



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 943 • D'une pierre deux coups : le gène *RPGR* pour deux rétinopathies
- 944 • Les tétracyclines diminuent l'infectivité du prion
- 944 • Aide et assistance anti-sepsis à la surface de la cellule endothéliale
- 945 • L'hippocampe et la petite madeleine de Proust...
- 946 • L'ostéoprotégérine, un leurre qui protège du Paget juvénile
- 946 • L'hydroxyproline d'HIF est enfouie dans pVHL
- 947 • Les NHERF modulent le transport de phosphate et l'action de la PTH
- 947 • La P-glycoprotéine assure la redistribution membranaire du cholestérol
- 948 • Thérapie génique du déficit immunitaire lié au déficit en adénosine désaminase
- 948 • *e-rice* ou la création d'un riz virtuel
- 949 • Le VEGF contre la détresse respiratoire néonatale
- 949 • Un nouveau gène dans le retard mental lié à l'X : le récepteur de l'angiotensine II AT2
- 950 • Quand la myéloperoxydase oxyde NO, la tension monte...
- 950 • Coller mais pas trop
- 951 • TRPM6 : un élément-clé dans le transport épithélial du magnésium
- 951 • Le gène *B-Raf* est muté dans le mélanome
- 952 • Dystrophies musculaires congénitales et glycosylation du dystroglycan
- 952 • Des antagonistes du TGF- $\beta$  contre les métastases
- 953 • Retour vers le fibroblaste

> En génétique, il est possible que deux maladies cliniquement distinctes soient causées par des altérations d'un seul et même gène. Cela est particulièrement vrai en pathologie rétinienne, pour laquelle *médecine/sciences* a

rapporté, au cours des dernières décennies, les nombreuses découvertes (→). Ces données se trouvent désormais sur un site : [www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/](http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/). Ainsi, la maladie de Stargardt (dystrophie maculaire récessive) est due à des mutations faux sens du gène *ABCA4*, alors que des mutations « nulles » provoquent une rétinite pigmentaire (RP) autosomique récessive (→)

(→) m/s  
1999, n°11,  
p. 1313

Selon le type de mutation, le gène *RDS* est capable de provoquer trois maladies : une RP autosomique dominante, une dystrophie maculaire vitelliforme et, en interaction avec *ROM1*, une forme adulte et dominante de dystrophie maculaire (→). Un nouvel exemple de ce phénomène vient d'être retrouvé, d'autant plus séduisant qu'il touche tantôt les cônes, tantôt les bâtonnets, c'est-à-dire les deux types de photorécepteurs de la rétine. Il s'agit du gène *RPGR*, codant pour un régulateur de GPTase de RP (*RPGR*). Cette protéine a une homologie avec *RCC1* (*regulator of chromatin condensation 1*). Elle interagit avec *RPGRP1*, protéine rétinienne spécifique dont les mutations sont responsables de l'amaurose congénitale de Leber. Le gène *RPRG* est responsable de l'une des cinq RP

(→) m/s  
1998, n°4,  
p. 492

(→) m/s  
1994, n°8-9,  
p. 908

liées à l'X et plus de 70 % des malades atteints de RP ont une RP3 liée à des mutations du gène *RPGR* localisé en Xp21.1. Les RP liées à l'X sont parmi les plus graves des rétinites. Très tôt, les malades sont héméralopes, et leur champ visuel se rétrécit progressivement au cours de la troisième et quatrième décennie de la vie. En revanche, dans la zone qui subsiste, l'acuité visuelle reste bonne et la vision des couleurs est préservée. Dans les dystrophies des cônes (COD), génétiquement très hétérogènes elles-aussi, les signes cliniques sont inverses : photophobie, diminution de l'acuité visuelle dans la région centrale, et perte de vision des couleurs. Les COD ont deux locus sur les autosomes et deux locus portés par l'X : l'un en Xp11.4-21.1 (*COD1*) et l'autre en Xp27 (*COD2*). Une équipe américaine vient de trouver que *COD1* est causée, comme RP3, par des mutations du gène *RPGR* [1]. Deux mutations sont identifiées, toutes dans la région C-terminale. En conclure que, pour RP3 et *COD1*, les mutations retentissent spécifiquement sur les cônes ou les bâtonnets, selon leur position dans le gène, serait prématuré. On peut toutefois se demander si la région C-terminale de la protéine agit sur un composant spécifique des cônes. On sait que l'inactivation de *Rpgr* chez la souris entraîne une dégénérescence des deux types de photorécepteurs. Elle est consécutive à des anomalies de transport de l'opsine (cônes) et de la rodopsine (bâtonnets). De toute façon, une bonne connaissance des fonctions de ce gène *RPRG* fera considérablement progresser la compréhension des mécanismes pathogéniques nombreux et complexes des rétinopathies. ♦

**D'une pierre deux coups : le gène *RPGR* pour deux rétinopathies**

1. Yang Z, et al. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 605-11.

## Les tétracyclines diminuent l'infectivité du prion

anormale de la protéine du prion, appelée PrP<sup>Sc</sup>, joue un rôle central dans le développement des lésions neuro-dégénératives et la transmission de la maladie. Cette protéine possède une conformation et des propriétés physico-chimiques qui la distinguent de la PrP native, en particulier une insolubilité et une résistance aux protéases qui expliquent en partie son accumulation dans le cerveau sous forme d'agrégats amorphes et de fibrilles amyloïdes. Comme une étude italo-britannique le démontre [1], les tétracyclines diminuent l'infectivité de PrP<sup>Sc</sup>. Ces antibiotiques en diminuent la

> La maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'encéphalopathie spongiforme bovine font partie des maladies à prion dans lesquelles une forme

résistance aux protéases. Dans un modèle animal de maladie à prions –

l'administration intracérébrale d'homogénat de cerveau infecté à des hamsters syriens – l'incubation du matériel infecté avec une tétracycline avant l'inoculation retarde l'apparition des signes cliniques et prolonge la survie des animaux. Cette pré-incubation prévient même la survenue de la maladie chez 30% des animaux lorsque l'inoculum est plus dilué, alors même que cette administration est létale chez tous les animaux non traités. Les signes de détérioration neurologique visibles en imagerie cérébrale et l'accumulation de PrP<sup>Sc</sup> sont en accord avec ces changements d'évolution. Enfin, une piste pour l'inactivation de produits (potentiellement) contaminés ? ♦

1. Forloni G, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 10849-54.

## Aide et assistance anti-sepsis à la surface de la cellule endothéliale

> Plusieurs modèles animaux de sepsis ont permis de montrer l'effet bénéfique de l'un des inhibiteurs plasmatiques de la coagulation, la protéine C activée (PCa). Les éléments sont assez convaincants pour avoir conduit à la mise en place d'un large essai clinique de phase III de traitement du sepsis sévère par la PCa recombinante [1]. L'efficacité thérapeutique apparente est liée en partie à l'effet anti-thrombotique de la PCa, mais elle est également associée à des effets anti-inflammatoires directs dont le mécanisme est en question depuis plusieurs années. Un article publié en juin dans *Science* [2] dévoile une partie du mystère. La PCa se fixe sur un récepteur appelé EPCR (*endothelial protein C receptor*) : cette protéine transmembranaire présente des homologies avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et CD1, et est principalement exprimée par les cellules endothéliales des gros vaisseaux. L'EPCR lui-même ne suffit pas pour que la PCa déclenche des signaux intracellulaires. Il faut pour cela l'intervention d'un second récepteur, qui appartient à la famille des récepteurs à sept domaines trans-membranaires couplés aux protéines G et activés par protéolyse (PAR), famille qui compte à l'heure actuelle 4 membres (→). À la surface de la cellule endothéliale, la PCa fixée sur l'EPCR active par protéolyse le récepteur PAR-1, stimulant en réponse la transcription de nombreux

gènes dont plusieurs sont impliqués dans la lutte contre l'inflammation ou contre l'apoptose. La collaboration EPCR / PAR-1 pourrait expliquer l'effet bénéfique de la PCa exogène dans les modèles de sepsis sévère. Il reste plusieurs points à éclaircir.

