



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |  |   |
|--|---|
| <p>239 • Incidence et causes de troubles mentaux chez les SDF</p> <p>240 • <i>Aedes aegypti</i>, les nouveaux Sopranos</p> <p>240 • Contre l'épidémiologie de la dengue, abrégé la vie d'<i>Aedes aegypti</i></p> <p>241 • Du nouveau dans les mécanismes de signalisation de la protéine IRE1</p> <p>241 • Stress du réticulum endoplasmique et stéatose hépatique : un mouvement bien coordonné</p> <p>242 • <i>Titanoboa cerrejonensis</i>, le plus grand serpent fossile</p> | <p>242 • Quand prescrire du clopidogrel après un infarctus du myocarde devient inutile</p> <p>243 • Un nouveau mécanisme d'hypotrichose au cours du syndrome de Marie Unna</p> <p>243 • Cellules souches : premiers abus, premier drame !</p> <p>244 • Faible expression de miR-122 et hépatite chronique C : un facteur prédictif de non réponse au traitement</p> <p>244 • Le déficit en adénosine désaminase est curable par thérapie génique</p> <p>245 • Dynactine et syndrome de Perry</p> <p>245 • Cybrides: l'échec</p> |
|--|---|

### Incidence et causes de troubles mentaux chez les SDF

► **Combien de SDF (*homeless*) dans les populations d'Europe de l'Ouest, d'Amérique du Nord ?** On avance le chiffre d'un million. Car être un SDF, ce n'est pas simplement ne pas avoir un toit, mais c'est aussi ne plus avoir de foyer ou d'identité, loger dans des abris de passage, et aussi trop souvent être un réfugié... On connaît la fréquence des troubles mentaux dans ces populations déstabilisées, mais peu d'études systématiques en ont évalué l'incidence et la nature. Un travail de chercheurs britanniques a tenté cette évaluation par une analyse rétrospective de 29 publications parues entre 1996 et 2007 dans 7 pays [1]. Les chiffres sont impressionnants : ~ 340 000 en Angleterre, ~ 740 000 aux États-Unis, combien en France ? la nature des troubles est partout la même : psychose, dépression, alcoolisme et toxicomanie, déstructurant la personnalité, conduisant jusqu'au suicide, associés à un risque de violence et de criminalité, toujours dans des proportions très supérieures à ce que l'on observe dans des populations témoins. Une étude plus détaillée a recensé près de 6 000 individus, dont 715 en France à Paris [2], d'âge moyen ~ 40 ans, comprenant une majorité d'hommes (82 %). Les critères, variables d'une étude à l'autre, ont cependant montré qu'une majorité de ces sujets (70-90 %) vivait

1. Fazel S, et al. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e225.

2. Kovess V, et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999 ; 54 : 580-7.

3. Kuper H, et al. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e244.

dans les sites d'accueil transitoires. Des troubles psychotiques, une dépression majeure,

tous deux prenant des formes cliniques hétérogènes, ont été notés dans 12,7 % et 11,4 % des cas respectivement. Une dépendance à l'alcool, chez les hommes seulement, semble un facteur majeur mais variable, en moyenne 37,9 % des individus (de 8,5 % à 58,1 %) ainsi que l'addiction à une drogue pour 24,4 % (de 4,7 % à 54,2 %). Une étude faite à Toronto insiste sur les suicides touchant les plus jeunes. Quelles conclusions tirer d'analyses extrêmement disparates ? Un rôle de l'alcool, sûrement, mais aussi la fréquence de vraies psychoses, l'hétérogénéité des troubles montrant par ailleurs que leur évaluation doit être faite en fonction des conditions locales et doit tenir compte des circonstances variées qui ont amené à la marginalisation d'un individu changeant d'abri d'une nuit à l'autre. Ce problème très diffus confirme aussi l'insuffisance d'accès aux structures qui permettraient une prise en charge et certainement l'amélioration de certains cas. Peut-on en rapprocher une évaluation parue dans le même journal, insistant sur le rapport entre pauvreté et cataracte observé dans plusieurs pays, conséquence là aussi d'un déficit dans l'accès aux soins quand on est pauvre [3] ? ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

► **Bien souvent, la science repose sur des idées fausses. En voici une nouvelle preuve** avec la découverte du vrai comportement amoureux d'*Aedes aegypti*, le vecteur de la dengue et de la fièvre jaune. Depuis que Johnston avait découvert en 1855 chez le mâle son organe auditif\*, on avait considéré que la femelle était sourde [1, 2] et que le mâle était peu mélomane, capable de ne percevoir que des sons graves, aux alentours de 300 à 600 hertz (Hz), stridulations correspondant à ses battements d'ailes habituels. Or, la réalité – qui vient d'être attestée par des chercheurs d'Ithaque (NY, États-Unis) – est beaucoup plus poétique. Car ces charmants insectes ont l'ouïe fine et leur chant d'amour atteint 1 200 Hz, ce qui correspond à plus d'une octave au-dessus du « la ». De plus, ils se mettent à l'unisson dès qu'ils s'approchent l'un de l'autre et accordent leurs battements d'ailes pour obtenir la même vibration. Les tests ont été effectués non seulement avec des animaux vivants, mais aussi avec des « leurres », émettant vers 1 200 Hz ou plus. Quand ils les perçoivent, les mâles (attachés afin qu'ils puissent être enregistrés) font varier leurs battements d'ailes pour se mettre à l'unisson. Il en va de même des femelles vierges. Mais en revanche, celles qui ont déjà copulé restent beaucoup plus indifférentes et font peu d'efforts

1. Clemens AN. *The biology of mosquitoes*. London : CABI Publishing, 1999 : 740 p.
2. Downes JA. *Ann Res Entomol* 1969 ; 14 : 271-98.
3. Cator LJ, et al. *Science* 2009 online.
4. Benedict MQ, Robson AS. *Trends Parasitol* 2003 ; 19 : 349-55.
5. Scott TW, et al. *Adv Exp Med Biol* 2008 ; 627 : 151-68.

