



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|--|---|
| <p>147 • La condensine II, facteur de compactage et de désassemblage des chromosomes</p> <p>148 • La chute de Prométhée...</p> <p>148 • La transition endothélio-mésenchymateuse existe aussi</p> <p>149 • Comment <i>Listeria monocytogenes</i> évite d'être détruit par les macrophages</p> <p>149 • Le bonheur selon Framingham</p> | <p>150 • L'enfant souffre-t-il de la faim de sa mère ?</p> <p>150 • La morphogenèse est un problème de mécanique</p> <p>151 • La jeunesse éternelle... au bout du chromosome ?</p> <p>151 • Œstrogènes et mucoviscidose</p> <p>152 • Dicer et Drosha, deux acteurs nouveaux dans le pronostic du cancer de l'ovaire</p> <p>152 • Protéolyse alvéolaire pulmonaire : formes génétiques</p> |
|--|---|

La condensine II, facteur de compactage et de désassemblage des chromosomes

► **La division cellulaire, qu'il s'agisse de mitose ou de méiose, nécessite plusieurs étapes pour passer de l'état diffus des chromosomes durant l'interphase à l'état condensé des unités mobiles qui vont ségréger de façon équitable dans les cellules filles. La condensation et l'individualisation des chromosomes se produisant simultanément, on pouvait supposer qu'elles étaient le résultat d'une même activité catalytique. Effectivement les complexes condensines I et II, avec la coopération d'autres facteurs comme les enzymes modificateurs de chromatine et la topo-isomérase II, promeuvent ces transformations chromosomiques indispensables au déroulement normal de la division cellulaire. Deux études récentes faites par un groupe de Tucson (États-Unis) viennent d'explicitier plus précisément le rôle de la condensine II chez la drosophile. Chez ce diptère, les cellules nourricières ovariennes et celles des glandes salivaires de la larve contiennent des chromosomes polytènes. Dans les cellules nourricières, le désassemblage des chromosomes polytènes se fait sous l'action d'une sous-unité de la condensine II. Les études de mutants montrent que Cap-H2, Cap-D3 et SMC4 (*structural maintenance of chromosome*) sont nécessaires à l'accomplissement de ce désassemblage [1]. Dans les cellules des glandes salivaires, les chromosomes polytènes se maintiennent. L'assemblage parfait des quelques 2 000 fibres chromosomiques peut s'observer en fluorescence sous forme d'une masse colorée compacte qui s'éparpille sous l'action de la condensine II. Celle-ci intervient aussi dans la régulation négative de la transvection¹, processus influençant la transcription de certains allèles sous l'action d'associations physiques. La seconde étude [2] porte sur l'action de la condensine dans la méiose des drosophiles mâles. D'une façon générale, il est admis que l'appariement des homologues et les échanges interchromosomiques sont indispensables à leur séparation et à leur répartition**



équitable dans les gamètes au cours de la méiose. Mais, chez les drosophiles mâles, cette dernière s'effectue de façon particulière : au début de la pro-

phase, les autosomes homologues ne forment pas de complexe synaptonémal² ni de recombinaison. Chaque bivalent est séquestré dans un territoire qui se forme sous l'action de deux sous-unités de la condensine II : Cap-H2 et Cap-D3. Les quatre chromatides sont strictement alignées l'une contre l'autre, puis, à la fin de la prophase I, elles se séparent, mais sans qu'aucun échange ne se soit produit et en restant dans le territoire qui leur est assigné. En cas de mutations dans ces deux sous-unités, Cap-H2 et Cap-D3, on observe une absence de regroupement, les chromosomes étant dispersés dans le noyau. À l'anaphase I, des ponts se sont formés entre chromosomes homologues mais aussi hétérologues, ce qui a pour conséquence la production de gamètes aneuploïdes et une perte de la fertilité. Il reste encore à préciser les phénomènes biochimiques qui interviennent dans ces processus. La condensine, protéine très conservée dans les espèces animales, a un rôle plus complexe qu'on ne l'avait cru jusqu'à présent. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ La transvection est le résultat d'une interaction entre un allèle sur un chromosome et l'allèle sur l'autre chromosome de la même paire.

² Complexe protéique assurant l'union des chromosomes homologues qui progresse comme une « fermeture éclair » avec, à certains endroits, des nodules de recombinaison où s'effectuent les échanges (*crossing over*) nécessaires au bon déroulement ultérieur de la méiose.

1. Hartl TA, et al. *Science* 2008 ; 322 : 1384-7.
2. Hartl TA, et al. *PLoS Genet* 2008 ; 4 : e1000228.

> **Les scientifiques du monde entier intéressés** par la régénération du foie illustrent presque toujours leurs publications par l'une des nombreuses représentations du

mythe de Prométhée qui ont émaillé les siècles de l'Antiquité à nos jours. Ce n'est pourtant que vers 1830 que Cruveilhier et Andral soulignent pour la première fois la capacité du foie à réparer spontanément certains dommages qu'on lui inflige, et vers la fin du XIX^e siècle que Tillmann, Gluck, Ponfick ou von Meister apportent des résultats probants sur la régénération hépatique.