L'un d'eux est le mécanisme moléculaire qui permet à l'EPCR de se comporter comme un co-récepteur, changeant la spécificité de la PCa pour lui permettre de cliver PAR-1 et/ou positionnant l'enzyme en regard de la liaison peptidique à cliver. Un autre point d'interrogation est la différence des conséquences de l'activation des cellules endothéliales via PAR-1 selon que l'agoniste est la thrombine ou la PCa, avec un phénotype induit qui est pro-inflammatoire pour la thrombine, anti-inflammatoire pour la PCa. Comment expliquer ces réponses différentes ? Une autre équipe [3] a suggéré que la translocation du complexe EPCR/PCa dans le noyau serait, elle aussi, associée à une modification du profil d'expression des gènes. Si cela était confirmé, il est possible d'imaginer que les deux mécanismes (activation de PAR-1, translocation du complexe EPCR/PCa) pourraient s'associer ou se relayer pour donner un profil spécifique d'expression génique. Le mécanisme décrit ici pour expliquer les réponses cellulaires induites par la PCa s'applique à la cellule endothéliale, mais n'est pas généralisable à tous les types cellulaires susceptibles d'exprimer l'EPCR (comme le monocyte, par exemple), où le(s) partenaire(s) de l'EPCR reste(nt) à identifier. Le chemin est tracé. ♦

1. Bernard GR, et al. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 2051-9.
2. Riewald M, et al. *Science* 2002 ; 296 : 1880-2.
3. Esmon CT. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 51-6.

(→) m/s  
2002, n°1,  
p. 19



> **L'importance de l'aire CA1 de l'hippocampe** et des récepteurs NMDA du glutamate dans la formation et le stockage de la mémoire n'est plus à démontrer, mais le rôle des autres régions de l'hippocampe restait mal connu. Un article élégant permet de préciser le rôle de la région CA3 de l'hippocampe dans la mémoire associative, plus particulièrement dans le rappel d'un souvenir à partir de fragments de ce souvenir [1]. Les auteurs ont fabriqué des souris dont l'expression des récepteurs NMDA n'est abolie que dans les cellules de l'aire CA3 de l'hippocampe. Chez ces souris qui se développent normalement, aucun courant synaptique n'est induit par les récepteurs NMDA au niveau du CA3. La potentialisation à long-terme (LTP), un mécanisme de plasticité synaptique dépendant des récepteurs NMDA, ne peut plus être produite au niveau des synapses entre cellules pyramidales de CA3 et fibres commissurales-associatives (collatérales des axones des pyramidales de CA3), tandis qu'elle est toujours inductible au niveau d'autres synapses hippocampiques (collatérales de Schaffer/CA1 par exemple). Afin de connaître l'impact sur la mémoire de l'invalidation restreinte à l'aire CA3 de l'expression des récepteurs NMDA, les souris ont été soumises à un test de mémoire spatiale (piscine de Morris), mettant principalement en jeu l'hippocampe. Au cours de ce test, les souris doivent apprendre à retrouver une plate-forme rendue invisible par de l'eau opaque, à l'aide de 4 repères spatiaux situés autour du bassin. Les souris invalidées n'avaient aucun problème de mémoire, et apprenaient à localiser la plate-forme aussi vite que leurs congénères sauvages. Mais, contrairement aux souris normales toujours capables de localiser la plate-forme en s'aidant du seul indice restant, les souris mutantes ne trouvaient plus la plate-forme. Avaient-elles oublié plus vite que les sauvages où la plate-forme se situait ? Apparemment non, puisqu'une fois tous les indices replacés autour du bassin, elles se dirigeaient à nouveau vers la plate-forme sans hésitation. La capacité de mémorisation des mutantes était donc préservée, mais leur souvenir altéré, lorsqu'il s'agissait de se rappeler un contexte mnésique global à partir d'indices partiels. Comment l'aire CA3 organise-t-elle le phénomène de rappel ? Cette zone est très riche en récurrences (les fibres commissurales/associatives sont des ramifications des axones des cellules de CA3 innervant les cellules voisines), et serait à ce titre un « réseau associatif ». Les réseaux associatifs, au sein desquels la mémoire est stockée sous forme de modification à long terme de la force synaptique, seraient capables de restaurer un contexte mnésique à partir d'indices ou de souvenirs dégradés (comme la vue de quelques morceaux de puzzle peut restaurer l'image complète de ce puzzle). Au cours d'un test, de nombreux stimulus vont arriver sur CA3. Des synapses

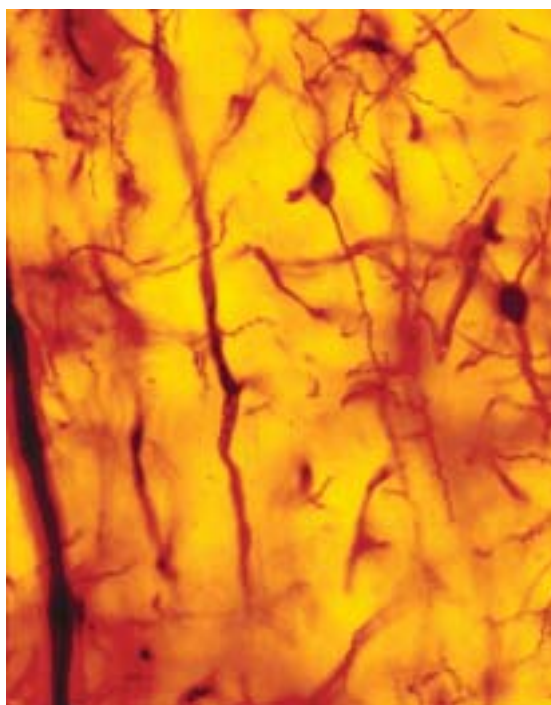
## L'hippocampe et la petite madeleine de Proust...

1. Nakasawa K, et al. *Science* 2002 ; 297 : 211-8.

récurrentes vont être alors activées (et renforcées au fur et à mesure des essais) de manière à créer un « schéma synaptique » associé à la tâche en question. Une fois la tâche apprise, il suffira de quelques indices de rappel

pour que les souris sauvages l'effectuent dans sa totalité. Au niveau cellulaire, cela se traduit par le fait qu'un stimulus partiel arrivant sur CA3 va réactiver la totalité du « schéma synaptique » dans CA3, qui sera intégralement transmis à CA1, avant d'être envoyé vers d'autres régions corticales. En revanche, les souris mutantes ne sont plus capables, lorsqu'elles ne disposent que de quelques indices, de réaliser la tâche préalablement apprise. L'absence de plasticité synaptique que crée l'absence des récepteurs NMDA au niveau du circuit récurrent chez ces animaux, suggère que le « schéma synaptique » n'a pas persisté dans CA3 après l'apprentissage, et qu'un stimulus partiel n'est pas capable de le réactiver. Seule la présentation de tous les indices (ou stimulus) pourra le restaurer. L'aire CA3 de l'hippocampe, et plus précisément le circuit récurrent, sont donc nécessaires au renforcement des traces mnésiques, mais surtout à la restauration de souvenirs dans leur intégrité à partir de fragments de ces souvenirs. Il n'est donc pas du tout certain que chez les souris dépourvues de récepteur NMDA dans le CA3, l'odeur d'une petite madeleine fasse ressurgir tous leurs souvenirs d'enfance... ♦

.....



