale, New Haven, CT, États-Unis) a étudié l'implication d'OCRL dans l'endocytose, un mécanisme fondamental dans les fonctions de recyclage rénal [1]. L'endocytose permet l'internalisation de molécules via des structures membranaires spécialisées, les puits recouverts de clathrine, qui fusionnent ensuite avec les endosomes précoces. OCRL, associée à IPPN5B, une autre inositol-5 phosphatase, est localisée au niveau des composants de la voie d'endocytose (endosomes précoces et puits recouverts de clathrine). Le domaine carboxy-terminal d'OCRL a une structure similaire aux domaines de type RhoGAP et il recruterait des petites GTPases comme Rab5 à la membrane plasmique, tout en étant accessible à la clathrine. OCRL a aussi la capacité de se lier à

1. Erdmann K, et al. *Dev Cell* 2007 ; 13 : 377-90.
2. Lin D, et al. *Mol Cell Biol* 2006 ; 6 : 8928-41.

1. Labie D. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 811.
2. Gasbarrini A, Franceschi F. *Biomed Pharmacother* 1999 ; 53 : 223-6.
3. Emilia G, et al. *Blood* 2007 ; 110 : 3833-41.
4. Gerhard M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 12776-83.

> Parmi les bactéries portées par l'homme, *Helicobacter pylori* est sans doute une

des plus envahissantes et des plus variables [1]. On lui attribue la responsabilité de pathologies digestives, gastrite ou ulcères, de cancers et de lymphomes. Mais elle est aussi impliquée dans des affections extra-digestives : maladies coronariennes et auto-immunes. Au cours de ces dernières années, en Italie et au Japon, elle a été trouvée associée à des purpuras thrombocytopeniques idiopathiques, dont elle était la cause puisque son éradication (par antibiotiques) a conduit à une remontée durable des plaquettes [2]. Une équipe italienne de Modène vient de publier une nouvelle série de 75 patients présentant un purpura thrombocytopenique idiopathique chronique (ITP). Chez 38 d'entre eux, une infection infra-clinique par *H. pylori* fut mise en évidence [3]. Dans la majorité de ces cas (34/38) un traitement antibiotique (amoxicilline et clarithromycine) a permis l'éradication de la bactérie, le taux des plaquettes s'est stabilisé en quelques semaines à un niveau normal et, après 60 mois, la rémission s'était maintenue. Cette série a été comparée à des sujets avec ITP mais sans infection par *H. pylori*. Après un traitement antibiotique classique, aucune amélioration n'a été observée chez ces derniers. Les auteurs ont cherché à comprendre par quel mécanisme agissait *H. pylori*. On sait que dans l'ITP les plaquettes sont phagocytées par les macrophages. La cytotoxicité médullaire est due à des anticorps et



Helicobacter pylori dans la muqueuse gastrique

APPL1. Cette dernière est une protéine adaptatrice localisée à la membrane plasmique apicale des cellules épithéliales. APPL1 interagit avec des récepteurs membranaires via GIPC (*regulator of G protein signaling (RGS) - G alpha-interacting protein (GAIP) interacting protein*), régulateur de l'endocytose du récepteur mégaline dans le rein et de TrkA, récepteur du *nerve growth factor* (NGF) dans les cellules neuronales [2]. Les mutations d'OCRL responsables du syndrome de Lowe abolissent l'interaction avec APPL1. L'ensemble de ces données suggère qu'OCRL jouerait un rôle dans le réseau protéique responsable de l'endocytose de récepteurs et du recyclage membranaire, en plus de sa fonction de déphosphorylation des phospho-inositides. Les auteurs proposent que la voie de signalisation impliquant TrkA dans le cerveau et par GIPC dans le fonctionnement rénal, qui sont affectées lorsqu'OCRL est mutée, pourrait expliquer à la fois le retard mental et les défauts de réabsorptions du rein dans le syndrome de Lowe. Ces travaux apportent donc un nouvel éclairage sur la fonction d'OCRL dans le recyclage de récepteurs membranaires et son rôle dans le développement de cette maladie. ♦