Comment les grecs avaient-ils donc pu découvrir le pouvoir exceptionnel de cet organe ? Une équipe australienne s'est mise en quête de preuves attestant qu'ils savaient [1]. À sa grande déception, elle n'a pas réussi à en trouver la moindre. Mais revenons un peu en arrière... Le mythe de Prométhée est conté dans une œuvre du poète grec Hésiode, *la Théogonie*, datant du VIII^e siècle avant notre ère. On retrouve également une histoire semblable dans une légende mésopotamienne, suggérant que ce mythe a traversé les siècles par transmission orale. Les premières « études anatomiques » ont débuté avec l'observation divinatoire *post-mortem* du foie, les augures voyant dans la surface de cet organe un texte divin où était inscrite la volonté des Dieux. Il est peu probable néanmoins que la simple inspection macroscopique du foie leur ait permis d'y décrypter sa capacité régénératrice. La dissection n'avait pas cours à l'époque et les connaissances anatomiques des mammifères étaient essentiellement le fait des autels sacrificiels ou de l'art culinaire... Quant aux cadavres humains, la vénération des morts interdisait aux Grecs leur autopsie, contrairement aux Égyptiens dont la science de la momification force encore de nos jours l'admiration. On doit la première description détaillée du foie humain à Hérophilus, cinq siècles après le poème d'Hésiode ! Même si, en dépit de connaissances anatomiques restreintes, certaines interventions

La chute de Prométhée...

1. Power C, Rasko J. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 421-6.



Prométhée et Atlas
(© Musée du Vatican)

chirurgicales avaient été pratiquées, décrites par Hippocrate ou Erasistrate, celles-ci ne pouvaient livrer le secret de la restauration de la masse hépatique

initiale après résection. Comment, alors, interpréter ce mythe ? L'immortalité est l'apanage des Dieux. Or, avant de l'avoir imaginée dans le cœur, c'est dans le foie que les Grecs avaient placé la source de vie. Zeus aurait-il voulu, par ce sacrifice, punir Prométhée par là où il avait pêché, puisqu'il avait offert

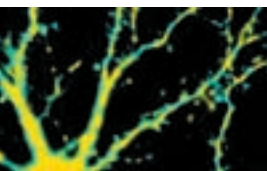
aux hommes non seulement le feu mais aussi l'art de la divination résidant dans le foie ? À moins que cette punition n'offre à l'aigle la part de choix – puisque le foie jouait un rôle d'intermédiaire entre l'Homme et les Dieux dans l'art sacrificiel des Grecs – que Prométhée avait voulu réserver aux hommes ? Ainsi, à l'instar de l'hydre de Lerne dont les têtes tranchées pouvaient repousser sans que les Grecs n'aient eu connaissance des cellules souches, le foie

de Prométhée pouvait-il être dévoré quotidiennement sans que les Grecs n'aient eu besoin de la notion de la régénération hépatique. La fin de la légende veut que Zeus fût moins rancunier avec les hommes puisqu'il les dota de ce que Prométhée avait omis de leur donner et dont l'absence semblait les mener à l'auto-destruction : la science politique. En prenant soin de la distribuer entre tous, il offrait ainsi au monde l'opportunité de la démocratie... ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



> **Les fibroblastes jouent un rôle essentiel** dans le développement de la fibrose d'organes et, plus particulièrement, de la fibrose rénale par la synthèse des composants de la matrice extracellulaire. À côté de l'activation de fibroblastes résidents, un élément clé est la transformation en fibro-

blastés de cellules épithéliales tubulaires ou glomérulaires, appelée « transition épithélio-mésenchymateuse ». Des fibroblastes activés peuvent également provenir de la moelle osseuse. La transition épithélio-mésenchymateuse est aussi observée au cours de l'organogenèse et de la cancérogenèse. Comme, en outre, la transition endothélio-mésenchymateuse a été décrite au cours de ces deux processus, Zeisberg *et al.* [1] se sont demandé si elle n'était pas présente au cours de la fibrose rénale. Ils ont dans ce but étudié 3 modèles expérimentaux chez la souris : la ligature unilatérale de l'uretère, la néphropathie diabétique induite par la streptozotocine et l'invalidation de la chaîne $\alpha 3$ du collagène IV (un modèle du syndrome d'Alport chez l'homme). La transition endothélio-mésenchymateuse fut prouvée en immunohistologie par la colocalisation dans les fibroblastes de marqueurs de ces cellules, comme l' α -actine du muscle lisse (α -SMA) et la protéine-1 spécifique des fibroblastes (FSP1), et de marqueurs endothéliaux, comme CD 31 ; et par l'utilisation de souris *Tie2-Cre ; R26R-stop-EYFP* chez lesquelles l'origine endothéliale des cellules est indiquée de façon irréversible par la présence de la protéine YFP (*yellow fluorescence protein*). Dans le groupe ayant subi une ligature de l'uretère, on constata, une semaine