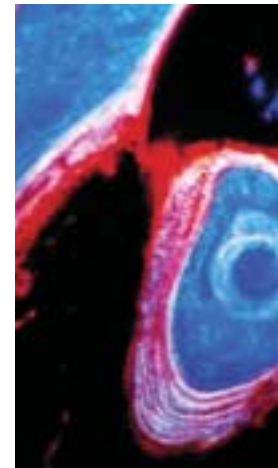
## L'ostéoprotégérine, un leurre qui protège du Paget juvénile

1. Whyte MP, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 175-84.

à partir de cellules hématopoïétiques, expriment à leur surface un récepteur appelé RANK qui active NF- $\kappa$ B. Ce récepteur se lie à un facteur de différenciation des ostéoclastes, protéine circulante libérée par des cellules mésenchymateuses, qui recrute et active les ostéoclastes. Ce système est tempéré par une protéine plasmatisque, l'ostéoprotégérine, qui fonctionne comme un récepteur-leurre circulant du facteur de différenciation des ostéoclastes, empêchant celui-ci de se fixer sur les ostéoclastes. Le rôle majeur de cette protéine dans le contrôle du remodelage osseux vient d'être établi par la découverte d'une délétion homozygote dans le gène, porté par le

> **Le remodelage osseux** dépend de l'activité des ostéoblastes, qui fabriquent le tissu ostéoïde et permettent sa minéralisation, et des ostéoclastes qui résorbent l'os. Les ostéoclastes matures et leurs précurseurs, recrutés

chromosome 8, qui code pour l'ostéoprotégérine chez deux patients atteints de maladie de Paget juvénile, ostéopathie autosomique récessive caractérisée par un remodelage osseux exagéré, une ostéopénie et des fractures aboutissant à des déformations osseuses invalidantes [1]. Chez ces sujets, la concentration circulante d'ostéoprotégérine est effondrée alors que celle du facteur de différenciation des ostéoclastes est très augmentée. Cette observation confirme le rôle crucial de RANK dans l'activité des ostéoclastes. Les conséquences osseuses des mutations de RANK avec gain de fonction avaient déjà été rapportées. Le démembrement moléculaire de ces maladies graves du squelette continue et bouleverse la conception classique du contrôle de la masse osseuse. ♦



> **Au fur et à mesure qu'une tumeur se développe, certaines cellules tumorales s'éloignent des vaisseaux sanguins et leur environnement s'appauvrit en oxygène (hypoxie) et en nutriments.** Comme elles ne peuvent pas se développer dans ces conditions restrictives, les cellules tumorales répondent en synthétisant un facteur de transcription appelé HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*). Ce facteur, en condition de stress hypoxique, est stable. Il se localise dans le noyau où il active en particulier le gène codant pour le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), une molécule centrale dans la formation de nouveaux vaisseaux. La stabilité et l'activité de transactivation d'HIF-1 $\alpha$  sont contrôlées de façon très fine par deux types de modifications post-traductionnelles, l'hydroxylation et la phosphorylation. En conditions normales d'oxygénation, HIF-1 $\alpha$  est hydroxylé sur deux résidus prolines (P402 et P564) par une prolyl hydroxylase dépendante de l'oxygène, de l'oxoglutarate et du fer. HIF-1 $\alpha$  hydroxylé est ensuite reconnu par la protéine suppresseur de tumeurs pVHL (*von Hippel-Lindau*) qui possède une activité E3 ubiquitine ligase. HIF-1 $\alpha$  est ainsi ubiquitinylé et dégradé par le protéasome. Deux études récentes [1, 2] ont décrit la structure cristallographique

## L'hydroxyproline d'HIF est enfouie dans pVHL

d'un peptide contenant le site d'hydroxylation P564 fixé à pVHL en association avec ses partenaires élongine B et C (VBC). Ces peptides, de 20 et 33 acides aminés, respectivement, possèdent deux segments qui se fixent à pVHL : un seg-

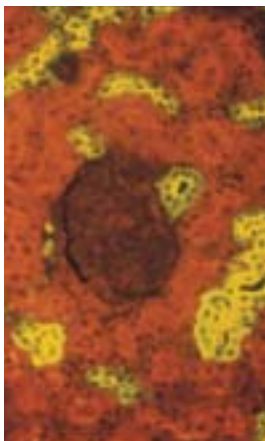
ment N-terminal LAHypYI et un segment C-terminal DFQL. Les quatre acides aminés séparant ces segments forment une boucle qui n'interagit pas avec pVHL. Le segment N-terminal contribue à la majorité de l'interaction et le résidu Hyp564 enfoui dans une poche profonde interagit essentiellement avec les résidus W88, Y98, S111, H115 et W117 du domaine  $\beta$  de pVHL. Ces résidus de pVHL sont très conservés entre les espèces et la mutation des résidus Y98, S111 et W117 abolit l'interaction avec pVHL. Il est intéressant de noter que la mutation de ces résidus est fréquente dans les cancers du syndrome de von Hippel-Lindau et dans les carcinomes du rein à cellules claires. Dans ces différents types de cancer, HIF-1 $\alpha$  est présent de façon constitutive, et les tumeurs qui se développent sont très vascularisées. Les résidus des deux segments d'HIF-1 $\alpha$  étant très conservés entre les espèces mais ayant peu d'influence sur l'interaction avec pVHL, il est possible que ces résidus soient importants pour l'interaction avec la prolyl hydroxylase d'HIF. Des études de compétition avec un peptide contenant P402 suggèrent que pVHL se fixe de la même manière à ce site. En conclusion, ces études de structure suggèrent que l'hydroxyproline seule apporte la spécificité et l'affinité de l'interaction entre HIF-1 $\alpha$  et pVHL. ♦

1. Min JH, et al. *Science* 2002 ; 296, 1886-9.
2. Hon WC, et al. *Nature* advance online publication 5 June (doi:10.1038/nature00767)



> **Les NHERF (*Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor*)** sont une famille de protéines qui comportent deux domaines PDZ leur permettant d'interagir avec d'autres protéines, en particulier des protéines membranaires - transporteurs, récepteurs - telles que les échangeurs sodium-proton NHE. Cette interaction est importante tant pour l'ancrage membranaire de ces protéines que pour le contrôle de leur activité par les kinases. Deux isoformes de NHERF ont été identifiées, NHERF-1 et NHERF-2. Dans le rein, les cellules du tubule proximal expriment à la fois NHERF-1 et NHERF-2 en position apicale. C'est aussi dans la bordure en brosse de ces cellules que sont localisés deux transporteurs partenaires des NHERF, l'échangeur NHE3 et le co-transporteur sodium-phosphate Npt2. Le rôle majeur de NHERF-1 dans le contrôle de l'excrétion du phosphate vient d'être démontré par l'inactivation, par recombinaison homologue, du gène codant pour cette protéine [1]. Les souris dépourvues de NHERF-1 présentent une fuite rénale de phosphate qui aboutit à une diminution de la masse osseuse. Cette fuite est également observée chez les animaux hétérozygotes *NHERF-1<sup>+/-</sup>* et elle est accom-

pannée d'une excrétion urinaire accrue de calcium. La fuite de phosphate est liée à un défaut d'adressage membranaire du transporteur Npt2 dans la bordure en brosse alors