## Aedes aegypti, les nouveaux Sopranos

pour se mettre à l'unisson. Cette étude suscite deux conclusions : (1) la production de



nombreux mâles stériles et désireux de copuler détournerait les femelles des mâles fertiles se présentant ultérieurement, ce qui pourrait avoir un impact dans

les programmes de stérilisation en cours [4, 5] ; (2) au lieu de trouver insupportable ce moustique qui, la nuit, vient striduler à votre oreille, songez qu'il entonne son chant d'amour et qu'il est en recherche d'harmonie... ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

## Contre l'épidémiologie de la dengue, abrèger la vie d'*Aedes aegypti*

1. McMeniman CJ, et al. *Science* 2009 ; 323 : 747-4.
2. Min KT, Benzer S. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 10792-6.
3. Brownstein JS, et al. *J Invertebr Pathol* 2003 ; 84 : 24-9.
4. McMeniman CJ et al. *Appl Environ Microbiol* 2008 ; 74 : 6963-9.

► **Le moustique *Aedes aegypti*** est le vecteur de maladies graves :

dengue, chikungunya, fièvre jaune. Il pique pendant le jour et vit à proximité des habitats humains, ce qui en rend l'éradication difficile. Une propriété commune aux insectes vecteurs de pathogènes est la nécessité d'un séjour prolongé du pathogène dans leur tube digestif avant qu'ils ne soient aptes à le transmettre à un hôte nouveau. La contribution épidémiologique est le fait des moustiques les plus vieux, abrèger leur durée de vie serait une façon de limiter la diffusion de la maladie. C'est l'exploration de cette stratégie chez *A. aegypti* que présente dans *Science* une équipe australienne de Brisbane [1]. L'observation avait été faite chez la drosophile que la présence de la bactérie symbiotique *Wolbachia* abrègeait la vie de la mouche par un mécanisme de cyto-incompatibilité [2]. L'équipe de S.L. O'Neill envisageait l'application de ce processus au vecteur de la dengue. Par simulation du comportement de la population de moustiques, les auteurs évaluèrent d'abord la longévité nécessaire pour que la transmission soit éliminée, mais la fécondité maintenue [3].

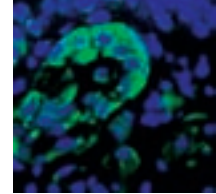
Puis ils adaptèrent (après 3 ans de passages en culture) la souche de *Wolbachia pipiensis* wMelPop à l'environnement de ces nouveaux hôtes relativement distants, et qui n'hébergent pas naturellement *Wolbachia* [4]. La souche wMel-Prop obtenue a perdu en partie sa virulence vis-à-vis de la drosophile ; purifiée et injectée à des embryons d'*A. aegypti*



non infectés (JCU), on la retrouve effectivement chez 8 femelles adultes survivantes. Deux lignées ont été établies, PGYP1 et PGYP2, chez lesquelles l'infection persiste au-delà de la 30<sup>e</sup> génération (G30). La sensibilité à la température qui existe chez la drosophile n'est pas retrouvée chez *A. aegypti*. La durée de vie de la lignée PGYP1 est de 27 jours à 25°C versus 61 jours chez les témoins JCU (p < 0,0001), de 25 jours versus 43 chez les témoins à 30°C. La longévité est également raccourcie (21 vs 50 jours, p < 0,0001) si les insectes infectés sont maintenus dans des conditions plus biologiques, nourris de sang. Cet effet est aboli si on ajoute au régime un antibiotique qui détruit la bactérie symbiotique. Il est moindre chez les mâles. L'incompatibilité cytoplasmique qui abrège la vie du moustique n'empêche pas sa fécondité : après fécondation de 31 femelles PGYP1 (G17) par des mâles non infectés on a observé 505 larves dont le taux d'infection était 99,45±0,37 %. L'ensemble des données suggère l'invasion possible, et sa persistance dans un milieu naturel d'insectes aptes à se reproduire, et ouvre la perspective d'une stratégie contre les maladies virales transmises par un vecteur insecte. À l'inverse des insecticides, *Wolbachia*, agent biologique, ne devrait pas, ou peu, entraîner le développement de résistance. Peut-on faire l'hypothèse d'un mécanisme analogue pour d'autres pathologies dont le paludisme ? ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



## Du nouveau dans les mécanismes de signalisation de la protéine IRE1

> Une déficience du repliement correct des protéines sécrétées conduit à leur accumulation dans le réticulum endoplasmique (RE) des cellules eucaryotes et entraîne l'activation de la réponse adaptative UPR (*unfolded protein response*). L'une des composantes cytoprotectrices de cette réponse fait intervenir une signalisation intracellulaire contrôlée par la protéine kinase/endoribonucléase transmembranaire (→ Voir l'article de Eric Chevet, p. 281 de ce numéro) IRE1 (*inositol requiring enzyme*) et son substrat l'ARNm XBP1 (*X-box binding protein 1*) [1] (→).

À ce jour, aucun modèle ne pouvait expliquer totalement les mécanismes d'activation d'IRE1. Deux articles parus en décembre 2008 dans *Nature* ont apporté un nouvel éclairage sur ces mécanismes. L'observation majeure faite dans ces articles est que plusieurs monomères d'IRE1 s'associent pour former des oligomères d'ordre supérieur à 2 en réponse au stress du RE [2, 3] alors que le modèle accepté jusqu'à présent proposait une activation par simple dimérisation [4]. D'après les auteurs, cette étape se produirait précocément au cours du processus d'activation d'IRE1, sans remettre en cause la phase d'initiation dépendante du domaine luminal d'IRE1. L'oligomérisation précéderait donc la *trans*-autophosphorylation, l'association de cofacteurs et l'activation de la fonction RNase [2]. De plus, les auteurs démontrent par une approche de cristallographie l'existence d'un assemblage