La transition endothélio-mésenchymateuse existe aussi

1. Zeisberg EM, *et al. J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2282-7.

après l'intervention, en même temps qu'une fibrose rénale débutante, la coexpression de CD31 dans 36 % des cellules positives pour FSP1 et 25 % de celles positives pour α -SMA. De même, chez les souris *Tie2-Cre ; R26R-stop-EYFP*, YFP coexistait fréquemment avec FSP1 et α -SMA. Chez les souris diabétiques, des lésions de fibrose tubulo-interstitielle coexistaient avec la présence d'un marquage endothélial dans 50 % des cellules α -SMA⁺ et dans 40 % des cellules FSP1⁺. Chez les souris invalidées pour *COL4A3*, on constatait des lésions de fibrose avancée et une coexpression de CD31 et des marqueurs FSP1 et α -SMA. Au total, ces expériences prouvent que la transition endothélio-mésenchymateuse contribue à l'accumulation de fibroblastes et de myofibroblastes activés à l'égal de la transition épithélio-mésenchymateuse. Il reste à connaître quels en sont les facteurs responsables et comment les inhiber. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Comment *Listeria monocytogenes* évite d'être détruit par les macrophages

> Les listérioses sont des maladies peu fréquentes, potentiellement graves, dues à l'ingestion d'aliments

contaminés. *L. monocytogenes* est une bactérie Gram⁺, phagocytée par les macrophages, mais douée d'un mécanisme d'évasion précis pour se soustraire à la destruction. Elle est initialement localisée dans le compartiment des phagosomes dont l'acidification entraîne la fusion avec le lysosome et, dans ce phagolysosome, la destruction enzymatique de l'envahisseur. C'est là qu'intervient un processus d'évasion : un facteur de virulence, la listériolysine O (LLO), polymérisée par des ponts S-S, forme des pores dans la membrane et permet l'évasion de la bactérie vers le cytosol, puis une propagation intercellulaire [1]. Des immunologistes de la *Yale University* (New Haven, États-Unis) ont complété ce modèle en identifiant les facteurs responsables de ce mécanisme d'évasion [2]. *In vitro*, l'activation de LLO nécessite sa réduction, et les auteurs montrent que la réduction est le fait d'une enzyme, γ -interferon-inducible thiol reductase (GILT), exprimée de façon constitutive dans les lysosomes des macrophages, et qui s'accumule dans le phagosome. Son action thiol réductase est due à un motif de deux cystéines CXXC dans le site actif, qui catalyse la réduction du résidu Cys de LLO. Un autre facteur modulateur est le caractère redox (oxydo-réduction) de l'environnement, dû à la présence dans le phagosome de NADPH oxydase et NO synthase. Les auteurs ont vérifié ces mécanismes *in vivo* dans un modèle murin. Les souris défi-

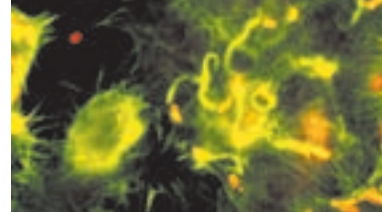
cientes en GILT sont partiellement résistantes à l'infection par *L. monocytogenes*, et l'expression d'une enzyme GILT normale -

mais pas d'une forme GILT mutée, dépourvue de sa fonction thiol réductase - dans les cellules déficientes restaure le mécanisme d'évasion. En conclusion, l'évasion de *L. monocytogenes* ne se fait que si LLO est réduite par GILT. Le mode de réaction GILT-LLO, mécanisme thiol réductase classique des thiorédoxines, a été vérifié par l'introduction de mutants sur une seule cystéine (C71S) qui interrompt la réaction et provoque l'accumulation du complexe enzyme-substrat. Si l'action de GILT et le rôle de l'état redox sont prouvés, il reste à préciser où se fait cette réaction dans la cellule. Il sera aussi important de savoir si un mécanisme analogue intervient dans l'infection par d'autres pathogènes, *Shigella flexneri*, *Rickettsia rickettsii* [3]. Peut-être pourrait-on ainsi cibler un abord thérapeutique. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



1. Schnupf P, Portnoy DA. *Microbiol Infect* 2007 ; 9 : 1176-87.
2. Singh R, et al. *Nature* 2008 ; 455 : 1244-8.
3. Lam GY, Brumell JH. *Nature* 2008 ; 455 : 1186-7.



> Framingham est une charmante petite bourgade du Massachussets (États-Unis) d'environ 70 000 âmes, presque aussi connue dans le monde que Portmeirion au Pays de Galles¹ (Royaume-Uni). Car elle a donné son nom à la célèbre *Framingham heart study*, l'une des premières enquêtes à la