> **La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire de la famille ABC (*ATP-binding cassette*)** dont la surexpression par des cellules tumorales leur confère un phénotype de résistance non sélective (MDR pour *multidrug resistance*)

aux chimiothérapies anticancéreuses en expulsant les drogues hors des cellules. Si l'implication de la P-gp en cancérologie a été très étudiée, le(s) rôle(s) physiologique(s) de cette protéine reste(nt) très mystérieux. On a proposé une action de « détoxification » cellulaire, le transport de substrats stéroïdes tels que la vitamine D et l'aldostérone, ou encore une activité de *flip-floppase* impliquée dans le réarrangement des deux feuillettes de la bicouche lipidique qui constituent les membranes cellulaires. En l'absence de tout substrat connu de la P-gp, une activité ATPase reste mesurable, ce qui a orienté une équipe du CEA (France) vers la recherche d'autres fonctions de la P-gp membranaire, en particulier les interactions de cette protéine avec le cholestérol

**La P-glycoprotéine assure la redistribution membranaire du cholestérol**

même que l'abondance de la protéine dans les cellules n'est pas modifiée. En revanche, l'adressage apical de l'échangeur NHE3 et de la protéine NHERF-2 est normal chez les souris mutantes. Le groupe de Segre [2] vient de disséquer le rôle de NHERF-2 dans la signalisation couplée au récepteur de l'hormone parathyroïdienne PTH1R. Cette équipe démontre que NHERF-1 et NHERF-2 se lient au PTH1R et à une isoforme de la phospholipase C, la phospholipase C $\beta$ 1. Lorsque cette interaction est établie, les ligands du récepteur (PTH et PTHrP) stimulent fortement la phospholipase C alors que l'activation de l'adénylyl cyclase est réduite en raison d'une stimulation des protéines G inhibitrices G<sub>i/o</sub>. La présence du récepteur PTH1R dans les membranes apicales et basolatérales des cellules tubulaires proximales rend cette observation passionnante : les récepteurs basolatéraux, en l'absence de NHERF, stimuleraient l'adénylyl cyclase tandis que les récepteurs apicaux, interagissant avec NHERF, activeraient la phospholipase C et entraîneraient l'internalisation du transporteur de phosphate Npt2. Ces résultats indiquent le haut degré de sélectivité des protéines NHERF dans le choix de leurs partenaires. Ils suggèrent également que des mutations de NHERF doivent être recherchées chez les patients atteints d'une fuite rénale de phosphate, fuite responsable de lithiases rénales et d'une déminéralisation osseuse. ♦

\*\*\*\*\*

**Les NHERF modulent le transport de phosphate et l'action de la PTH**

1. Shenolikar S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 11470-75.
2. Mahon MJ, et al. *Nature* 2002 ; 417 : 858-61.

[1]. Ces chercheurs ont montré que l'activité ATPase « basale » de la P-gp dépend du contenu en cholestérol des membranes plasmiques ; cette activité diminue lorsque les membranes sont appauvries en cholestérol. Il existe un antagonisme mutuel entre le cholestérol et des substrats de la P-gp sur l'activité ATPase de celle-ci. Plus important encore, la P-gp assure une redistribution du cholestérol du feuillet cytosolique vers le feuillet externe des membranes plasmiques. Cette activité de redistribution est réduite en présence de concentrations importantes de substrats de la P-gp. Ces observations suggèrent que l'une des fonctions physiologiques de la P-gp est d'assurer la translocation du cholestérol vers le feuillet externe des membranes plasmiques, contribuant ainsi à stabiliser les micro-domaines membranaires riches en cholestérol, radeaux (*rafts*) et cavéoles. Lorsque l'on sait l'importance cruciale de l'intégrité de ces domaines dans le fonctionnement des protéines membranaires, transporteurs et enzymes, on mesure l'intérêt de cette découverte

1. Garrigues A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 10347-52.

d'un nouveau rôle de la P-gp. ♦

\*\*\*\*\*

## Thérapie génique du déficit immunitaire lié au déficit en adénosine désaminase

> **Le bénéfice apporté par la** thérapie génique est d'autant plus important qu'il existe un avantage sélectif des cellules corrigées sur les cellules non corrigées. Cet avantage sélectif est

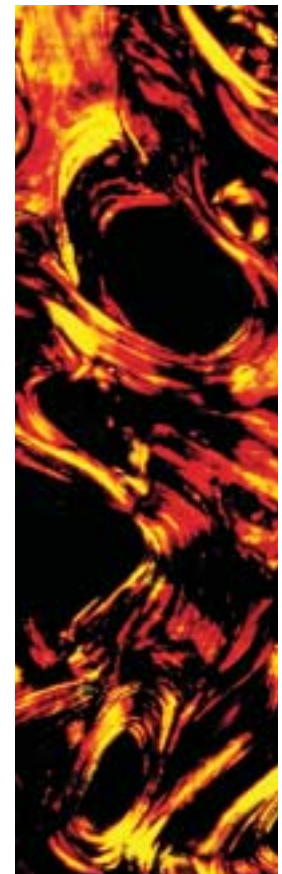
illustré par le succès de la thérapie génique comme traitement du déficit immunitaire combiné sévère (DICS) lié à un déficit de la chaîne  $\gamma$ c par injection de cellules souches hématopoïétiques (CSH) transduites *ex vivo* par le gène  $\gamma$ c sain [1]. Le DICS lié à un défaut en adénosine désaminase (ADA) est un déficit immunitaire complexe qui résulte, en partie au moins, de l'intoxication, par les métabolites toxiques, des lignées lymphoïdes. Le traitement, jusqu'alors utilisé dans ce DICS consistait en des injections de PEG-ADA capable de limiter l'accumulation des métabolites toxiques. Les essais de thérapie génique par correction *ex vivo* de CSH, comme traitement de ce DICS, s'étaient soldés par des échecs. Ces essais avaient été effectués alors que les patients recevaient un traitement par PEG-ADA limitant ainsi l'avantage sélectif des cellules transduites. Dans un article récent, Aiuti *et al.* décrivent les résultats obtenus chez deux patients atteints de DICS lié à un défaut de ADA et ayant reçu un traitement par thérapie génique en dehors de tout traitement par PEG-ADA et après un conditionnement non myéloablatif afin de favoriser la différenciation précoce des CSH transduites. La correction du déficit immunitaire est totale chez un

patient (P1) mais reste partielle chez le deuxième (P2). L'avantage sélectif des cellules corrigées est illustré par le taux de cellules transduites observées chez le premier patient : plus de 10 % des cellules

1. Cavazzana-Calvo M, *et al.* *Science* 2000 ; 288 : 669-72.
2. Aiuti A, *et al.* *Science* 2002 ; 28 : 2410-3.

CD34<sup>+</sup> médullaires, 5 à 10 % des cellules des différentes lignées hématopoïétiques, et plus de 70 % dans le cas des lignées lymphoïdes, taux qui restent stables au cours du temps. De plus, dans la lignée lymphoïde B, ce taux de transduction varie avec le stade de maturation : il est de 8,5 % pour les pré-B, 17 % pour les lymphocytes B immatures de la moelle osseuse et plus de 80 % pour les lymphocytes B matures périphériques. Des différences dans le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> transduites injectées (2,1x10<sup>6</sup> [P1] *versus* 0,19 x 10<sup>6</sup>/kg [P2]), le conditionnement (busulfan IV[P1] *versus per os* [P2]) et l'âge des patients (7 mois [P1] *versus* 30 mois [P2]) pourraient rendre compte de la différence de reconstitution immunitaire observée entre ces deux patients. Il est donc possible d'obtenir un avantage sélectif au décours du traitement par thérapie génique du DICS lié à un défaut d'adénosine désaminase. Cependant, les rôles respectifs du conditionnement non myéloablatif d'une part et de la suspension du traitement par PEG-ADA d'autre part restent non élucidés. ♦

