



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 47 | € Drosophila , sa flore intestinale, et les probiotiques                            | 50 | € Salmonelles et cacahuètes   |
| 48 | € Vitamine D, tuberculose et VIH  | 51 | € Swinger pour bien vieillir  |
| 49 | € Syndrome de Rett, autisme et régulation épigénétique d'un récepteur cholinergique | 51 | € Le vieil homme et la mer  |
| 49 | € iPS porcines : tout est bon dans le cochon  | 52 | € Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire |
| 50 | € FGF 23 et accidents cardiaques  | 52 | € Entérovirus 71 et épidémies de maladie hand-foot-mouth en Chine                         |
|    |   | 53 | € La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?  |

>La flore bactérienne intestinale (ou microbiote) est une communauté de développement normal, le métabolisme dynamique qui influence profondément la physiologie, l'immunité des cellules souches intestinales et le développement des individus. L'analyse de cet écosystème agit en modulant la signalisation d'une voie peptidique dépendant de la production d'acide acétique produit par l'enzyme PQQ-ACH (pyroquinoline quinone-dependent alcohol dehydrogenase). Les bactéries devient accessible grâce au développement de la métagénomique. Une étude menée par des chercheurs du consortium européen MetaHIT et portant sur le métagénomique de 22 sujets montre que celui-ci peut être classé en plusieurs groupes (ou entérotypes). Parfois, étant donné qu'il est plus facile d'étudier le microbiote de la drosophile que celui de l'homme, plusieurs études récentes ont utilisé comme modèle animal afin de mieux comprendre le rôle des bactéries. Une de ces études, réalisée par l'équipe de l'institut du développement de Marseille-Luminy à Marseille, montre que *Bacteroides* est indispensable à la croissance de *Drosophila*. Croissance étonnante puisque, pendant les trois stades larvaires, sa taille augmente de 200 fois. Par séquençage d'ARNr 16S, plusieurs espèces de bactéries ont été identifiées. *Bacteroides* et *Lactobacillus plantarum*. Cette dernière espèce a retenu l'attention : elle colonise l'intestin moyen, elle est retrouvée à la surface des œufs ainsi que dans l'intestin des larves. Même dans un milieu pauvre en éléments nutritifs, elle réussit à elle seule à assurer la croissance des larves, en agissant sur la voie TOR, d'abord en induisant la production par la glande prothoracique, ensuite celle d'insuline par des cellules neurosécrétrices, (à condition que la fonction de ces cellules soit préservée). Dans une autre étude plus récente, c'est le rôle de *Bacteroides pomorum* qui est analysé. Cette bactérie est présente dans le microbiote de l'homme et de la souris. Ces études et l'utilisation de *Drosophila* comme modèle animal ont d'autant plus d'intérêt à présent que la santé humaine dépend de la composition quantitative et qualitative du microbiote [5]. Certaines modifications auraient des conséquences physiopathologiques plus sévères qu'on ne l'avait imaginé, en particulier sur l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique [6]. L'importance donnée au microbiote a eu aussi pour conséquence la production de compléments alimentaires, les « probiotiques ». Elle s'accompagne d'une intense publicité pour ces nombreux produits dérivés qui auraient des effets bénéfiques sur la santé humaine et animale, mais ceux-ci restent encore à démontrer scientifiquement.

### Drosophila , sa flore intestinale, et les probiotiques

1. Arumugam M, al. Natu 2011 ; 473 : 174-80.  
 2. Storelli G, al. Cell Me 2011 ; 14 : 403-14.  
 3. Colombani J, al. Med Sci (Paris) 2004 ; 20 : 141-3.  
 4. Shin S, al. Scien 2011 ; 134 : 670-4.  
 5. Delzenne N, al. Nat Rev Endoc 2011 ; 7 : 639-46.