recherche des facteurs prédictifs des maladies cardiovasculaires. Depuis 1948, les gens de Framingham font l'objet d'une étroite surveillance : en 1948, ils ont été enrôlés dans une cohorte (5 209 personnes) dont l'analyse a connu un tel succès qu'elle a été reconduite en 1971 sur une deuxième cohorte (5 124 sujets), puis en 2002 sur 4 095 descendants de troisième génération. À intervalles réguliers, les participants se rendent à des consultations et toutes les données concernant leur mode de vie, leur état de santé, les causes et la date de leur mort sont recueillies et analysées dans des programmes informatiques. Il va sans dire que les explorations sont allées bien au-delà des habitudes alimentaires et des activités sportives des gens de Framingham et que rien n'a échappé aux chercheurs. C'est ainsi qu'une étude sur le « bonheur » vient de paraître dans le *British Medical Journal* [1]. Cette analyse longitudinale effectuée pendant 20 ans sur les 5 124 personnes de la deuxième cohorte nous démontre péremptoirement que le bonheur est contagieux et qu'il dépend de la proximité physique des « amis » heureux qui vous entourent. Pour chaque personne étudiée, appelée *ego*, le réseau de connaissances (appelées *alter*) est établi et analysé : y sont notés les très bons amis, les amis, les connaissances... Il apparaît clairement que les *ego* heureux se trouvent au centre de réseaux sociaux d'*alter* heureux et comptent de nombreux amis qui, eux aussi, sont heureux. Les conjoints heureux influencent

le bonheur des *ego*, mais moins que les amis heureux du même sexe. Et la proximité physique est très importante puisque la probabi-

Le bonheur selon Framingham

lité qu'une personne soit heureuse augmente de 42 % si l'*alter* heureux vit à moins de 800 mètres, alors qu'elle n'augmente que de 25 % si l'*alter* vit aux alentours de 1,5 kilomètre. Autant dire qu'il y a intérêt à choisir avec soin son voisin de palier plutôt que de s'adonner à Facebook ou MySpace ! Quant aux collègues de travail, ils n'ont guère d'influence sur le bonheur des *ego*. La mesure de cette sensation ineffable est vérifiée par le CES-D (*center for epidemiological studies depression scale*), une des mesures les plus communément employées. Les conclusions sont si convaincantes que l'éditorialiste du *Br Med J* considère cette étude comme déterminante en santé publique [2]. Que faut-il en penser ? Doit-on tenir compte du fait que l'Institut national du cœur, des poumons et du sang (NHLBI) de Bethesda avait choisi la ville de Framingham pour sa parfaite représentativité de la population américaine ? Ou de l'influence qu'a pu avoir l'étroite sollicitude exercée sur les *alter* et les *ego* trois générations durant ? Doit-on faire une différence entre *happiness* et bonheur ? Il ne semble pas car la préoccupation est aujourd'hui mondiale. En 2007, l'OCDE (organisation de coopération et de développement économiques) a réuni à Rome de nombreux experts autour du thème « peut-on mesurer le bonheur ? ». Il en est ressorti des indices, celui du bonheur intérieur brut ou celui du bien-être durable [3-6]. Car tout se quantifie à présent et donne lieu à de nombreux ouvrages socio-économiques dont nous vous recommandons la lecture... pour votre plus grand bonheur. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Village où fut tournée la célèbre série télévisée britannique « the Prisoner ».

1. Fowler JH, Christakis NA. *Br Med J* 2008 ; 337 : a2338.
2. Steptoe A. *Br Med J* 2008 337 : a2781.
3. Lipovestky G. *Le bonheur paradoxal. Essai sur la société d'hyperconsommation*. Paris : Gallimard, 2006 : 348 p.
4. Davoine L. *L'économie du bonheur peut-elle renouveler l'économie du bien-être ?* Noisy-le-Grand : Centre d'Études de l'Emploi, 2007 ; n° 80 : 30 p.
5. Layard R. *Le prix du bonheur*. Paris : Armand Colin, 2007 : 316 p.
6. Ben-Shahar T. *Happier : learn the secrets to daily joy and lasting fulfillment*. New York : McGraw-Hill, 2007 : 192 p.



> Il est connu que, surimposée aux données de l'ADN, il existe une information, épigénétique, qui comporte entre autres des méthylations de l'ADN, transmissibles au cours de la mitose, et susceptible de contrôler la transcription [1]. Ce mode de transmission apporte la

réponse à une question soulevée par des études épidémiologiques : les souffrances de la mère créeraient un environnement hostile pour le développement de l'enfant. Bien que l'on n'ait pas jusqu'ici disposé de données précises sur le mécanisme, on a évoqué une dérégulation épigénétique. Un travail hollandais et américain montre pour la première fois les conséquences épigénétiques chez l'enfant d'une famine vécue par la mère [2]. L'hiver 1945-1946 a été appelé en Hollande l'Hiver de la Faim, en raison de l'embargo sur la nourriture. Les registres d'état civil ayant toujours été tenus, il est possible d'identifier les individus exposés au cours de la période prénatale à cette famine, et de préciser à quelle période de la gestation cette exposition est intervenue. Le marqueur biologique retenu pour l'étude a été un site de régulation épigénétique connu au niveau du gène *IGF2* (*insulin-like growth factor 2*) dont on connaît le rôle dans la croissance ; l'empreinte parentale comporte chez la mère la méthylation transmissible de l'ADN, l'hypométhylation entraînant une expression biallélique du gène [3]. Cette méthylation, sensible aux conditions environnementales du développement, est stable pendant la vie adulte. L'étude a été menée sur la cohorte d'individus soumis au fameux hiver et a recherché des différences de méthylation de la région *IGF2*, précisant la période de la conception ou du développement plus tardif. Les auteurs ont constaté que l'exposition à la famine dans la période de conception entraînait une hypométhy-

L'enfant souffre-t-il de la faim de sa mère ?