Magali Richard, Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

Purpura thrombocytopenique et *Helicobacter pylori*

est médiée par les cellules T. Entre les sujets ITP répondeurs et les témoins infectés par *H. pylori* sans ITP, aucune différence dans la clonalité des cellules B et des cellules T n'a été observée. En revanche, il semble que certaines souches soient plus souvent présentes : les souches exprimant certains marqueurs de virulence, comme les gènes *cagA*, *vacAs1* et *iceA*, et la présence des trois en même temps, étaient surreprésentées parmi les patients ITP répondant au traitement. D'autres souches, exprimant *vacAs2* et *babA2* entre autres, étaient plus fréquentes dans le groupe témoin (sans ITP) de façon significative ($p = 0,02$). L'association avec des génotypes bactériens différents (qui ne semble pas avoir été observée dans les séries japonaises) n'est pas sans rappeler celle qui fut constatée dans certaines formes d'ulcère et d'adénocarcinome gastrique [4]. Des études sur de plus grandes séries sont nécessaires, et en attendant de mieux comprendre le mécanisme pathogénique des purpuras causés par *H. pylori*, ce travail a déjà un intérêt pratique : penser à rechercher *H. pylori* chez les sujets présentant une ITP et à traiter ceux qui en sont porteurs. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

thierry@tgalli.net



L'ail rose de Lautrec (Tarn)

> **Originaire de Mongolie et des steppes de l'Asie** centrale, l'ail (*allium sativum*) a été cultivé dans le monde entier. Dès l'Antiquité, il fut utilisé en cuisine pour assaisonner de nombreux plats. Outre ses vertus magiques (un bouquet composé d'une nombre impair de têtes d'ail éloigne les vampires), on lui a attribué quantité d'effets bénéfiques (antiseptique, bactéricide, hypotenseur, anti-diabétique...). Au Moyen Âge, pour se protéger durant les épidémies, les médecins portaient des masques à long nez dans lequel étaient placés des aromates et des caïeux d'ail. Sa réputation a perduré jusqu'à nos jours et, au cours de

ces dernières décennies, de nombreux travaux ont étudié son effet protecteur sur l'athérosclérose. Bien que certains résultats soient controversés, 44% des essais cliniques effectués depuis 1994 ont conclu à son rôle hypocholestérolémiant et antiagrégant plaquettaire [1]. Mais jusqu'à présent aucune étude biochimique n'avait permis de préciser quel(s) composant(s) de l'ail pouvait avoir une action médicinale, et par quel mécanisme. On sait que l'ail contient des enzymes, des vitamines et des composées organosulfurés, dont

1. Rahman K, Lowe GM. *J Nutr* 2006 ; 136 : 736S-40S.
2. Amagase H. *J Nutr* 2006 ; 136 : S716-25.
3. Benavides GA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17977-82.

l'allicine (diallyl thiosulfinate). L'allicine obtenue à partir d'ail cru écrasé se décompose très rapidement sous l'action de l'allinase en polysulfides :

diallyl mono, di ou trisulfide, et en ajoène, substance odorante de l'ail, découverte

récemment [2]. Il semble que des chercheurs de l'Alabama viennent enfin de mettre à jour un mécanisme biochimique pouvant expliquer comment l'absorption d'ail agissait sur le système vasculaire [3]. Dans un premier temps, ils ont analysé l'effet des composés de l'ail sur le globule rouge (GR). Dans un « respiromètre anaréobie », une suspension de GR, mis en contact avec une solution d'extrait d'ail (correspondant pour un adulte de poids normal à l'absorption de deux gousses) produit de l'acide sulfhydrique (H₂S). Celui-ci est mesuré en temps réel par un polarographe détectant le H₂S : après un pic rapide de production, une décroissance lente est observée. Cette production se produit

sous la dépendance du glutathion cytosolique et des protéines à groupes thiols de la membrane externe du GR (mais aussi de la membrane interne car le blocage de la membrane externe n'abolit pas complètement le processus). Dans un second temps, ils ont observé, sur un anneau aortique en condition physiologique *in vitro*, le rôle vasodilatateur de H₂S. Bien que le mécanisme de cette action reste encore à préciser, ces travaux expliquent un des effets bénéfiques de l'ail... ainsi que l'odeur - si peu appréciée de nos voisins d'outre-Manche - de l'haleine des « mangeurs d'ail ».

qui, comme le diable, sentent le soufre. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Vive l'ail !