1. Chevet E. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 281-7.
2. Korennykh AV, et al. *Nature* 2009 ; 457 : 687-93.
3. Aragon T, et al. *Nature* 2009 ; 457 : 736-40.
4. Papa FR, et al. *Science* 2003 ; 302 : 1533-7.

d'IRE1 inédit pour une kinase, formant

une tige structurée en double hélice. D'un point de vue plus physiologique, la même équipe démontre que ces oligomères d'IRE1 s'organisent en micro-regroupements au sein de la membrane du RE de la levure dans des conditions de stress [3]. Ces *clusters* d'IRE1 ont une activité RNase plus importante que celle d'un dimère, probablement en raison d'une meilleure surface d'interaction avec son substrat l'ARNm de XBP1 (HAC1 dans la levure). Il est également suggéré que l'extrémité 3'UTR de l'ARNm de XBP1 soit un élément majeur pour l'adressage de l'ARNm vers les *clusters* d'IRE1 (par un mécanisme encore non élucidé) où il serait clivé, ce qui permet un effet cytoprotecteur dans la cellule [3]. Le contrôle de l'oligomérisation d'IRE1 pourrait représenter un intérêt thérapeutique dans des pathologies liées à la mauvaise conformation de protéines sécrétées (maladies conformationnelles) ou encore dans les processus de carcinogenèse et de croissance tumorale. ♦

Olivier Pluquet

Avenir, Inserm U889, Bordeaux, France

olivier.pluquet@inserm.fr

> Des connexions entre les fonctions du réticulum endoplasmique (RE) et la régulation des voies métaboliques sont de plus en plus fréquemment retrouvées dans la littérature. À titre d'exemple, les voies de signalisation du stress du RE sont

maintenant communément associées à des altérations métaboliques telles que le diabète de type II [1]. Ces voies de signalisation, activées en réponse à une accumulation de protéines mal conformées, dépendent de trois protéines majeures résidant dans le RE nommées IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*), PERK (*PKR-related endoplasmic reticulum kinase*) et ATF6 (*activating transcription factor*) et dont la signalisation intégrée est nommée *unfolded protein response* (UPR) [2, 3] (→).

Dans un article récent, Rutkowski et al. [4] démontrent l'implication des trois voies de la réponse UPR dans les voies métaboliques conduisant à la stéatose hépatique. Ce travail considérable fait appel à une batterie de modèles génétiques permettant d'étudier l'implication de chacune des voies de signalisation du stress du RE dans la dérégulation de l'export des triglycérides en réponse à un traitement à la tunicamycine (agent inducteur du stress du RE). Quatre modèles ont été choisis invalidant sélectivement les voies de signalisation dépendantes de ATF6, PERK/eIF2 $\alpha$ , IRE1 ou encore le contrôle qualité du RE (p58<sup>PK</sup>). Ces résultats mettent en évidence que quel que soit le modèle choisi, un traitement aigu à la tunicamycine induit une stéatose hépatique massive. Il est intéressant de noter que dans tous les cas, l'expression du facteur de transcription CEBP/ $\alpha$  (*ccaat/enhancer-binding protein, alpha*) ainsi que celle de facteurs essentiels du métabolisme lipidique (Srebp1, Ppar $\alpha$ , Pgc1 $\alpha$ )<sup>1</sup> est diminuée. Ces résultats suggèrent que l'UPR régule l'homéostasie lipidique, et que ce rôle n'est pas dépendant d'une voie particulière de l'UPR mais que chacune des voies de cette réponse adaptative contribue au maintien des fonctions du RE. D'autre part, les auteurs observent que la dérégulation des fonctions du RE en situation de stress conduit à une surexpression prolongée du facteur de transcription CHOP (*C/EBP homologous protein 10*). Cela conduirait à une atténuation des fonctions de CEBP/ $\alpha$  qui serait suivie d'une répression transcriptionnelle des gènes clés de

## Stress du réticulum endoplasmique et stéatose hépatique : un mouvement bien coordonné

1. Scheuner D, Kaufman RJ. *Endocrinol Rev* 2008 ; 29 : 317-33.
2. Foufelle F, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291-6.
3. Chevet E. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 281-7.
4. Rutkowski DT, et al. *Dev Cell* 2008 ; 15 : 829-40.

la régulation du métabolisme lipidique comme Srebp1, Ppar $\alpha$ , Pgc1 $\alpha$ . Les auteurs

proposent donc un modèle selon lequel lors d'un stress ponctuel, l'activation des différentes voies de l'UPR permettrait l'adaptation à cette situation, et donc le maintien des fonctions métaboliques par répression, entre autres, de l'expression de CHOP. En revanche, lors d'un stress sévère (créé dans ce travail par la perte fonctionnelle d'une des voies de signalisation l'UPR), l'expression de CHOP n'est alors plus réprimée dans le temps. La libération du rôle de répresseur transcriptionnel de ce facteur de transcription sur les gènes clés du métabolisme lipidique aboutirait à une stéatose hépatique massive. Ce travail marque un pas important dans la compréhension des mécanismes moléculaires reliant l'homéostasie du RE et la stéatose hépatique. Il est à noter que tous les phénomènes observés dans ce travail l'ont été en réponse à un stress aigu induit par le traitement à la tunicamycine. Pour analyser ce modèle dans un contexte physiologique plus pertinent, il serait notamment intéressant de soumettre les souris génétiquement modifiées utilisées dans cette étude à des stress chroniques comme ceux qu'induisent des régimes supplémentés ou carencés, et d'évaluer l'ampleur des dommages hépatiques provoqués (incluant la stéatose). ♦

Marion Bouchecareilh et Eric Chevet

Avenir, Inserm U889,

Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

eric.chevet@u-bordeaux2.fr

<sup>1</sup> Srebp1 : Sterol regulatory element-binding protein 1 ; Ppar $\alpha$  : peroxisome proliferator-activated receptor alpha ; Pgc1 $\alpha$  : peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha.