simone.gilgenkrantz@gmail.com

Simone Gilgenkrantz  
 médecine/sciences  
 simone.gilgenkrantz@gmail.com











## Swinger pour bien vieillir

> Notre cerveau est doté d'une extraordinaire capacité de se modeler au gré de nos expériences et de nos apprentissages et c'est ce qui le rend unique. En témoignent l'hypertrophie de l'hippocampe des chauffeurs de taxi londoniens, l'élargissement de la surface du cortex sensorimoteur représentant la main gauche chez les violonistes professionnels, et même chez le tout-venant, l'augmentation locale de matière grise après une initiation intensive au jonglage ou la répétition assidue d'un exercice d'équilibre. Une récente étude [1] a choisi de réévaluer la plasticité cérébrale fonctionnelle dans un cadre expérimental inexploré jusqu'à présent : celui d'une pratique de loisir exercée par des adultes âgés de 50 ans en moyenne, dans une activité sportive complexe mais populaire chez les seniors : le golf. Les différences de volume de matière grise chez ces golfeurs novices étaient analysées, avant et après 40 heures d'entraînement, à l'aide d'un procédé morphométrique voxel-based en IRM. La période écoulée pour réaliser cet entraînement, de 150 jours en moyenne, était néanmoins très variable (de 92 à 235 jours) car l'organisation du temps et la fréquence des séances étaient laissées au libre choix des pratiquants. Chaque golfeur était apparié à un homologue (âge, sexe) témoin inactif. Les résultats montrent qu'en induisant une augmentation locale de volume de matière grise, un entraînement de type « loisir », qui se caractérise par une pratique répétée mais non structurée et de faible intensité, conduit aux mêmes adaptations qu'un protocole d'entraînement strict, intensif et optimisé. La réalisation d'un swing efficace, chez le débutant comme chez Tiger Woods, nécessite une grande technicité car non seulement cette habileté motrice requiert une coordination intersegmentaire fine, adresse et précision, mais elle met aussi en jeu des fonctions



Harold E. Edgerton, "Densmore Shute Bends the shaft" (1938). © 2010 MIT, Courtesy of MIT Museum\*

visuo-spatiales. Les changements neuro-anatomiques ont donc eu lieu dans un réseau cortical étendu mais spécifique à la tâche et à l'apprentissage moteur (aires sensorimotrices primaires [MS, S1], autres régions frontales au niveau du PMC ventral et du gyrus inférieur ; et au niveau du lobe pariétal inférieur, du circuit miroir et de la voie dorsale du cortex visuel). Voici un argument de plus pour convaincre les seniors d'adopter un mode de vie actif pour lutter contre le vieillissement, car les corrélats neuronaux d'une pratique physique - même à faible dose - pourraient influencer favorablement le déclin cognitif qui lui est associé. Ce que ne dit pas l'étude c'est si le golf est plus efficace qu'une marche quotidienne dans cet éventuel effet neuroprotecteur, ce qui soulève également la question du rôle de l'apprentissage dans la plasticité cérébrale : se suffit-il à lui-même ou doit-il être associé à une pratique physique ? Enfin, la pratique

d'un sport est un comportement humain multidimensionnel et il est légitime de s'interroger sur l'importance de facteurs qui lui sont associés comme le plaisir, la motivation ou le sentiment de compétence. ‡

\* <http://edgerton-digital-collections.org/>

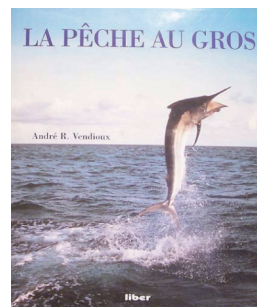
Maeva Le Goïc  
médecine/sciences et université Paris Descartes  
maevalgo@gmail.com

## Le vieil homme et la mer

> Dans la grotte de Jerimalai, au Timor oriental, des archéologues australiens ont retrouvé des traces de présence humaine datant de la fin du pléistocène pour les vestiges les plus anciens [1]. Comme il n'y a jamais eu de continuité entre l'Asie et l'Océanie, l'homme a donc dû utiliser, vers 40 000 ans BP (before present), des embarcations maritimes depuis les îles indonésiennes pour franchir la ligne Wallace<sup>1</sup> et la mer du Timor. Cette découverte est la preuve la plus ancienne de la présence humaine dans ces îles situées sur les routes de migration des hommes modernes ayant peuplé l'Australie. Les excavations dans cette grotte ont mis à jour de nombreux artefacts réalisés à partir de pierre, d'os et de coquilles. La présence de fragments de squelette de poissons pélagiques atteste que ces hommes étaient capables de pêcher en eaux profondes de gros poissons (requins, thons, espadons, marlins). Plus de 38 000 ossements (crâne, mâchoire, arêtes) appartenant à plus de 2 000 poissons ont été retrouvés, dont 50 % correspondent à des poissons pélagiques, le reste appartenant à des espèces côtières (balistes, poissons-perroquets, fréquents dans les massifs coralliens). Leur répartition change avec le temps (divisé en quatre phases) résultant en partie de l'élévation de la température et des variations du niveau de la mer. Entre 17 000 et 9 000 ans, celui-ci a monté et la grotte devait

être aussi proche du littoral qu'elle l'est aujourd'hui ; les thons et autres poissons pélagiques restent fréquents mais la proportion de carangues augmente beaucoup. La trouvaille la plus intéressante est un hameçon, taillé dans un coquillage. Datant de 17 000 ans environ, c'est le plus vieil hameçon connu à ce jour. Puis

des harpons et divers types de pointes taillées datant de l'holocène tardif (6 500-5 000 ans BP) sont retrouvés qui devaient être utilisés pour la pêche à la traîne. Mais il y a 40 000 ans quelles étaient les techniques de pêche ? Peut-être ces hommes utilisaient-ils des filets flottants, ou des sennes<sup>2</sup>, comme le feront les Égyptiens 20 000 ans plus tard. Il est sûr en tout cas que ces premiers hommes modernes étaient de fameux pêcheurs. ‡



<sup>1</sup> La ligne de Wallace, ainsi nommée parce que Alfred Russel Wallace (le contemporain de Darwin) fut le premier à observer les différences entre la faune des mammifères et des oiseaux des deux côtés de la ligne : la Wallaceie ne comprend que peu de mammifères terrestres : contrairement aux oiseaux, insectes reptiles capables de franchir cette frontière maritime, ils n'ont pas pu traverser l'océan.