Andrzej Krauze (© décembre 2007)



> Le langage, écrit et parlé, véhicule de la pensée, est spécifiquement humain.

Les mécanismes moléculaires qui le sous-tendent n'en sont que plus passionnants. Un gène codant pour un facteur de transcription, FOXP2 (pour *forkhead box*), est en cause dans plusieurs types de troubles du langage répertoriés dans OMIM : dyspraxie verbale par mutation hétérozygote de FOXP2 (MIM 602081) ; trouble de l'expression verbale avec dysgraphie par mutations non sens et faux sens dans deux grandes familles multi-générationnelles [1], et dans des cas de remaniements avec lésions dans le point de cassure en 7q31, site du locus FOXP2. Enfin, dans le syndrome de Silver-Russell (MIM 180860) avec disomie maternelle du chromosome 7, l'atteinte verbale semble liée à la diminution de l'expression de FOXP2. Deux études récentes d'un groupe de chercheurs d'Oxford (UK) et de Californie (États-Unis) ont réussi à préciser les fonctions de FOXP2 et à trouver des cibles – sous sélection positive chez

l'homme – qui interviennent dans la fonction du langage. À l'aide de l'analyse ChIP-chip (pour *chromatin immunoprecipitation followed by microarrays analysis*), ils ont d'abord recherché les cibles dans les cellules du ganglion basal et du cortex frontal, et vérifié *in vitro* la régulation fonctionnelle de ces cibles. Parmi celles-ci, nombreuses sont celles qui participent au développement du système nerveux. Certaines sont différemment exprimées dans le cerveau de l'homme et du chimpanzé [1]. Dans une seconde étude, toujours à l'aide de l'analyse ChIP-chip, ils ont établi une liste de gènes cibles (répertoriés en tableaux) dans des

1. MacDermot KD, et al. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 1074-80.
2. Spiteri E, et al. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 1144-57.
3. Vernes SC, et al. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 1232-50.



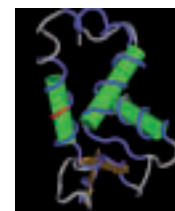
> On dit que, cherchant du poivre, Christophe Colomb découvrit les chili peppers au cours d'un de ses voyages. Ils connaîtront un vif succès et seront ensuite disséminés dans tout le bassin méditerranéen. Mais ces piments étaient déjà cultivés et consommés au Mexique depuis des milliers d'années. Dans la vallée de Tehuacan, la récolte de piments sauvages remonterait à ~8 000 ans et la culture de *Capsicum annuum* à ~6 000 ans. Les fouilles de grottes (*Guitla Naquist Cave* et *Silvia's Cave*) situées 150 km plus au sud,

dans la vallée d'Oaxaca ont permis de mieux connaître son utilisation culinaire dans le Mexique précolombien, à partir de 122 pédoncules de piments qui y ont été retrouvés [1]. Par l'examen au ¹⁴C, on a pu dater ces piments en référence aux périodes archéologiques du site de Monte Alban. La plupart se situaient dans la zone A la plus profonde, correspondant à la période IIIb-IV (an 620 ±130 et 740±40), ainsi que dans une zone plus superficielle à la période V (an 1270±80). Ils se trouvaient parmi les traces de fourneaux de terre et de lits de feuilles. N'ont été retrouvées que deux espèces de piment, *C. annuum* et *C. frutescens*, alors qu'il en existe aujourd'hui diverses variétés en consommation courante (*C. habanero*, *chipotle*, *amarillo*, *negro*, *cascabel*, *chiltepin*). *C. frutescens*, peu représenté dans l'agriculture moderne, avait été proposé comme un ancêtre sauvage de *C. chinense* (ou *habanero*), cultivé actuellement, mais l'attache solide du pédoncule, la taille des graines et des fruits ont montré que les deux espèces identifiées étaient déjà