Grand anaconda (*Eunectes murinus*)

> Dans le livre des records en herpétologie, le serpent fossile le plus grand était jusqu'à présent *Gigantophis garstini*,

découvert en Égypte et en Lybie et mesurant environ 9 à 10 mètres. Il vient de se faire détrôner par un boa géant fossile du Nouveau Monde, baptisé *Titanoboa cerrejonensis*. Les quelques 120 vertèbres et côtes correspondant à une trentaine de ces énormes serpents ont en effet été retrouvées à el Cerrejón, région située au nord est de la Colombie, connue surtout pour ses immenses mines de charbon à ciel ouvert<sup>1\*</sup>. Dans le gisement se trouvaient aussi des ossements de crocodiles et de tortues géantes, restes probables de leurs titanesques repas. Ces *Titanoboa cerrejonensis* mesuraient environ 13 mètres et pesaient plus d'une tonne. Leur taille dépasse donc celle des pythons et des anacondas (de la famille des boïdés) d'aujourd'hui. Ils vivaient au début du paléocène, il y a 58 à 60 millions d'années. Pour les paléontologues qui les ont découverts et étudiés (de Toronto, Ontario, Canada, et de Floride, États-Unis), ils auraient vécu essentiellement dans l'eau de larges rivières au sein de forêts tropicales ombrophiles [1]. Or, comme ce sont des animaux poïkilothermes, compte tenu de leur taille - et en comparant avec les espèces actuelles d'anacondas qui mesurent

<sup>1</sup> Dans les années 1980, les sociétés exploitantes transnationales en avaient chassés les populations (indiens Guarijos et Afro-américains).

## Titanoboa cerrejonensis, le plus grand serpent fossile

7 mètres -, il fallait des températures ambiantes d'au moins 30 à 34°C pour qu'ils puissent survivre et assurer leur métabolisme. Ceci confirmerait les valeurs indiquées par les modèles climatiques prédisant, pour cette période du paléocène, une plus forte chaleur avec une concentration atmosphérique élevée en gaz carbonique d'une part, et d'autre part des variations sensibles des températures selon la latitude. Ainsi serait contredite une autre hypothèse, suggérant que les zones tropicales étaient « thermostatées », et échappaient au gradient de température en restant plus fraîches [2]. Bien que ces conclusions soient approximatives, certains herpétophobes imaginent déjà les conséquences du réchauffement climatique sur la taille des serpents dans le futur... ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

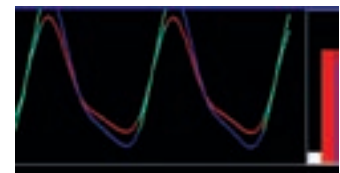
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

## Quand prescrire du clopidogrel après un infarctus du myocarde devient inutile

1. Simon T, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1-13.

> Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire recommandé pour prévenir les récurrences dans les suites d'un infarctus du myocarde. Il existe une grande variabilité de réponse à ce médicament selon les patients. Cette variabilité s'explique en partie par le polymorphisme génétique qui touche l'absorption intestinale (*ABCB1* codant pour une glycoprotéine P assurant l'efflux du médicament), la transformation par le foie de la prodrogue en métabolites actifs (*CYP3A4*, *CYP3A5* et *CYP2C19* codant pour les cytochromes impliqués dans le métabolisme) et l'activité biologique d'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (*P2RY12* codant pour le récepteur de l'ADP et *ITGB3* codant pour le récepteur du fibrinogène). Simon et al. [1] viennent récemment de tester l'influence de ces polymorphismes sur l'efficacité du clopidogrel chez 2 208 malades admis dans une unité de soins intensifs en France pour infarctus du myocarde et suivis pendant un an. Les doses prescrites étaient de 300 mg par jour en moyenne comme dose de charge, puis 75 mg/j comme dose d'entretien. Le génotypage des gènes d'intérêt permit de mesurer la fréquence de leurs différents variants alléliques qui était semblable à celle déjà observée dans les populations d'origine européenne. Parmi les patients, 225 moururent et 94 furent atteints d'un infarctus du myocarde non léthal ou d'un accident vasculaire cérébral. Aucune association ne fut observée entre la survenue d'un décès ou d'un de ces événements et les variants alléliques de plusieurs gènes

(*CYP3A5*, *P2RY12* et *ITGB3*). En revanche, les malades porteurs de la mutation TT au nucléotide 3435 de *ABCB1* furent plus



fréquemment sujets à des complications cardiovasculaires que les malades porteurs des allèles habituels (CC), 15,5 et 10,7 %, respectivement, ce qui correspond à un risque accru chez les sujets TT de x 1,72 (1,2 à 1,47). De même, la fréquence de ces complications fut augmentée chez les patients porteurs de 2 allèles mutés avec perte de fonction de *CYP2C19* par rapport aux patients sans ces mutations, 21 et 13,3 %, respectivement, donnant un facteur de risque de x 1,98 (1,1 à 3,58). Cet effet était encore plus marqué chez les 1 535 malades traités par intervention percutanée sur les coronaires avec un facteur de risque de x 3,58 (1,71 à 7,51). Chez les malades traités par l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons dont l'effet dépend également de *CYP2C19*, aucune différence ne fut observée avec les malades non traités. Cette étude est un exemple de l'importance croissante de la pharmacogénétique dans les choix thérapeutiques. On devrait ainsi mieux traiter les patients répondeurs et éviter des dépenses inutiles chez les non répondeurs. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

## Un nouveau mécanisme d'hypotrichose au cours du syndrome de Marie Unna

1. Beaudoin GM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14653-8.
2. Wen Y, et al. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 228-33.
3. Scheper BC, et al. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 711-23.
4. Sachs MS, Geballe AP. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 915-21.
5. Weiner L, Brissette JL. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 141-2.