\*\*\*\*\*



> **Le riz est l'aliment de** base de la moitié de l'humanité, et ceci sous des climats variés, d'où une nécessaire adaptation de la plante à chacun de ces climats. Le génome du riz est

## e-rice ou la création d'un riz virtuel

1. Harris SB. *EMBO Rep* 2002 ; 3 : 511-3.

aussi, parmi tous ceux des céréales, le plus petit (430 millions de pb seulement), le plus facile à étudier pour une application ultérieure des données à d'autres céréales, blé ou maïs. Ces deux caractéristiques très différentes justifient les recherches pour en développer de nouvelles variétés. Certaines ont déjà été présentées aux lecteurs de *médecine/sciences*, le riz en or, le riz semi-nain. Un nouveau projet, prévu sur sept ans, coordonné par des groupes japonais, mais en fait international puisqu'il implique huit pays, a vu le jour en 2001, et est un exemple de collaboration entre

recherche publique et privée [1]. Il combine les sciences de la vie et les sciences de l'information, son but étant de développer des systèmes logiciels qui prédiront *in silico* les fonctions des gènes.

Appliquée au riz, mais aussi à d'autres produits alimentaires, l'idée fondatrice est de créer des bases de données et des simulations, destinées à guider des expériences de contrôle. Il commence, en partant des variétés existantes, par la création de bases de données, les croisements se feront ensuite *in silico* ainsi que l'étude des effets de l'environnement. Le but est de créer un riz virtuel (*e-rice*). Et puis, si l'on en croit les initiateurs du projet, leur ambition ne s'arrête pas là. Pourra-t-on simuler aussi les modifications d'une protéine ou la vie d'une cellule ?... ♦

\*\*\*\*\*



### > La survenue d'un syndrome de détresse

respiratoire est une complication majeure de la prématurité, due à la production insuffisante de surfactant par les pneumocytes de type 2 immatures. Ces cellules synthétisent du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) qui stimule, d'une part, l'angiogenèse et, d'autre part, la croissance et la différenciation épithéliales. Elles expriment également les récepteurs du VEGF. La synthèse de VEGF est stimulée par l'hypoxie qui active les facteurs de transcription HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$  (*hypoxia-inducible transcription factor-1 $\alpha$  and 2 $\alpha$* ). Ceux-ci se lient à un élément de réponse spécifique du promoteur du VEGF. HIF-2 $\alpha$  est exprimé par les pneumocytes de type 2 fœtaux, ce qui a incité le groupe de Carmeliet à évaluer le rôle de ce facteur de transcription et celui du VEGF dans la maturation pulmonaire fœtale [1]. L'inactivation du gène codant pour HIF-2 $\alpha$  par recombinaison homologue entraîne à la

## Le VEGF contre la détresse respiratoire néonatale

1. Compernelle V, et al. *Nat Med* 2002 ; 8 : 702-10.

rôle des différentes isoformes du VEGF a été conduite en utilisant des animaux exprimant sélectivement l'une des trois isoformes connues. L'expression exclusive du VEGF<sub>120</sub> (forme diffusible) entraîne un syndrome de détresse respiratoire, ce qui n'est pas le cas si l'une des isoformes 164 ou 188 (qui se lient toutes deux à la matrice extracellulaire) est exprimée seule. De plus, l'administration intra-utérine d'anticorps bloquant les récepteurs de type 2 du VEGF entraîne également une détresse respiratoire néonatale. Dans un modèle expérimental de prématurité pulmonaire entraînant une détresse respiratoire à la naissance, l'administration de VEGF dans le liquide amniotique 24 heures avant la délivrance ou

naissance des souriceaux un syndrome de détresse respiratoire en rapport avec un défaut de synthèse du surfactant portant à la fois sur les phospholipides et sur les protéines SP-A, SP-B et SP-D. La synthèse pulmonaire de VEGF est effondrée chez ces animaux. L'analyse du rôle des différentes isoformes du VEGF a été conduite en utilisant des animaux exprimant sélectivement l'une des trois isoformes connues. L'expression exclusive du VEGF<sub>120</sub> (forme diffusible) entraîne un syndrome de détresse respiratoire, ce qui n'est pas le cas si l'une des isoformes 164 ou 188 (qui se lient toutes deux à la matrice extracellulaire) est exprimée seule. De plus, l'administration intra-utérine d'anticorps bloquant les récepteurs de type 2 du VEGF entraîne également une détresse respiratoire néonatale. Dans un modèle expérimental de prématurité pulmonaire entraînant une détresse respiratoire à la naissance, l'administration de VEGF dans le liquide amniotique 24 heures avant la délivrance ou dans la trachée après la naissance améliore significativement la maturation pulmonaire et la survie des animaux. Ces résultats spectaculaires démontrent le rôle de la cascade HIF-2 $\alpha$  – VEGF dans la maturation fœtale. Le potentiel thérapeutique de cette observation reste à confirmer  $\diamond$



### > Les angiotensines II et III

ont la même affinité pour les récepteurs de type I (AT1) ou de type II (AT2). Si l'implication des premiers dans le contrôle des fonctions cardiovasculaires et de l'homéostasie hydrosodée est bien connue, le rôle des récepteurs AT2 reste encore mal défini. L'expression d'AT2 est précoce au cours du développement embryonnaire et maximale vers la fin de la gestation et en post-natal immédiat [1]. Chez le rat adulte, AT2 est exprimé uniquement dans les surrénales, l'ovaire et dans des régions cérébrales principalement impliquées dans la régulation des fonctions motrices et sensorielles. Cette expression transitoire suggérait un rôle du récepteur AT2 dans la maturation-différenciation du SNC. Parmi les modifications comportementales observées chez les souris invalidées pour son gène, certaines étaient compatibles avec ce rôle [2]. Cette dernière hypothèse vient d'être renforcée par la découverte de mutations du gène *AGTR2* codant pour le récepteur AT2 dans le retard mental lié à l'X [3]. Chez une patiente qui présentait une translocation chromosomique X;7 et un retard mental modéré, seul parmi plusieurs candidats, le gène *AGTR2* n'était pas exprimé. Des mutations furent alors recherchées dans trois groupes de patients, dont deux avaient un retard mental lié avec plus ou moins de certitude à la région du chromosome X incluant la région d'intérêt, et 552 patients avec un retard mental non