1. Jaenisch R, Bird A. *Nat Genet* 2003 ; 33 (suppl) : 245-54.
2. Heijmans BT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 17046-9.
3. Smith FM, et al. *Cytogenet Genome Res* 2006 ; 113 : 279-91.

lation retrouvée 60 ans plus tard, comparable à ce que l'on observe chez des rates femelles soumises à un régime hypocalorique ; on l'attribue à un déficit en donneurs de groupements méthyl, dont la méthionine et peut-être aussi à des facteurs de stress. Cette hypométhylation n'est pas retrouvée quand l'exposition à la famine est survenue plus tard au cours de la gestation, ni chez d'autres membres de la fratrie qui n'ont pas subi la même influence. Beaucoup reste encore à explorer : peut-on identifier d'autres marqueurs de ce type ? Quel mécanisme exact est à l'œuvre ? D'autres influences, suralimentation, reproduction assistée, pourraient-elles avoir des conséquences analogues ? Il y a là, au lieu d'observations empiriques telles qu'un faible poids de naissance, la première preuve objective qu'une condition défavorable du développement précoce peut influencer la santé de l'adulte. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

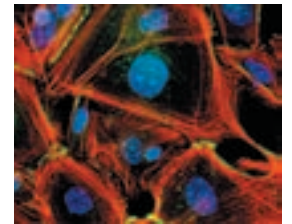
La morphogenèse est un problème de mécanique

1. Montell DJ. *Science* 2008 ; 322 : 1502-5.
2. Thompson DAW. *On growth and form*. Cambridge : Cambridge University Press, 1942 : 1116.

au cours de l'embryogenèse ou de la dissémination des métastases est la transition épithélio-mésenchymateuse. La conversion d'une cellule épithéliale en une cellule mésenchymateuse lui fait perdre sa polarité et ses propriétés d'adhérence aux autres cellules, la rendant ainsi mobile. Le mécanisme de cette transformation passe par la sous-expression de la ϵ -cadhérine (protéine d'adhérence intercellulaire) et la surexpression des intégrines qui favorisent la migration dans la matrice extracellulaire. Denise J. Montell [1] a tenté d'expliquer comment les cellules se mobilisaient en bloc en restant adhérentes entre elles. Elle conclut que le mécanisme impliqué consiste en de multiples combinaisons entre 4 propriétés différentes : l'adhérence intercellulaire, l'adhérence à la matrice, la contractilité contrôlée par la myosine et ses régulateurs (comme la kinase Rho), et les extensions cellulaires induites par la polymérisation de l'actine. Ainsi un petit nombre de paramètres peut-il générer la complexité par la multitude des combinaisons possibles, d'autant que chacun de ces 4 paramètres peut varier qualitativement, quantitativement et dans l'espace. L'aboutissement en est la diversité de situation et de morphologie des organes. L'auteur appuie sa théorie sur de multiples exemples pris essentiellement chez la drosophile. Chez cet insecte, la trachée acquiert sa forme grâce aux extensions des cellules de l'extrémité du tube formée par l'invagination des cellules épithéliales alors que les autres cellules gardent leur forme, adhèrent les unes aux autres et restent polarisées. De même, au stade initial du développement de l'embryon, existe un réseau régulier de cellules exprimant la myosine, l'actine et la ϵ -cadhérine de

> Le schéma habituellement admis pour expliquer la motilité cellulaire individuelle

façon symétrique. Puis, la myosine se concentre dans les régions antérieures et postérieures et disparaît des régions dorsales et ventrales. Il en résulte une asymétrie des forces contractiles entraînant l'élongation et le raccourcissement du feuillet cellulaire par un effet purement mécanique. Dans l'ovaire, on observe initialement un réseau uniforme de cellules cuboïdes. Les cellules périphériques voient augmenter l'expression de la ϵ -cadhérine et, en conséquence, leur adhérence entre elles. Des extensions cellulaires apparaissent qui se rétractent sous l'effet de la myosine. Au contraire, les cellules squameuses adhèrent moins entre elles, ce qui permet leur changement de forme, mais adhèrent mieux à la matrice. Les cellules folliculaires allongées ne présentent pas d'extensions, adhèrent à la matrice plus que les cellules périphériques, mais moins que les cellules squameuses et adhèrent entre elles plus que les cellules squameuses, mais moins que les cellules périphériques, le tout étant expliqué par l'expression variable de la ϵ -cadhérine et de la myosine. Ainsi, en considérant les effets de molécules spécifiques et de leurs voies de signalisation sur l'intensité et la direction de forces mécaniques à l'intérieur et entre les cellules, il est possible d'expliquer comment les cellules se groupent et se mobilisent pour former les différents organes. Comme l'avait pressenti d'Arcy Thompson [2] en 1917, la morphogenèse est un problème de mécanique. ♦



Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



La jeunesse éternelle... au bout du chromosome ?