1. Perry L, Flannery KV. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 11905-9.
2. L. Perry. *Econ Bot* 2002 ; 56 : 335-49.

en fait cultivées, car les pédoncules des formes sauvages sont beaucoup plus fragiles et les graines plus petites. L'examen de l'état

des concentrations de FOXP2 retentit en aval et que FOXP2 se lie de façon spécifique à des sites consensus des promoteurs. Chez la souris, *in vivo*, ils démontrent des différences quantitatives significatives de l'expression des cibles par des interactions Foxp2-chromatine dans les cerveaux embryonnaires de souris, les souris mutantes homozygotes (dépourvues de protéine Foxp2) fournissant un contrôle négatif aux



Structure prédite d'un motif forkhead box, existant dans le groupe des facteurs de transcription du groupe FOX (d'après [1]).

Les mots (et la fourchette) pour le dire...

souris sauvages. Dans l'ensemble, les cibles identifiées appartiennent à un sous-groupes de gènes (dans les catégories GO¹, qui interviennent dans la plasticité synaptique, le neurodéveloppement, la neurotransmission et la croissance des neurites. A partir de ces résultats, il devient possible d'explorer en clinique ces différents gènes chez des enfants qui présentent des troubles spécifiques du langage, et d'étendre les recherches aux oiseaux chanteurs. La génomique fonctionnelle, on le voit, a encore beaucoup à nous apprendre en neurobiologie. ♦

♦

¹ <http://www.geneontology.org/>

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

La culture des piments dans le Mexique précolombien

des pédoncules reflète deux sortes d'usage : on mangeait les piments frais ou en poudre après dessiccation. On a en outre pu identifier de nombreuses autres plantes, maïs, diverses espèces de haricots, courges, agaves, coton... Les vestiges recueillis se présentent comme déposés en surface lors d'un campement et laissés sur place au départ. Ils se retrouvent soit écrasés, soit entiers, semblables aux spécimens actuels. Toutes ces observations semblent montrer une occupation saisonnière par de petits groupes familiaux, venus de villages éloignés où ils pratiquaient l'agriculture. Ils campaient dans les grottes, en faisaient des lieux de stockage en creusant des puits, chassaient, cultivaient des produits variés, récoltaient des fruits et des plantes sauvages, et repartaient une fois la récolte faite. Ces populations, sans doute des Zapotèques (dont on a retrouvé des sculptures en céramique) avaient donc une culture botanique, agricole et culinaire diversifiée et déjà très épicée. Des études analogues avaient été faites au Pérou sur le manioc et la pomme de terre [2] et nous éclairent sur ces civilisations disparues. ♦

Dominique Labie
Institut Cochlin

labie@cochin.inserm.fr

Les termites, un modèle d'usine à biocarburants

> **Les termites se nourrissent de la cellulose du bois. Par quelles réactions biologiques ce matériel lignifié se transforme-t-il en produits de fermentation, nécessaires au métabolisme de l'hôte ?** On connaissait la redoutable efficacité des termites dans la dégradation du bois, le *turnover* du carbone et la production de catalyseurs biochimiques. Il existe deux groupes de termites : les termites inférieurs qui contiennent dans leur tube digestif des protozoaires à flagelles, absents chez les termites supérieurs : ces derniers sont pourvus de champignons et de bactéries, mais le rôle de ces dernières n'a été mis en évidence que récemment. Un travail américain pluricentrique (États-Unis et Costa Rica) vient d'étudier la nature des centaines de bactéries symbiotiques qui peuplent l'intestin des termites [1]. À partir de prélèvements effectués chez des termites supérieurs de l'espèce *Nasutitermes* du Costa-Rica (collectés près de Guápiles), les auteurs ont procédé à une étude métagénomique de la flore intestinale. A été recueilli le contenu (environ 1 µl) du proctodeum (partie postérieure de l'intestin qui comprend aussi le stomodeum et le mésenteron). Après extraction de l'ADN, ils ont cherché à caractériser les innombrables fragments de séquence obtenus (71x10⁶ pb). Ils ont trouvé une multitude de gènes codant des glycosylhydrolases inconnues, dégradant *in vitro* cellulose, hémicellulose et xylanes. Majoritairement, on a pu rattacher les