## Un nouveau gène dans le retard mental lié à l'X : le récepteur de l'angiotensine II AT2

identifié mais négatif pour l'expansion *FMRI*. Dix des 590 patients mâles testés dans ces trois groupes présentaient des modifications dans la séquence du gène *AGTR*, une mutation entraînant un changement du cadre de lecture et trois mutations faux-sens. Aucune de ces mutations n'était présente sur les chromosomes X d'individus normaux. Quatre variants polymorphes furent aussi identifiés. Un seul des 10 patients était hypertendu, 5 avaient de crises d'épilepsie, et le phénotype clinique était très variable, avec deux patients autistes. La distribution du récepteur AT2 dans le cerveau humain adulte, essentiellement dans le cervelet, apparaît beaucoup plus restreinte que chez les rongeurs, mais aucune donnée n'est encore disponible sur son expression au cours du développement de l'enfant. Quoi qu'il en soit, le récepteur AT2 doit désormais être ajouté à la liste des gènes mutés dans le retard mental lié à l'X et qui semblent importants pour la maturation cérébrale [4].  $\diamond$

identifié mais négatif pour l'expansion *FMRI*. Dix des 590 patients mâles testés dans ces trois groupes présentaient des modifications dans la séquence du gène *AGTR*, une mutation entraînant un changement du cadre de lecture et trois mutations faux-sens. Aucune de ces mutations n'était présente sur les chromosomes X d'individus normaux. Quatre variants polymorphes furent aussi identifiés. Un seul des 10 patients était hypertendu, 5 avaient de crises d'épilepsie, et le phénotype clinique était très variable, avec deux patients autistes. La distribution du récepteur AT2 dans le cerveau humain adulte, essentiellement dans le cervelet, apparaît beaucoup plus restreinte que chez les rongeurs, mais aucune donnée n'est encore disponible sur son expression au cours du développement de l'enfant. Quoi qu'il en soit, le récepteur AT2 doit désormais être ajouté à la liste des gènes mutés dans le retard mental lié à l'X et qui semblent importants pour la maturation cérébrale [4].  $\diamond$

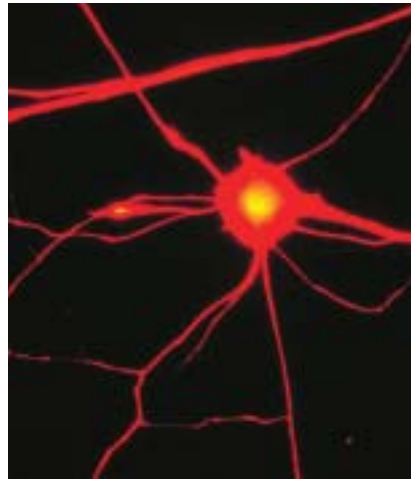
1. Nuyt I, et al. *J Comp Neurol* 1999 ; 407 : 193-206.
2. Sakagawa T, et al. *Life Sci* 2000 ; 67 : 2577-85.
3. Vervoort VS, et al. *Science* 2002 ; 296 : 2401-3.
4. Chelly J, Mandel JL. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 669-80.

> **La myéloperoxydase (MPO) est une hémoprotéine présente principalement dans les polynucléaires neutrophiles (PN).** Cette enzyme joue un rôle primordial dans la défense antimicrobienne. Au cours de l'activation des PN, la MPO est relarguée dans le milieu extracellulaire et utilise le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (formé par la NADPH oxydase des PN) pour synthétiser l'acide hypochloreux (HOCl), bactéricide, et d'autres espèces oxydantes. Lorsque survient un état inflammatoire, une altération du fonctionnement vasculaire y est associée que l'on rapporte à la présence des neutrophiles et à une diminution de la NO. Or, il s'avère que la production de MPO est également augmentée dans ce cas, et un article récent de *Science* incrimine l'enzyme dans ce dysfonctionnement vasculaire [1]. Dans un modèle murin d'inflammation aiguë, la présence de MPO a été détectée à la surface et dans les cellules endothéliales, alors que ces cellules n'expriment pas la MPO, et selon toute probabilité, les neutrophiles activés présents localement en sont la source. Par ailleurs, dans des expériences *ex-vivo* utilisant des fragments d'aorte prétraités par l'acétylcholine, la présence de MPO coïncide avec la diminution de l'effet relaxant du NO sans que la voie de signalisation du NO soit altérée, ce phéno-

mène étant indépendant de la production de HOCl. La MPO participe donc au dysfonctionnement vasculaire pendant l'inflammation aiguë en modulant la production de NO et/ou en diminuant sa bio disponibilité. Des travaux antérieurs ont déjà suggéré une interaction directe entre MPO et NO. Pour tester cette hypothèse, les cellules de la lignée myéloïde humaine K562 ont été transfectées avec l'ADNc codant la MPO et la vitesse de consommation du NO a été mesurée en présence d' $H_2O_2$  : une forte augmentation (x 4) de la consommation de NO et de l'activité MPO (x 6) a été observée de façon concomitante dans la lignée transfectée. Enfin, l'addition de substrats de MPO (tyrosine, ascorbate) dans le milieu réactionnel facilite le catabolisme du NO. Le mécanisme physiologique proposé pour expliquer la consommation du NO, est finalement l'oxydation du NO en nitrite  $NO_2^-$  par les radicaux (tyrosyl, ascorbyl) produits par la MPO. Cette fonction de NO oxydase qu'assure la MPO suggère l'implication des peroxydases dans des processus de régulation physiologique, et invite à reconsidérer les possibles conséquences physiopathologiques des variations d'activité de ces enzymes en particulier dans les maladies cardio-vasculaires. ♦

## Quand la myéloperoxydase oxyde NO, la tension monte...

1. Eiserich JP, et al. *Science* 2002 ; 296 : 2391-4.



## Coller mais pas trop

> **Au cours de sa différenciation, un neurone étend un long prolongement qui deviendra son axone.** L'axone d'un motoneurone peut mesurer plus d'un mètre chez les grands mammifères soit de l'ordre de 10 000 fois la taille du corps cellulaire. La croissance de cette extension membranaire nécessite un apport de membrane très important et un guidage précis. La progression de l'extrémité de l'axone (appelée cône de croissance) met en jeu des molécules d'adhérence qui lui permettent de coller aux cellules environnantes. Parmi les molécules d'adhérence cellulaires importantes dans ce processus on trouve L1, une protéine trans-membranaire de la superfamille des molécules à domaines immunoglobuline, à laquelle appartient aussi N-CAM (*neural cell adhesion molecule*). Le domaine extracellulaire de L1 exprimé à la surface d'un axone en phase de croissance forme des homo-dimères avec d'autres molécules de L1 présentes par les cellules avoisinantes. La forme neuronale de L1 diffère de la forme non neuronale par la présence d'un exon codant pour un motif de 4 acides aminés qui facilite l'endocytose de cette molécule ; l'adhérence cellulaire *via* cette forme est plus faible que celle qu'entraîne la forme non-neuronale. L'équipe de V. Lemmon montre qu'une tyrosine, adja-

cente à ce motif de 4aa, est phosphorylée par la tyrosine kinase p60src. La phosphorylation inhibe l'endocytose et la forme déphosphorylée est concentrée aux sites

d'interaction cellulaire et dans des vésicules à l'intérieur du cytoplasme [1]. De plus, ce même site de L1 interagit soit avec une molécule permettant l'endocytose, soit avec l'ezrine, une molécule d'ancrage des microfilaments d'actine. Une forme dominante négative de l'ezrine entraîne la formation de protrusions membranaires et une augmentation de la ramification des axones [2]. En conséquence, la phosphorylation par p60src et l'ezrine contrôlent la stabilité de L1 au niveau de la membrane plasmique et donc la croissance axonale. En effet, une stabilisation importante de L1 dans la membrane est corrélatée à une adhérence importante de l'axone, ce qui l'empêche de pousser. Il lui faut donc coller... mais pas trop !! ♦

1. Schaefer AW, et al. *J Cell Biol* 2002 ; 157 : 1223-32.  
2. Dickson TC, et al. *J Cell Biol* 2002 ; 157 : 1105-12.





> **L'hypomagnésémie familiale avec hypocalcémie secondaire est une** maladie autosomique récessive qui se manifeste peu après la naissance par des convulsions et une tétanie dues à des concentrations plasmatiques et tissulaires de magnésium effondrées. Celles-ci perturbent de façon majeure le fonctionnement des glandes parathyroïdes et le défaut de sécrétion de la PTH est responsable de l'hypocalcémie observée chez ces patients. En l'absence d'apports massifs et permanents de magnésium, cette maladie peut entraîner des lésions neurologiques parfois fatales. La cause de la maladie reste inconnue ; un défaut d'absorption intestinale du magnésium a été suspecté, sans que les bases moléculaires en soient connues, et une fuite urinaire de cet ion associée au défaut d'absorption intestinale reste possible. Des mutations de la protéine TRPM6 viennent d'être rendues responsables de la maladie [1, 2]. TRPM6 est une protéine récemment découverte, dont le gène est situé dans la région 9q22, qui appartient à la sous-famille TRPM, elle-même branche de la famille TRP (*transient receptor potential*) constituée de canaux ioniques à six domaines transmembranaires. Les protéines TRPM possèdent de plus un domaine  $\alpha$ -kinase. Il existe une grande homologie entre TRPM6 et TRPM7,

1. Schlingmann KP, et al. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 166-70.
2. Walder RY, et al. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 171-4.