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences  
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

<sup>2</sup> La senne est un filet avec poche centrale monté sur deux ralingues dont l'une est garnie de flotteurs.

## Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire

> Dans une étude antérieure, l'équipe de K. Tryggvason avait examiné le transcriptome des glomérules de souris pour identifier les transcrits spécifiques de cette structure avec l'objectif de rechercher leur rôle dans la physiologie du glomérule et, essentiellement, le maintien de la barrière glomérulaire des protéines du plasma. Un des transcrits retenus, parce qu'il était exprimé 14 fois plus dans le reste du rein et 2,8 fois plus dans les podocytes que dans les autres cellules du glomérule, code pour une protéine appelée « transcrit 1 induit par les glucocorticoïdes » (Glcci1) préalablement identifiée dans les thymocytes et dont la synthèse est stimulée par la dexaméthasone. Les fonctions de cette protéine restaient inconnues et les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone. Dans une étape, les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone.

1. Takemoto M, et al. *EMBO J* 2006 ; 25 : 1160-74.

2. Nishibori M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2037-46.

est fait d'un glomérule unique

de structure voisine de celle

Raymond Ardaillou

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

observée chez les mammifères. L'homologie de structure entre Glcci1 chez le poisson et la souris dépasse 50 %. Il y a une expression du transcrit dans l'embryon total et une forte expression de la protéine dans le glomérule, où elle colocalise avec des protéines spécifiques des podocytes comme la podocytine et la néphrine. L'injection dans l'embryon de morpholinos invalidant le transcrit et donc la fonction de Glcci1 dans le glomérule des poissons entraîne l'effacement des podocytes et une perméabilité glomérulaire accrue des protéines du plasma. Un des transcrits retenus, parce qu'il était exprimé 14 fois plus dans le reste du rein et 2,8 fois plus dans les podocytes que dans les autres cellules du glomérule, code pour une protéine appelée « transcrit 1 induit par les glucocorticoïdes » (Glcci1) préalablement identifiée dans les thymocytes et dont la synthèse est stimulée par la dexaméthasone. Les fonctions de cette protéine restaient inconnues et les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone. Dans une étape, les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone.

rendue obligatoire (près de 500 000 cas en 2008, 1,5 million touchant essentiellement les enfants de moins de 5 ans). En France, les virus CA16 et EV71 se partagent la responsabilité, mais EV71 est seul responsable des cas mortels. La région VP1 de 326 EV71 isolés de 1998 à 2005 a été séquencée, et elle est de type C4, le génotype quasi universel en Chine, à la différence de ses voisins asiatiques où plusieurs groupes de EV71 circulent simultanément. On note une évolution, d'un clade C4b avant 2004 au seul clade C4c en 2005. Le clade C4c aurait néanmoins commencé à diffuser de façon indépendante vers 1993 avant de causer des épidémies de HFMD en Chine depuis quelques années. Cette aggravation n'est due qu'à une meilleure détection ni de l'importation de nouveaux génotypes, mais plus probablement de l'accroissement de la population pathogène existante ou/et de l'apparition de nouvelles souches pathogènes. La stratégie thérapeutique sera sans doute un vaccin, ce d'autant que la stabilité de la région VP1 du pathogène est relativement longue, comme c'est le cas pour le virus CA16. La région VP1 de EV71 a été caractérisée comme de sous-groupe G4 de la séquence VP1 des autres protéines de capsid (VP2-VP4) n'induit pas de réponse antigénique. Le problème est loin d'être résolu, et les auteurs ont constaté une aggravation de d'autres épidémies EV71.