1. Tomás-Loba A, et al. *Cell* 2008 ; 135 : 609-22.
2. Flores I, et al. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 654-67.

les pertes dues à la réplication incomplète de l'ADN et à l'activité nucléasique. Et l'activité de l'enzyme télomérase, capable de prolonger les télomères et exprimée dans la plupart des compartiments de cellules souches, est insuffisante pour pallier la perte des capacités de renouvellement des tissus avec le temps. Rien de plus évident que de penser que le simple allongement de nos chromosomes *via* la télomérase aurait un effet identique sur la durée de vie de notre organisme. Mais c'est sans compter avec le revers de la médaille, le potentiel tumorigénique de cette enzyme, qui jusqu'alors empêchait d'isoler son effet bénéfique *in vivo*. L'équipe de A. Tomás-Loba apporte une réponse ingénieuse [1] : elle a surexprimé la transcriptase inverse de la télomérase (*Tert*) spécifiquement dans les tissus épithéliaux de souris rendues résistantes au développement de cancers par l'insertion de différentes combinaisons d'une copie supplémentaire de trois gènes suppresseurs de tumeurs, *Sp53*, *Sp16* et *Sarf*. Effectivement, chez ces souris transgéniques à la fois pour ces gènes suppresseurs de tumeur et pour la télomérase, on observe très tôt une meilleure conservation des barrières épithéliales : alors que celles-ci s'amincissent et se fragilisent avec l'âge chez les souris sauvages et chez les souris *Sp53/Sp16* et *Sarf*, l'expression supplémentaire de *Tert* permet de conserver intacte l'épaisseur de l'épiderme et de la couche sous-cutanée d'adipocytes ainsi que celle de l'épithélium digestif. Cela entraîne une baisse significative chez ces animaux des pathologies dégénératives et inflamma-

> **Le vieillissement d'un organisme** s'accompagne du raccourcissement progressif des télomères, les extrémités non codantes des chromosomes dont le rôle est de compenser

toires associées au vieillissement. Autre critère, la longévité des souris transgéniques pour *Tert* et *Sp53/Sp16/Sarf* est très supérieure à celle des souris sauvages ou *Sp53/Sp16/Sarf*, puisque 40% survivent à 3 ans ; l'âge moyen du quartile supérieur est également augmenté de près de 50%. L'analyse de la longueur des télomères par «*telomapping*» [2] révèle la persistance de télomères plus longs dans les tissus des souris âgées ; de plus, l'activité de la télomérase protège les cellules épithéliales des dommages à l'ADN, notamment les cassures double-brin, en particulier au sein des compartiments de cellules souches et de précurseurs prolifératifs, maintenant ainsi les capacités régénératives de l'organisme. La présence du composant *Terc*, une amorce d'ARN servant de matrice à l'enzyme, semble indispensable à l'activité observée. Néanmoins, l'expression de *Tert* pourrait être bénéfique indépendamment de son activité catalytique, et le rôle propre des copies supplémentaires de *p53*, *Arf* et *p16* sur la longueur des télomères et de la vie des souris reste nébuleux. En attendant... à vos télomères ! ♦

Sophia Häfner

Médecine/Sciences

et École Normale Supérieure

Sophia.Hafner@inserm.fr

Remerciements à M. Arturo Londono-Vallejo pour ses conseils sur l'interprétation de cet article.

> L'élimination physique des pathogènes de la muqueuse respiratoire est

un élément essentiel des mécanismes innés de défense. Cette élimination est assurée par l'homéostasie du liquide de surface (ASL), pour laquelle le transport d'eau et d'ions est fait par les canaux transépithéliaux AMPc- et Ca^{2+} -dépendants (CFTR et CACC, *Ca^{2+}*-activated Cl^- channel) [1]. Des noyaux puriques, adénosine et ATP sont des ligands physiologiques des récepteurs purinergiques, intermédiaires essentiels de cette régulation [2]. La mucoviscidose (CF, *cystic fibrosis*) est due à une mutation du gène *CFTR* et au déficit du canal CFTR contrôlé par l'AMPc ; le résultat en est une déplétion en H_2O et Cl^- , une stase du mucus, créant un foyer d'appel pour les infections, en particulier par le *Pseudomonas aeruginosa*, le seul canal CACC n'étant pas suffisant pour assurer une sécrétion Cl^- [3]. La notion d'un phénotype féminin comme facteur de risque de maladies pulmonaires chroniques est ancienne. Bien que l'incidence de CF ne soit pas liée au sexe, on constate un déclin plus rapide de la fonction respiratoire et des surinfections plus précoces chez les patientes. Faisant suite à leurs travaux précédemment cités, une équipe de l'université de Caroline du Nord (Chapel Hill, États-Unis) formule l'hypothèse que ce handicap lié au sexe justifie l'étude du rôle possible des œstrogènes [4]. On sait que, pendant la période folliculaire prémenstruelle, il y a élévation du taux circulant de 17β -œstradiol (E_2) à environ $3nM$, et de l'expression du récepteur ER (*estrogen receptor*), taux qui retombe ensuite à $0,1nM$, alors que, chez les hommes, le taux de E_2 reste $<0,1nM$ et ne fluctue pas. L'un des effets de E_2 est de stimuler la voie de signalisation du Ca^{2+} et de l'inositol triphosphate (IP_3). L'élévation temporaire du taux E_2 peut-elle entraver la capacité, chez les femmes CF, à contrôler un second messager et à sécréter Cl^- ? Les auteurs ont, pour le démontrer, vérifié les différences de potentiel nasal