### TRPM6 : un élément-clé dans le transport épithélial du magnésium

une protéine largement exprimée qui a des propriétés de canal perméable aux cations divalents. Les deux études récentes, portant sur 12 familles distinctes, font la preuve que TRPM6 est exprimée tout le long du tube digestif, aussi bien chez le rat que chez l'homme, et dans les tubules distaux du rein, site majeur de réabsorption tubulaire du magnésium. Cette localisation, qui suggère que TRPM6 joue un rôle dans l'excrétion urinaire de magnésium, trouve une confirmation fonctionnelle dans l'observation que les patients atteints, en majorité de sexe masculin, ont une magnésurie anormalement élevée compte tenu de la concentration plasmatique de cet ion. Ces études identifient donc TRPM6 comme le premier élément moléculaire impliqué à la fois dans l'absorption intestinale et dans la réabsorption rénale du magnésium. Pourquoi, malgré une transmission autosomique récessive, les patients atteints sont-ils en majorité des garçons ? Pourquoi TRPM6, si proche de sa cousine atteinte, est-elle incapable de suppléer à la perte de fonction de TRPM6 ? Les prochains épisodes devraient apporter des réponses. ♦

\*\*\*\*\*



> **Une étude exhaustive rassemblant des** laboratoires venant de quatre continents a recherché [1] dans plus de 500 lignées cancéreuses, ou cultures primaires issues de cancers humains, les mutations somatiques pouvant exister au niveau du gène *B-Raf*, un cousin du gène prototype *Raf-1* normalement activé par la GTPase monomérique Ras. Les auteurs indiquent que le gène *B-Raf* est muté dans un nombre non négligeable de lignées colo-rectales mais surtout dans 60 % de lignées transformées de mélanome et des cellules primaires issues de mélanomes. Quelle ne fut pas leur surprise d'enregistrer que la quasi-totalité (>90 %) des mutations retrouvées est une transition T→A, un changement très différent de celui qu'induit les ultraviolets qui constituent pourtant le principal risque environnemental dans l'étiologie de ce cancer. Cette transition entraîne une transformation du résidu valine 599 en acide glutamique qui a lieu au niveau du site catalytique de fixation de l'ATP et qui conduit invariablement à une activité kinase constitutive, confirmée par l'activité

### Le gène B-Raf est muté dans le mélanome

1. Davies H, et al. *Nature* 2002; 417: 949-54.
2. Mason CS, et al. *EMBO J.* 1999 ; 1 : 2137-48.

transformante détectée à la fois *in vitro* et *in vivo* [1]. L'analyse, sur ce large panel de cellules, des mutations présentes sur Ras, indique que les mutations touchant à la fois Ras et B-Raf sont rarissimes et en tout cas, qu'il n'existe pas de cas où Ras soit muté lorsque B-Raf est lui-même muté sur ce site 599. De plus, un anticorps neutralisant Ras n'a aucun effet de blocage sur la prolifération induite par la mutation 599 de B-Raf, renforçant l'idée que cette mutation découple Ras de son substrat naturel. L'addition d'un inhibiteur spécifique du substrat de B-Raf bloque l'effet mitogène qu'entraîne cette mutation, ce qui permet aux auteurs de conclure que le signal biochimique induit par B-Raf muté passe toujours, du moins en partie, par la cascade de kinases Raf→MEK→MAPK. La raison vraisemblable pour laquelle B-Raf constitue une meilleure cible que Raf-1 pour les processus de mutation est l'absence dans B-Raf des mêmes sites régulateurs nécessaires à l'activation de Raf-1 [2]. Ces résultats offrent une réelle nouvelle cible thérapeutique pour un cancer dont l'incidence augmente et pour lequel peu de possibilités thérapeutiques existent aux stades avancés. ♦

\*\*\*\*\*

## Dystrophies musculaires congénitales et glycosylation du dystroglycan

1. Moore SA, et al. *Nature* 2002 ; 418 : 422-5.
2. Michele DE, et al. *Nature* 2002 ; 418 : 417-21.

> **Le dystroglycan, membre hautement glycosylé du complexe de la dystrophine musculaire, est également**

présent dans le cerveau, mais sa fonction y est inconnue. Dans le muscle, cette protéine joue un rôle essentiel de pivot entre le complexe membranaire et intracellulaire de la dystrophine et la matrice extracellulaire. L'équipe de K. Campbell, déjà pionnière dans la caractérisation musculaire de ce complexe, vient d'identifier une de ses fonctions cérébrales. L'inactivation conditionnelle cérébrale de ce gène (l'inactivation classique est létale très précocement) entraîne différents degrés d'anomalies neuronales, reflétant notamment une désorganisation de la lame basale de la *glia limitans*. Les études électrophysiologiques révèlent chez les animaux mutants une altération de certaines fonctions hippocampiques, comme la LTP (*long term potentiation*), suggérant un rôle post-synaptique de la protéine dans l'apprentissage et la mémorisation [1]. La maladie humaine la plus proche de ce phénotype est la lissencéphalie de type II rencontrée notamment dans la maladie de Fukuyama (FCMD), myopathie congénitale due à l'altération du gène de la fukutine, ou dans la maladie muscle-oeil-cerveau (MEB). Or, dans le même numéro de la revue *Nature*, cette même équipe a étudié la localisation de l' $\alpha$ -dystroglycan dans le muscle de patients

atteints de MEB ou FCMD [2]. Chez ceux-ci, cette protéine est normalement localisée à la membrane basale, mais est anormalement déglycosylée, ce qui entraîne une diminution ou une perte de son activité de liaison à ses ligands extracellulaires comme la laminine, la neurexine ou l'agrine. Une telle anomalie post-traductionnelle est également notée chez une souris mutante, la souris *myd*, dont le gène muté code pour une probable glucosamine-glycosyltransférase. L'examen approfondi du cortex cérébral, cérébelleux et de l'hippocampe de ces souris révèle des anomalies de la migration neuronale très proches de celles qui sont décrites dans la MEB et la FCMD. Ainsi, ces trois gènes *fukutine* (FCMD), *POMGnT1* (MEB) et *LARGE* (*myd*) qui présentent des homologies avec certaines glycosyltransférases, sont tous trois impliqués dans un même mécanisme de modification post-traductionnelle de l' $\alpha$ -dystroglycan, responsable des anomalies de migration neuronale rencontrées dans les affections musculaires correspondantes. ♦