> **Le follicule pileux a normalement une remarquable capacité de régénération à partir de cellules souches, qui s'exerce au cours des 3 phases du cycle, anagène (phase de croissance), catagène**

(phase de régression apoptotique), et télogène (temps de quiescence). Un signal Wnt réglant ce cycle est commandé par le gène *HR* codant un récepteur nucléaire agissant comme répresseur de 2 inhibiteurs de Wnt [1]. Ce signal est nécessaire au maintien de la pilosité, non à sa genèse initiale. Des mutations *HR* par défaut ont été décrites, entraînant la perte secondaire de cheveux qui ont déjà poussé. Le syndrome de Marie Unna (MUHH), hypotrichose héréditaire observée dans une famille chinoise, est décrit dans un travail pluricentrique qui met en évidence une mutation *HR* dominante à l'étape de traduction [2]. Ce type de mutations a été décrit dans diverses maladies génétiques ; il est lié à une altération de la fonction d'un ORF (*open reading frame*) situé dans la région 5'UTR en amont du transcrite de la séquence codante [3]. Dans le cas présent, les auteurs ont identifié 4 ORF échelonnés sur 691 nucléotides en 5' du gène *HR* (U1HR à U4HR) sur le chromosome 8p21, et ont envisagé la possibilité que ces ORF puissent bloquer la traduction de *HR*. L'alignement des séquences ORF montre une forte conservation entre espèces de mammifères, en particulier d'une séquence de 32 aa au niveau de la séquence U2HR. La séquence génomique a révélé une mutation T > C du



> **Triste illustration dans Plos Medicine [1] du côté « bad guys »** des cellules souches (CS) et de certains des médecins qui les utilisent : un enfant de 13 ans suivi en Israël pour une ataxie-télangiectasie<sup>1</sup> avec une atteinte neurologique sévère le confinant dans un fauteuil roulant a reçu à trois reprises entre 2001 et 2004 dans une clinique de Moscou (à l'initiative de la famille, mais l'histoire ne dit pas ce qu'on lui a fait miroiter comme bénéfice de

ce traitement) des injections intrathécales de cellules issues de « neurosphères » dissociées. Sous ce nom de neurosphères, on désigne des agrégats cellulaires représentant la descendance de CS/progénéiteurs issus de cerveaux de fœtus de 8-12 semaines provenant d'avortements, et qui ont la particularité - unique parmi les CS adultes - de s'amplifier sans limite *ex vivo* en présence de fortes concentrations d'EGF (*epidermal growth factor*) et de FGF (*fibroblast growth factor*). En 2005, plusieurs tumeurs multi-focales s'exprimant cliniquement par un syndrome compressif médullaire sont repérées chez l'enfant par IRM au niveau de la moelle épinière lombaire, proches du site d'injection initial des cellules de neurosphères, et intra-parenchymateuse dans la région sous-tentorielle. Elles sont retirées chirurgicalement et la surveillance régulière montre l'émergence d'une nouvelle tumeur sous-tentorielle. Histologiquement, les tumeurs associent cellules neuronales et gliales de type astrocytaire, mais fait inhabituel, on y trouve également des cellules épendymaires ; les tumeurs ont peu de caractéristiques de malignité, sans monstruosité

1. Amarglio N, et al. *PLoS Med.* 2009 ; 6 : e1000029.
2. <http://www.stemcellinc.com/>
3. Lau D, et al. *Cell Stem Cell.* 2008 ; 3 : 591-4.
4. New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. *Cell Stem Cell* 2009 ; 3 : 607-9.

cytologiques, peu proliférantes et peu vascularisées. L'analyse génétique et moléculaire détaillée révèle qu'en

seul codon d'initiation de l'ADNc de la séquence U2HR. Pour valider ce résultat les auteurs ont étudié 18 autres familles de MUHH et mis en évidence 13 autres mutations de U2HR. Aucune mutation n'a été trouvée dans 6 autres familles, suggérant l'existence d'au moins un autre gène régulateur. Un contrôle a été effectué à partir de cellules HeLa en insérant les différentes séquences ORF mutées au niveau du codon d'initiation en amont d'un marqueur luciférase. Seuls U1HR, et surtout U2HR, induisent l'augmentation d'activité de la luciférase ( $P > 0,001$ ). Le même résultat est obtenu avec diverses mutations de U2HR qui stimulent la traduction du gène principal situé en aval. Les auteurs suggèrent que les mutations U2HR, par cette stimulation, lèvent une inhibition normalement exercée sur l'ARNm de *HR*, le gain de fonction, comme sa perte, entraînant un déficit du cycle de régénération. Pour expliquer ce mécanisme on a invoqué un blocage du défilement du ribosome ou la formation de structures en boucles interférant avec l'assemblage du complexe de préinitiation [4]. Il reste encore des questions : pourquoi un gain de fonction *HR* entraîne-t-il un déficit du cycle pileux ? à quelle étape de ce cycle le peptide U2HR agit-il [5] ? Les études d'un modèle murin devraient permettre dans les années à venir de répondre à ces questions. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Cellules souches : premiers abus, premier drame !

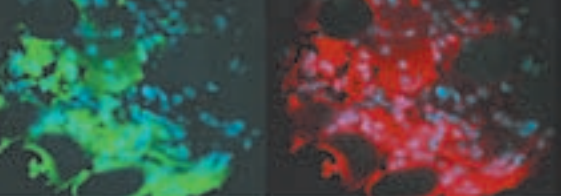
fait, elles ont pour origine les cellules greffées, et non les propres cellules de l'enfant. Elles sont manifestement polyclonales, suggérant leur développement à partir des cellules d'au moins deux des fœtus utilisés comme donneurs. Il est probable que le développement tumoral a été favorisé par plusieurs facteurs : l'activation et l'amplification des cellules *ex vivo* par des facteurs de croissance utilisés à de fortes concentrations, les propriétés propres des neurosphères, le déficit immunitaire du patient, et l'injection au niveau de sites ectopiques non physiologiques. Des cellules issues aussi de neurosphères sont actuellement utilisées dans un essai clinique de phase I mené par *StemCells Inc.* dans la maladie de Batten (lipofuscinose cérébrale) aux États-Unis [2], et on imagine l'inquiétude qui doit poindre chez les patients et leurs soignants, mais l'essai de *StemCells Inc* est tout à fait transparent et autorisé par la FDA (*Federal Drug Administration*). Au contraire, on ne sait presque rien des cellules injectées à l'enfant dont l'histoire est relatée par *Plos Medicine*, un exemple d'abus d'utilisation de cellules souches par des praticiens peu scrupuleux, abus récemment recensés dans *Cell Stem Cell* [3] et que l'ISSCR (*International Society for Stem Cell Research*) vient à nouveau de dénoncer très fermement [4]. ♦