1. Knowles MR, Boucher RC. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 571-7.
2. Rollins BM, et al. *Ann J Respir Cell Mol Biol* 2008 ; 39 : 190-7.
3. Tarran R, et al. *Ann Rev Physiol* 2006 ; 68 : 542-61.
4. Coakley RD, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 4025-35.
5. Sweezey NB, et al. *Pediatr Pulmonol* 2007 ; 42 : 519-24.
6. Zeitlin PL. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3841-4.
7. Caputo A, et al. *Science* 2008 ; 322 : 590-4.
8. Yang YD, et al. *Nature* 2008 ; 455 : 1210-5.

(PD) décrites au cours d'un cycle menstruel normal, et constaté qu'un taux élevé de E_2 provoque *in vivo* une inhibition d'environ 50% de la sécrétion de Cl^- induite par l'UTP [5]. Un contrôle a été effec-

Œstrogènes et mucoviscidose

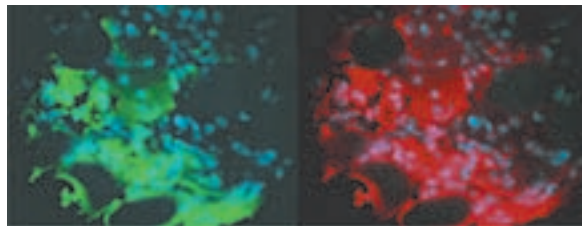
tué sur des cellules de l'épithélium bronchique en culture. L'expression de ER α , et non celle de ER β , est égale quel que soit le sexe, chez les témoins comme chez les sujets CF, et la sécrétion d'ASL que provoque l'ATP est la même, mais elle est inhibée par une concentration E_2 voisine des niveaux physiologiques féminins. Aucune action n'est observée sur le canal CFTR. L'effet est spécifique de E_2 . Les auteurs montrent que l'inhibition de sécrétion Cl^- est due à un défaut de signalisation Ca^{2+} et non à l'altération du canal Cl^- lui-même. Ils ont vérifié que l'expression de surface du récepteur P2Y $_2$ et son internalisation en réponse à l'ATP étaient normales, et montré que l'expression transitoire de ER α inhibait l'influx de calcium et la sécrétion de Cl^- . Cet impact des œstrogènes sur l'homéostasie ASL est secondaire chez le sujet normal, le rôle du canal CFTR y est prépondérant ; la vulnérabilité des voies respiratoires le rend dramatique chez les femmes CF, l'action agressive de E_2 entraînant une semaine par mois une incapacité de clairance de la muqueuse ciliaire. Cet effet est inversé par un antagoniste de ER, le tamoxifène (TXN), qui peut même stimuler une réponse aux purines, amenant les auteurs à en suggérer l'usage thérapeutique, position contestée par d'autres en raison des effets secondaires multiples du TXN [6]. On suggère le ciblage d'autres canaux, en particulier ENaC, qui agirait en diminuant la résorption de l'ion Na^+ . Des travaux très récents ont aussi cherché à identifier le substrat génétique du canal Cl^- [7, 8]. La protéine transmembranaire TMEM16A se présente entre autres comme le candidat le plus probable. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> **L'expression des gènes peut être modifiée par les micro-ARN (miARN).** Dans le noyau, des segments d'ARN double brin sont sectionnés en précurseurs de 60 à 70 nucléotides par une ARNase de type III appelée « Drosha ». Ces précurseurs migrent dans le cytoplasme où ils sont à nouveau sectionnés en segments matures de 19 à 21 nucléotides par une autre ARNase de type III appelée « Dicer ». Les miARN formés se lient à l'ARNm entraînant sa dégradation et bloquant ainsi la traduction [1]. Une perte de fonction de ces 2 enzymes doit donc entraîner une moindre formation de miARN et, ainsi, une surexpression des ARNm cibles de ces miARN. Merrit *et al.* [2] ont voulu vérifier cette hypothèse dans le cancer de l'ovaire en recherchant un parallélisme entre le degré d'expression de Drosha et Dicer et l'évolutivité et le pronostic de la maladie. Ils ont utilisé à cette fin 7 lignées établies de cellules de cancer de l'ovaire et des prélèvements tumoraux provenant de 111 malades ainsi que, à titre de témoins, de 11 femmes opérées pour une tumeur non cancéreuse de l'ovaire. On observa des diminutions significatives des ARNm de Drosha et Dicer, et des 2 simultanément dans 60, 51 et 39 % des cas, respectivement. D'autres spécimens présentaient une expression accrue de Dicer (x 3,38) et/ou de Drosha (x 1,98). L'immunohistochimie permet de vérifier une bonne corrélation entre l'expression des gènes et celle des protéines. On observa aussi une diminution de l'expression des gènes des 2 enzymes dans 50 % des lignées. Il existait une association significative entre une faible expression de Dicer et un stade tumoral avancé ($p = 0,007$), et également avec une durée de vie des femmes, plus courte que celle des femmes présentant une surexpression des enzymes Dicer et Drosha. Trois facteurs de risque de mortalité spécifique indépendants ont été mis en évidence : la faible expression de Dicer (x 2,1), des lésions histologiques de tumeur avancée (x 2,46) et une réponse atténuée à la chimiothérapie (x 3,95). Cette corrélation