\*\*\*\*\*



## Des antagonistes du TGF- $\beta$ contre les métastases

> **Le rôle du TGF- $\beta$  dans l'invasion tumorale et les métastases a été largement étudié et ce rôle est complexe : des arguments expérimentaux plaident en**

faveur d'un rôle protecteur ou, au contraire, d'un effet délétère selon le modèle étudié, le stade de la tumeur et son type. La plupart des études s'accordent sur un effet néfaste sur le caractère invasif des tumeurs et la migration des cellules cancéreuses ainsi que sur l'angiogenèse tumorale. C'est la raison des espoirs fondés sur l'utilisation d'antagonistes protéiques solubles du TGF- $\beta$  capables de se lier à celui-ci et de l'inactiver. L'attention s'est récemment focalisée sur une protéine chimérique obtenue par la fusion du domaine de liaison extracellulaire du récepteur de type II du TGF- $\beta$  avec le domaine Fc d'IgG1 humaine. Cette protéine a une haute affinité pour le TGF- $\beta$ , elle est aisément purifiée par chromatogra-

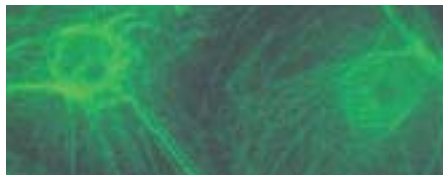
phie d'affinité et s'est révélée efficace dans certains modèles expérimentaux de fibrose. Deux études font ici la preuve d'une réelle efficacité anti-tumorale expérimentale [1, 2]. Dans la première, l'injection intrapéritonéale de la protéine de fusion Fc:T $\beta$ RII deux fois par semaine réduit de dix fois les métastases pulmonaires chez des souris transgéniques qui développent des tumeurs mammaires [1] et inhibe les métastases induites par des lignées cellulaires cancéreuses d'origine mammaire. En revanche, le potentiel prolifératif de la tumeur primitive n'est pas modifié. Dans la seconde étude [2], des souris transgéniques expriment de façon stable la protéine Fc:T $\beta$ RII qui atteint des concentrations plasmatiques de l'ordre de 1 mg/ml. Là encore, l'effet protecteur de cette protéine sur les métastases lors de l'administration de cellules de mélanome ou lors du développement de tumeurs mammaires est spectaculaire. De plus, les souris exposées toute leur vie à des concentrations élevées de l'antagoniste du TGF- $\beta$  ne développent aucune des anomalies phénotypiques des animaux chez lesquels le gène codant pour le TGF- $\beta$  est invalidé. Cela devrait inciter au développement d'antagonistes utilisables en pathologie humaine, qui pourraient devenir un complément précieux en chimiothérapie anti-cancéreuse. ♦

\*\*\*\*\*

1. Muraoka RS, et al. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1551-9.
2. Yang Y, et al. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1607-15.



> **Le rôle essentiel des fibroblastes interstitiels dans la** fibrose de nombreux organes, poumons, foie, reins, est bien établi. Quant à l'origine de ces cellules qui colonisent l'interstitium de ces tissus adultes en remaniement fibreux, elle demeure controversée. Deux hypothèses (au moins...) s'affrontent sur la base d'arguments expérimentaux. La première opte pour une origine médullaire : des cellules souches mésenchymateuses migreraient par voie sanguine pour coloniser les organes et y acquérir un phénotype fibroblastique. La seconde propose que les fibroblastes interstitiels aient pour origine des cellules épithéliales adjacentes qui ont subi une trans-différentiation épithélium – mésenchyme. Cette transition phénotypique, étudiée jusque-là *in vitro* dans des modèles de cellules en culture, a pour point de départ une altération de la membrane basale sur laquelle reposent les cellules épithéliales. Celles-ci secrètent alors des cytokines et des facteurs de croissance qui facilitent cette transformation. L'un des changements précoces est l'expression par les cellules épithéliales d'une protéine spécifique des fibroblastes, FSP1, qui interagit avec des protéines du cytosquelette. Si l'on bloque l'expression de FSP1 dans des cellules en culture, on empêche la transition épithélium – mésenchyme, ce qui suggère un rôle de FSP1 dans ce phénomène. Le groupe d'Eric Neilson vient de concilier très élégamment ces deux hypothèses *in vivo* [1]. Pour cela, une fibrose rénale précoce est obtenue chez la souris par une obs-



truction urétérale unilatérale (UUO). Les animaux doubles transgéniques utilisés sont des souris qui expriment sélectivement la  $\beta$ -galactosidase (LacZ<sup>+</sup>) dans les tubules proximaux rénaux car l'enzyme est placée sous le contrôle du promoteur de la  $\gamma$ GT seulement exprimée par les cellules épithéliales de ce segment de néphron. Ces souris expriment également la GFP (*green fluorescent protein*) sous le contrôle du promoteur de FSP1, c'est-à-dire seulement dans les fibroblastes. Dans les reins témoins prélevés 10 jours après UUO, on observe comme prévu des cellules proximales FSP1<sup>-</sup>/LacZ<sup>+</sup> et quelques fibroblastes FSP1<sup>+</sup>/LacZ<sup>-</sup>. En revanche, dans le rein qui a subi l'obstruction, on trouve des cellules FSP1<sup>+</sup>/LacZ<sup>+</sup>, indiquant que des cellules proximales sont en cours de transformation. Certaines de ces cellules ont encore une allure épithéliale, d'autres ont déjà acquis une apparence fibroblastique. Les deux types morphologiques synthétisent du collagène de type I. On trouve également quelques fibroblastes FSP1<sup>-</sup>/LacZ<sup>-</sup> minoritaires. Des expériences complémentaires utilisant des chimères de moelle osseuse montrent que des cellules d'origine médullaire colonisent le rein obstrué et s'y transforment en fibroblastes. Cette population de fibroblastes est minoritaire mais synthétise également du collagène de type I. On savait que la transition mésenchyme – épithélium est un événement important au cours du développement rénal. La preuve est maintenant faite que le retour épithélium – mésenchyme fournit des fibroblastes actifs, synthétisant du collagène, au cours de situations fibrosantes. Il ne reste plus qu'à bloquer, *in vivo*, cette transformation pour espérer freiner la progression de la fibrose rénale... Un rêve ? ♦

\*\*\*\*\*

Quand la science rejoint l'art  
Collection photographique de l'Inserm  
(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)  
Page 944 : Givre (lésion d'une artère) (photo Mary Osborne)  
Page 945 : Migration de têtards (neurones de l'hippocampe)  
(photo Alphonso Represa-Bermejo)  
Page 946 : ET (ostéomalacie) (photo Pierre-Jean Meunier)  
Page 947 : Cortex de rein de porc (photo Rafael Oriol)  
Page 948 : Loup-garou (texture lamellaire de l'os)  
(photo Georges Boivin)  
Page 949 : Coup de vent (cils recouvrant  
l'épithélium respiratoire)  
Page 950 : Filaments ((motoneurone)  
(photo Christopher Henderson)  
Page 951 : Coupe transversale d'intestin de poulet  
(photo Bernard Vandebunder)  
Page 952 : Totem (jonction neuromusculaire ou plaque  
motrice observée à la surface d'une fibre  
musculaire) (photo Andrée Rouche)  
Page 953 : Cellules de rein d'embryon humain en culture  
(photo J. Mauchamp)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par : **Jean-Claude Ameisen** EMI U.492, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Robert Barouki** Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Pascal Borenstein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Christiane Brahimi** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France. **Marie-Claude Guillin** Inserm EPI 9907, Faculté de médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Françoise Le Deist** Inserm U.429, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75730 Paris Cedex 15, France. **Marie-Anne Loriot** Inserm U.490, Centre Universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Philippe Ravaut** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.