**Laure Coulombel**

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

<sup>1</sup> l'ataxie télangiectasie, maladie récessive autosomique due à l'inactivation par mutation du gène ATM (11q22.3), protagoniste clé du contrôle de la réparation des cassures double-brin (CDB) de l'ADN, associe un déficit immunitaire mixte sévère à une ataxie cérébelleuse progressive.



### > L'heure des micro-ARN

(miARN) a sonné. Après avoir fait l'état des lieux de l'expression de ceux-ci dans différents organes, il est temps désormais de s'attacher à cerner leur fonction et les gènes qu'ils contrôlent. Le micro-ARN 122 est le plus abondant des micro-ARN exprimés dans le foie adulte. Il est connu pour jouer un rôle dans le métabolisme lipidique puisque son inhibition permet de réduire la stéatose hépatique induite par un régime gras chez la souris. Par ailleurs, des expériences menées sur différentes lignées cellulaires portant un replicon du virus de l'hépatite C (HCV) ont montré que miR-122 était essentiel à la réplication virale, faisant de ce micro-ARN une nouvelle cible pour le traitement de l'hépatite chronique C. De fait, une approche pharmacologique utilisant un antagoniste capable de dégrader sélectivement le micro-ARN miR-122 a été mise en place. L'hépatite chronique C touche environ 170 millions de patients dans le monde. Le traitement consiste en une association d'interféron alpha pégylé (peg-IFN $\alpha$ ) et de ribavirine. Son efficacité dépend notamment du génotype viral, atteignant 80% des cas environ pour les génotypes 2 et 3 et 50% seulement dans les génotypes 1 et 4. Peu d'éléments ont été définis comme facteurs prédictifs de la réponse au traitement et donc de l'éradication virale. Parmi ceux-ci néanmoins, une expression hépatique plus basse de gènes cibles de l'interféron ainsi qu'une réponse rapide au peg-IFN $\alpha$  - avec une baisse voire une négativation de la charge virale C après trois mois de traitement - sont des facteurs prédictifs d'une réponse virale prolongée. Une équipe suisse s'est donc logiquement demandé si le niveau d'expression hépatique de miR-122 pourrait être un facteur discriminant entre les patients qui ne répondent pas au traitement et

## Faible expression de miR-122 et hépatite chronique C : un facteur prédictif de non réponse au traitement

1. Sarasin-Filipowicz T, et al. *Nat Med* 2009 ; 15 : 31-3. ceux qui y répondent précocément (EVR, *early viral responder*). À sa surprise, elle a trouvé une expression significativement plus basse chez les non répondeurs, avant la mise en route du traitement [1]. Disposant de biopsies avant et 4 heures après le début du traitement par l'interféron alpha (IFN $\alpha$ ), les auteurs ont par la suite démontré que le niveau de miR-122 n'était pas induit par le traitement. Afin d'étudier l'effet à plus long terme, des souris ont été traitées par l'IFN $\alpha$ , ce qui ne modifie pas l'expression de miR-122, confirmant donc que ce micro-ARN n'est pas une cible de l'IFN $\alpha$  (alors que son expression diminue de 20% à 40% après traitement par l'IFN $\beta$ ). L'analyse de 4 autres micro-ARN n'a pas révélé de différence entre les deux groupes de patients. Naturellement, on s'attendait plutôt à ce qu'un bas niveau de miR-122 empêche la réplication virale et soit donc associé à une réussite thérapeutique. Si ces résultats ne présagent pas d'une inefficacité de l'approche antagoniste à venir, ils suscitent néanmoins quelques interrogations. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

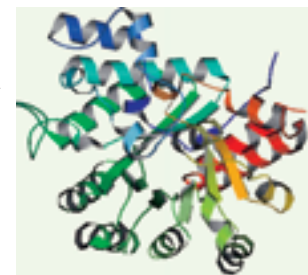
[gilgenkrantz@cochin.inserm.fr](mailto:gilgenkrantz@cochin.inserm.fr)

## Le déficit en adénosine désaminase est curable par thérapie génique

> Le déficit en adénosine désaminase (ADA) est une affection héréditaire autosomique et récessive appartenant à la famille

des déficits immunitaires combinés sévères. Il associe un retard de croissance, des infections récurrentes et des troubles neurologiques, osseux et métaboliques dus à l'accumulation de métabolites des purines. Les traitements envisagés sont la greffe de moelle osseuse allogénique s'il existe un donneur compatible dans la fratrie ou l'administration de l'enzyme manquant d'origine animale dont l'efficacité est limitée par la formation d'anticorps. D'où l'idée de recourir à la thérapie génique malgré les risques de mutagenèse par insertion du vecteur rétroviral. Aiuti et al. [1] ont traité 10 enfants (6 filles et 4 garçons) âgés de 6 mois à 5 ans. Les cellules CD 34<sup>+</sup> isolées de la moelle osseuse autologue ont été transduites *ex vivo* avec un rétrovirus porteur de l'ADNc ADA, puis réinjectées après un conditionnement par administration de busulfan à des doses non myéloablatives. Ces enfants ont été suivis 4 ans pendant lesquels 8 d'entre eux ne reçurent aucun traitement enzymatique substitutif et ne présentaient aucun symptôme d'intoxication par les métabolites des purines. Ils étaient tous en vie en fin d'étude. Les cellules souches transduites ont colonisé la moelle osseuse de façon stable et se sont différenciées dans les différentes lignées hématopoïétiques; leur descendance représentait 3,5 à 8,9% de l'ensemble des cellules myéloïdes de la moelle osseuse au bout d'un an, et 52,4 à 88% des lymphocytes circulants. Cinq enfants ont un nombre normal de lymphocytes T CD3<sup>+</sup>, 4 de lymphocytes B; mais 9/10 ont reconstitué leurs défenses immuni-