> **Les mécanismes immunitaires permettant la tolérance fœto-maternelle existant au cours de la grossesse n'ont pas encore été entièrement compris.** Des études récentes ont montré des interactions entre les cellules trophoblastiques et le système immunitaire maternel pour promouvoir une homéostasie des cellules immunes. Les cellules T *helper* de type 1 et les cellules T CD4 + CD25 jouent un rôle essentiel. En outre, un équilibre entre de nombreux signaux inhibiteurs et activateurs est nécessaire. Ces mécanismes étant identiques chez la souris gestante, l'étude des éléments intervenant sous l'effet de stress induits (agression au bruit ; présence d'un chat) permettent de suivre l'évolution de la gestation et d'analyser les mécanismes aboutissant aux pertes fœtales. Ainsi, on a pu observer une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une diminution de la progestérone, une migration accrue des cellules inflammatoires sans compter le rôle crucial joué par les cellules dendritiques dans les modèles de souris gestantes exposées au stress sonore. Un nouveau rôle vient d'être attribué à la galectine 1 (Gal-1), lectine spécifique des β-galactosides. On sait qu'elle contrôle les cellules immunitaires en agissant sur la prolifération et la survie des cellules T effectrices, l'activation des cellules T antagonistes qui favorisent le *turn-over* des leucocytes et qui bloquent la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. La Gal-1 est abondante dans le tractus génital et son expression est fortement augmentée dans les tissus déciduaux (les cellules *natural killer*) et l'endomètre chez la femme. Un groupe de chercheurs européens a donc entrepris d'étudier le rôle de la Gal-1 dans la tolérance fœto-maternelle sur des souris gestantes soumises au stress sonore (qui provoquent des pertes fœtales), comparées à des souris gestantes témoins non exposées au stress [1]. Les souris déficientes en Gal-1 (*Lgals1*^{-/-}) ont des pertes fœtales plus fréquentes que les souris *Lgals1*^{+/+} en cas de gestation allogénique,

La galectine-1, facteur clé de la tolérance fœto-maternelle

gènes à deux familles de bactéries : des

1. Warnecke F, et al. *Nature* 2007 ; 450 : 560-5.
2. Leadbetter JR, et al. *Science* 1999 ; 283 : 686-9.
3. Brune A. *Nature* 2007 ; 450 : 487-8.

spirochètes et des fibrobactéries. La culture de ces dernières a montré une parenté avec les bactéries du tube digestif des ruminants. Quant aux spirochètes, ce sont eux qui ont la capacité de réaliser l'acétogénèse réductrice (H₂+CO₂ → acétate). Elle avait été observée chez les termites, mais sans qu'on sache par quel mécanisme [2]. Pour mener à bien cette réaction, il semble que presque tous les gènes nécessaires soient présents dans la flore du *Nasutitermes*, quoique l'enzyme produisant le formate, générateur de H₂ soit absente. Par ailleurs, de multiples autres gènes sont présents dans cette flore intestinale. Le puzzle est encore incomplet. Ce microvolume d'environ 1 µl, en transformant les polymères stables de la cellulose du bois en biocarburants, représente donc un étonnant exploit de conversion de biomasse en énergie [3]. On rêve déjà d'un passage à des procédés industriels... ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