Dicer et Drosha, deux acteurs nouveaux dans le pronostic du cancer de l'ovaire

1. Ardaillou R. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 31.
2. Merrit WM, *et al. N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2641-50.

entre l'évolutivité de la maladie et l'expression

de Dicer et Drosha a été confirmée dans une cohorte supplémentaire de 132 malades. Quelques mutations faux sens furent observées dans les gènes des 2 enzymes, mais elles n'étaient pas associées à la modification du degré d'expression des ARNm. Afin d'évaluer le retentissement d'une faible expression de Dicer sur l'expression d'autres gènes, les auteurs ont comparé le degré d'extinction du gène de la galectine-3 après transfection de siARN (petits ARN interférents) et de shARN (petits ARN en épingle à cheveux) complémentaires dans des cellules exprimant faiblement ou fortement Dicer. L'extinction par les shARN, mais non celle par les siARN, était amoindrie dans les cellules à faible expression de Dicer. Ce travail démontre que la formation de miARN est inhibée dans les cancers de l'ovaire à faible expression de Dicer et Drosha, conférant à ces deux marqueurs une valeur pronostique. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



© Université Rennes 1

> **La protéolyse alvéolaire pulmonaire (PAP)** est une maladie rare, due à l'accumulation dans les

Protéolyse alvéolaire pulmonaire : formes génétiques

alvéoles de dérivés du surfactant¹ ; la perte d'homéostasie est provoquée par l'interruption du signal GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*) nécessaire au fonctionnement des macrophages et donc au catabolisme du surfactant par ces cellules. La forme la plus fréquente (environ 90 %) de PAP est due à des auto-anticorps contre le GM-CSF [1]. L'existence de formes héréditaires a orienté vers une (ou des) base(s) génétique(s). Des mutations des protéines du surfactant, létales chez le nouveau-né, ont été décrites, dont l'expression phénotypique diffère de celle de la PAP [2]. Deux articles, parus dans le *J Clin Invest*, identifient des mutations de la sous-unité α du récepteur GM-CSFR. Une équipe de Cincinnati décrit deux sœurs de 6 et 8 ans, chez lesquelles le signe d'appel a été un retard de développement et une tachycardie [3]. Les taux des protéines du surfactant et de GM-CSF étaient élevés dans le lavage bronchique, l'architecture alvéolaire était conservée. Une mutation des deux allèles de GM-CSFR α a été identifiée chez les proposantes : une délétion d'environ 1,6 Mb, englobant le gène *CSF2RA*, située dans la région pseudo-autosomique du chromosome X, retrouvée chez

1. Uchida K, *et al. Blood* 2004 ; 103 : 1089-98.
2. Hamvas A, *et al. Neonatology* 2007 ; 91 : 311-7.
3. Suzuki T, *et al. J Clin Invest* 2008 ; 205 : 2703-10.
4. Martinez-Moczygemba M, *et al. J Clin Invest* 2008 ; 205 : 2711-6.

la mère, et une mutation G174R du chromosome X paternel, modifiant un site

de glycosylation dans le domaine de liaison aux cytokines sans abolir totalement les propriétés fonctionnelles. Ces données ont été

reproduites dans un modèle cellulaire transfecté par l'un ou/et l'autre allèle ; la fonction du récepteur est partiellement rétablie en augmentant les taux de GM-CSF jusqu'au niveau observé chez les deux sœurs. Dans le second article, il s'agit d'une enfant de 4 ans ayant un syndrome de Turner et présentant une insuffisance respiratoire [4]. Comme dans le cas précédent, c'est l'analyse du lavage bronchique qui a orienté vers une anomalie du récepteur du GM-CSF ; de fait, la chaîne α du récepteur du GM-CSF était absente (transcrit et protéine), et donc la réponse fonctionnelle au GM-CSF. La mère était indemne, alors que le père et la sœur présentaient l'expression bimodale d'un allèle normal et d'un allèle muté. Les auteurs ont alors exploré les transcrits de la sous-unité β et ceux des gènes flanquant *CSF2RA* dans la zone X-PAR 1 (p22.33) et mis en évidence une délétion d'environ 1 Mb englobant les exons 5 à 13 du gène codant GM-CSFR α . Cette expression, apparemment homozygote, s'explique par le syndrome de Turner. L'analyse du caryotype révèle en effet un chromosome X grossièrement normal, celui qui contient le gène muté, et un chromosome amputé de toute la région pseudo-autosomique. Les deux observations sont donc concordantes. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

¹ Liquide formant un film très mince qui tapisse la face interne des alvéoles pulmonaires ; il est sécrété par les pneumocytes de type II, et composé de 90% de phospholipides et 10% de protéines. Il joue un rôle dans la mécanique ventilatoire, la défense immunitaire locale et l'action anti-oxydante.