taires avec, au bout de 3 ans, une normalisation des réponses de ces cellules aux mitogènes. Les taux sériques d'IgA et d'IgM sont revenus à la normale et ceux d'IgG étaient aussi normaux chez 5 enfants après interruption de l'apport iv d'Ig. De même on détectait dans le sérum des anticorps après immunisation contre des virus ou des bactéries. Tous les enfants menaient une vie normale et les plus âgés allaient à l'école. La fréquence des infections diminua d'un facteur 7 et le nombre de jours d'hospitalisation passa de 45 à 2. La technique utilisée qui associe la thérapie génique à une chimiothérapie ne détruisant pas la moelle - mais qui facilite la prise de greffe - paraît plus efficace que la thérapie génique seule utilisée antérieurement. Hormis quelques complications intercurrentes, aucun cas de transformation maligne ne fut constaté, et les auteurs discutent en quoi le déficit en ADA, le déficit en IL2R $\gamma$  et la CGD (*chronic granulomatous disease*) - trois maladies pouvant bénéficier d'une approche de thérapie génique - représentent des situations différentes quant à une exposition à un risque tumoral. Pour les patients ADA, il s'agit là d'un progrès notable qui pourrait transformer le traitement de ceux qui ne peuvent pas bénéficier de la greffe d'un parent compatible dans le système HLA. ♦



Raymond Ardaillou

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

1. Aiuti A, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 ; 447-58.



## Dynactine et syndrome de Perry

1. Wider C, Wszolek ZK. *Parkinson Relat Disord* 2008 ; 14 : 1-7.
2. Farrer MJ, et al. *Nature* 2009 ; 41 : 163-5.
3. LaMonte BH, et al. *Neuron* 2002 ; 34 : 715-27.
4. Munch C, et al. *Neurology* 2004 ; 63 : 724-6.

> **Le syndrome de Perry est une maladie neurodégénérative qui survient vers la cinquantaine et se caractérise par des troubles de type parkinsonien, une perte de poids, un état dépressif et parfois des tentatives de suicide.** De transmission autosomique dominante, ce syndrome été découvert dans deux familles au Canada, puis quelques cas ont été retrouvés en France, au Japon, en Turquie [1]. Un groupe de chercheurs de Floride (États-Unis) a rassemblé 8 familles pour identifier le gène en cause dans cette neuropathie qui, histologiquement, se traduit par des inclusions de TDP-43 (*transactive-response DNA binding protein 43*) localisées principalement dans les neurones de la substance noire, du locus *cæruleus*, mais toujours absentes dans les motoneurones [2]. L'analyse de liaison a permis de trouver un locus en 2p12-14, puis de découvrir le gène responsable, *DCTN1*, qui code la dynactine-1. Ce gène, préalablement isolé en 1996, était connu pour être à l'origine de la neuropathie motrice héréditaire distale de type 7B (HMN7B), qui se manifeste au cours de la troisième décennie de la vie par une amyotrophie des extrémités distales des membres et par une parésie pharyngée. Sa symptomatologie est donc très différente de celle du syndrome de Perry : début plus précoce et atteinte de motoneurones [3]. Outre cette amyotrophie périphérique, quelques cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) auraient des variants de *DCTN1* qui seraient des

facteurs prédisposants [4]. En ce qui concerne les malades atteints de syndrome de Perry, ils ont tous des mutations dans l'exon 2, région très conservée dans l'évolution, et celles-ci ont pour conséquence un changement d'acide aminé. Dans ce complexe dynactine-1, essentiel pour le transport intracellulaire et interagissant avec la dynéine, ces substitutions portent sur le domaine CAP-Gly et semblent déstabiliser complètement le fonctionnement du complexe dynactine. Bien que le syndrome de Perry soit très rare, la découverte du rôle de *DCTN1* dans cette maladie ainsi que dans la HMN7B et dans certaines SLA confirme l'importance de la dynactine dans le mécanisme de transport axonal des vésicules et des organites. Ce travail doit être poursuivi pour rechercher si le gène *DCTN1* n'est pas impliqué dans d'autres maladies neurodégénératives et surtout pour comprendre pourquoi les populations neuronales ont une vulnérabilité sélective selon les mutations de *DCTN1*. ♦

**Simone Gilgenkrantz**

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> **Au terme de longs débats au Parlement et d'une enquête publique dont nous avons fait état [1], la Grande-Bretagne a récemment autorisé les chercheurs à développer la technique des « cybrides ».** Il s'agit d'un transfert nucléaire (NT) interspèces, dans lequel des noyaux somatiques (SC) humains sont insérés dans des ovocytes énucléés de vache ou de lapine. Initialement envisagés comme une alternative au SCNT dans les ovocytes humains, confronté à la difficulté du recueil d'ovocytes, cette approche cybride - surtout envisagée pour l'obtention de lignées de CSEh (cellules souches embryonnaires humaines) « autologues » - a quelque peu perdu de son intérêt depuis l'avènement des iPS (*induced pluripotent stem cells*). L'équipe de R. Lanza (*Advanced Cell Technology, USA*) vient peut-être de lui infliger un coup fatal [2]. Elle a comparé le développement de cybrides obtenus par transfert de noyaux isolés du cumulus humain dans des ovocytes humains (60), bovins (88), de lapine (33) et de souris (60). Hormis les cybrides homme-souris, qui ne dépassent pas la première division, 60 % des autres embryons cybrides atteignent le stade 4 cellules, et 40 % le stade morula (8-16 cellules) et ce quelle que soit l'origine, bovine ou lapine, des ovocytes. Des pourcentages identiques sont observés dans le cas de SCNT dans des ovocytes humains (intra-espèce). Dans tous les

## Cybrides : l'échec

1. Fagot-Largeault A. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 997-1001.
2. Chung Y, et al. *Cloning Stem Cells* 2009 ; 11 : 1-11.