alors que la survie fœtale n'est pas affectée en cas de gestation syngénique. Le traitement par Gal-1 recombinante empêche les pertes fœtales et restaure la tolérance par de multiples mécanismes : induction de cellules dendritiques tolérogènes, qui favorise *in vivo* l'expansion de cellules T sécrétant l'interleukine-10. L'effet protecteur est abrogé chez les souris déplétées en cellules T régulatrices ou déficientes en IL-10. Les auteurs ont pu montrer qu'il existait une interaction entre Gal-1 et progestérone au cours de la gestation et leurs effets synergiques *in vivo* ont été corroborés par des études *in vitro* : dans des suspensions cellulaires utérines isolées de souris femelles *Lgals1*^{+/+} et *Lgals1*^{-/-}, la stimulation par différentes doses de progestérone entraîne une augmentation des cytokines TH1/TH2 chez les souris *Lgals1*^{-/-}. Le même effet est obtenu par addition de Gal-1 sur des cellules de souris non gestantes et dont le gène de la progestérone a été délété (*Prg*^{-/-}). Dans la cascade de messagers impliqués dans la maintenance de la gestation et de la survie fœtale, la Gal-1 occupe un rôle important situé très en amont. Ce travail laisse espérer une application thérapeutique humaine capable de restaurer l'homéostasie des cellules immunes dans certaines grossesses à risques. ♦

1. Blois SM, et al. *Nat Med* 2007
18 novembre online.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



De droite à gauche : Le Professeur Olivier Lortholary, le Docteur Odile Launay, lauréats du 2^e Prix du meilleur Dossier (revue *Médecine/Sciences*) et le Docteur Hervé Chneiweiss (Rédacteur en chef de *Médecine/Sciences*)

Le SNPM (Syndicat National de la Presse Médicale et des Professions de Santé) a décerné au Professeur Olivier Lortholary et au Docteur Odile Launay, le 24 octobre dernier à la Tour Eiffel (salle Gustave Eiffel), le 2^e Prix du meilleur « Dossier » pour leur dossier thématique « *Vaccination préventive et approches innovantes* » paru dans le



Dossier

Vaccination préventive et approches innovantes

Auteurs

Olivier Lortholary et Odile Launay

Revue

médecine/sciences
N°4 - volume 23 - Avril 2007

Directrice de la publication

Martine Krief-Fajnzylberg

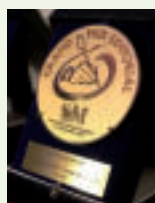
Rédacteur en chef

Hervé Chneiweiss

Éditeur

Éditions EDK

Vaccination préventive et approches innovantes



Le Dr Gérard Kouchner, Président du SNPM, et le Dr François Mignon, Président du Jury

« *Vaccination préventive et approches innovantes* » paru dans le numéro d'avril 2007 de *Médecine/Sciences*. Pour cette 8^e édition du Grand Prix Éditorial, quatorze Prix ont été décernés. *Médecine/Sciences* a également été présélectionné dans la catégorie « Prix du meilleur éditorial » pour l'article du Professeur Michel Aubier « L'homme est-il malade de son environnement », paru dans le numéro de juin-juillet 2007 de *Médecine/Sciences*. Le jury était composé de médecins, de professionnels de la santé et de journalistes. Le Grand Prix Éditorial a été décerné au Professeur André Grimaldi pour son article : « La T2A au service de l'éthique médicale ? » paru dans *La Lettre de L'Infectiologie*.



**LA MALADIE JE LA REGARDE
DROIT DANS LES YEUX ET JE NE
BAISSERAI PAS LE REGARD**

**LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX
ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE
LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI
PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES
YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE
DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA
REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA
REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT
DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE
BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD
LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE
DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE
BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD
LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE
DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE
BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD
LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE
DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE
BAISSERAI PAS LE REGARD LA MALADIE JE LA REGARDE DROIT DANS LES YEUX ET JE NE BAISSERAI PAS LE REGARD**

Téléthon

7 ET 8 DECEMBRE 2007

**LE GRAND VIRAGE DES TRAITEMENTS,
C'EST MAINTENANT**

3637 0,15 €/min **telethon.fr**
LA LIGNE DU DON LE DON EN LIGNE



Photo: Chris Michard