## Entérovirus 71 et épidémies de maladie hand-foot-mouth en Chine

> L'entérovirus 71 (EV71), de la famille Picornaviridae, a été observé pour la première fois en 1969 en Californie. Il est depuis responsable dans le monde de la maladie HFMD, foot, and mouth disease, maladie exanthématique fébrile, s'accompagnant de complications pulmonaires et neurologiques parfois fatale. La majorité des épidémies sévères actuelles affectent l'Asie. L'étude génotypique effectuée alors a identifié le type B5 comme le plus commun de EV71, datant de 1941, aurait divergé ultérieurement en trois groupes de B1 à B5, C (C1 à C5) et A, actuellement disparu ; des recombinaisons ont conduit à de nouveaux génotypes, mais plus probablement de l'accroissement de la population pathogène existante ou/et de l'apparition de nouvelles souches pathogènes. La stratégie thérapeutique sera sans doute un vaccin, ce d'autant que la stabilité de la région VP1 du pathogène est relativement longue, comme c'est le cas pour le virus CA16. La région VP1 de EV71 a été caractérisée comme de sous-groupe G4 de la séquence VP1 des autres protéines de capsid (VP2-VP4) n'induit pas de réponse antigénique. Le problème est loin d'être résolu, et les auteurs ont constaté une aggravation de d'autres épidémies EV71.

1. Huang S, et al. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 3653-62.

2. Tee K, et al. *J Virol* 2010 ; 84 : 3339-50.

3. Liu M, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25287.

4. Tan X, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25662.

est fait d'un glomérule unique

de structure voisine de celle

de structure voisine de celle

publique, la déclaration de la maladie a été

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

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



# La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?

>La publication du rat taupe nu a montré un taux de protéines ubiquitinylées plus faible que chez la souris et, contrairement à la souris, ce taux n'est pas modifié avec l'âge. Du génome à la physiologie

depuis 2001, un événement marquant. Cependant les travaux de physiologie du rat taupe nu est unique en ce sens récemment dans la nature sont remarquables par l'espèce qui vit extrêmement longtemps sans développer de cancers, qu'il vit dans un environnement hostile

Le rat taupe nu (*Heterocephalus glaber*) est un petit rongeur poilu à faible teneur en oxygène, et souterrain donc aux variations lumineuses. Les travaux publiés révèlent que pour chacun de ces exemples, l'expression des gènes impliqués dans la division cellulaire, la régulation de la température corporelle ou le cycle circadien est différente de celle des mêmes gènes chez la souris, le rat ou l'homme. Par exemple, alors que l'alternance de phases lumineuses et sombres régule chez la plupart des mammifères la synthèse de



© Roman Klementschitz, Wikimedia commons

de l'Afrique de l'Est (principalement Kenya, Somalie et Éthiopie). De la taille d'une souris, ce rongeur présente une exceptionnelle longévité : 31 ans en captivité, soit 10 fois la longévité (souris) associée à une capacité unique à résister aux maladies cardiovasculaires, dégénératives et aux cancers. Une telle physiologie fait du rat taupe nu un modèle animal idéal pour l'étude du vieillissement et la recherche biomédicale.

## Les secrets génétiques du rat taupe nu révélés

Une équipe internationale de scientifiques menée par V. N. Gladyshev (Broad Institute of Harvard MIT, Harvard Medical School, Boston), R. Buffenstein (University of Texas Health Science Center at San Antonio) et T. J. Park (University of Illinois, Chicago) vient de publier les séquences complètes du génome du rat taupe nu.

Ces résultats constituent une étape essentielle dans la compréhension de la longévité de ce rongeur et fournissent les outils indispensables à l'exploration de sa biologie.

La grande majorité du génome du rat taupe nu (93 %) présente une synthèse parfaite avec les génomes de l'homme, de la souris et du rat. De plus les comparaisons croisées suggèrent un taux de réarrangements depuis la séparation d'un ancêtre commun au rat et au rat il y a 73 millions d'années. Le rat taupe nu est un rongeur exceptionnel d'un point de vue comportemental et physiologique, dont le génome apparaît similaire à celui des autres mammifères.

L'analyse génétique réalisée identifie 750 gènes gagnés et 320 gènes perdus chez le rat taupe nu. Alors que plus de 75 % des gènes gagnés sont effectivement transcrits, les gènes perdus interviennent principalement dans des fonctions de biosynthèse de nucléotides et de ribosomes. Cependant, la diversité nucléotidique apparaît similaire à celle qui est observée chez l'homme mais elle est beaucoup plus faible que celle qui est observée chez la souris ou le rat.

L'analyse génétique, publiée précédemment [1], avait permis de caractériser les particularités de sa physiologie et au manque d'oxygène. Cependant, l'analyse du génome du rat taupe nu ne permet pas d'élucider toutes les particularités de sa physiologie et de sa biologie.

1. Kim EB et al. Natu 2011 ; 479 : 223-7.

2. Perez V et al. Proc Natl Acad Sci 2009 ; 106 : 3059-64

teique, publiée précédemment [2], avait

IEEP, Paris, et IRIS, Suresnes, France

antoine.bril@fr.netgrs.com

>Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales



Tarifs d'abonnement 2012

Abonnez-vous

à médecine/sciences

Bulletin d'abonnement page 114 dans ce numéro de