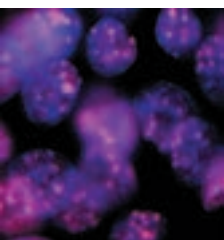
ce que traduit une augmentation globale de l'expression génique (touchant 84 % des 6 200 gènes différenciellement exprimés), l'induction spécifique de gènes pluripotents (dont le trio infernal *oct4*, *sox2*, et *nanog*), et l'extinction des gènes spécifiques du cumulus

d'origine. Il y a donc bien reprogrammation d'un état somatique vers un état pluripotent embryonnaire, et le profil de ces SCNT humains est très similaire à celui d'embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Il en est tout autrement des « embryons » cybrides : certes leur génome est bien humain, et l'on trouve aussi quelques milliers de gènes différenciellement exprimés par rapport aux noyaux du cumulus, mais sans programme embryonnaire cohérent, et *oct4*, *sox2* et *nanog* sont silencieux. Le cytoplasme des ovocytes non humains, s'il est capable de permettre les premières divisions de ces clones cybrides, est donc incapable d'induire un programme spécifiquement embryonnaire dans les noyaux somatiques adultes. Pourquoi ? Y a-t-il une spécificité d'espèce dans les mécanismes de méthylation-déméthylation du génome ? ou le relais de la transcription d'origine maternelle à zygotique ne se fait-elle pas bien dans les cybrides, car on sait que le moment de cette transition est lui aussi spécifique d'espèce, et très différent entre souris, homme ou lapine ? Pas sûr que quiconque s'attelle maintenant à résoudre le problème. ♦

**Laure Coulombel**

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org



cas, l'analyse génomique faite à partir de blastomères confirme l'origine humaine des clones cybrides, alors que les séquences du génome mitochondrial sont identiques aux séquences des ovocytes receveur. La déconvenue vient de l'analyse de l'efficacité de la reprogrammation des noyaux somatiques humains par les ovocytes bovins ou de lapine. Comme on pouvait l'espérer, les ovocytes humains (SCNT intra-espèce) induisent une reprogrammation efficace des noyaux somatiques humains transférés,

## Ateliers de formation 2009

Renseignements et inscriptions :  
Ateliers de formation Inserm  
101, rue de Tolbiac  
75654 Paris Cedex 13  
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93  
ateliers@inserm.fr



### ■ Atelier de formation n° 196

## Ubiquitine et protéines apparentées, Protéasomes : fonctions et dysfonctions

**Organisateurs :** Olivier Coux (CRBM, Montpellier), Catherine Dargemont (Institut Jacques Monod, Paris)

### Phase I • Le point sur... 10-12 juin 2009 • Saint-Raphaël

**Objectifs •** Les objectifs majeurs de cet atelier sont d'une part de permettre aux participants d'avoir un tour d'horizon sur l'état des connaissances actuelles dans le domaine des protéines de type ubiquitine (Ubiquitin, SUMO, ISG15, Nedd8), qu'il s'agisse des mécanismes de conjugaison et de déconjugaison, de leur régulation, de la compréhension et de l'analyse du protéasome, de l'étude de fonctions cellulaires contrôlées par ces modifications, et enfin de la description de pathologies associées à ces modifications. Cet atelier doit par ailleurs offrir un espace important de discussion entre conférenciers et participants, afin que chaque participant puisse y trouver autant que possible des réponses à ses problématiques.

**Public •** Chercheurs, enseignants-chercheurs, chercheurs associés, cliniciens, doctorants, ingénieurs.

Les conférences seront données en anglais.

**Programme •** Les protéines de type ubiquitine (Ubiquitin, SUMO, ISG15, Nedd8) : mécanismes de conjugaison et déconjugaison, domaines de liaison aux protéines de type ubiquitine.  
Protéasome : les différentes formes, les fonctions protéolytiques et autres fonctions, régulation.  
Fonctions des protéines de type ubiquitine.  
Ubiquitine, protéasome et pathologies.

### Phase II • Maîtrise technique Octobre 2009 • Paris/Montpellier

**Programme •** Le but de cette phase II sera d'offrir aux participants la possibilité d'apprendre les techniques les plus fréquemment utilisées mais aussi les plus délicates dans le domaine de l'Ubiquitine et du protéasome. En particulier, il s'agira de les familiariser avec les approches d'analyse, d'identification et de caractérisation des protéines ubiquitylées, et les techniques d'analyse du protéasome. Un point sera également fait sur les réactifs disponibles appropriés à leurs besoins. Purification et caractérisation des protéines ubiquitylées.  
Protéasome : purification et/ou analyse des activités.  
Ubiquitylation *in vitro*.

**Sélection •** 6 participants sélectionnés parmi les participants de la phase I sur la base de projets personnels.

---

**Avec la participation de •** Olivier Coux (Montpellier, France), Catherine Dargemont (Paris, France), Mickaël Glickman (Haifa, Israël), Fred Goldberg (Boston, USA), Ron Hay (Dundee, UK), Jon Huijbregtse (Austin, USA), Alain Israel (Paris, France), Stefan Jentsch (Munich, Germany), Frauke Melchior (Göttingen, Germany), Martin Scheffner (Constance, Germany), Thomas Sommer (Berlin, Germany), Keiji Tanaka (Tokyo, Japan), William Tansey (Cold Spring Harbor, USA), Rosine Tsapis (Paris, France).

**Date limite d'inscription : 27 mars 2009**