

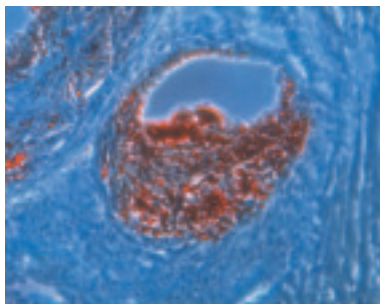


SOMMAIRE DES BRÈVES

- 933 • Thérapie cellulaire cardiaque : optimisme modéré
- 934 • Comment *Helicobacter pylori* échappe-t-il à la réaction immunitaire ?
- 934 • La maladie cœliaque serait-elle une maladie hématologique ?
- 935 • Le livre d'heure des vieilles drosophiles
- 935 • Le déficit en enzyme de conversion de type II aggrave l'hypertension en diminuant le catabolisme de l'angiotensine II
- 936 • Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse accélèrent la guérison des glomérulonéphrites par un effet paracrine
- 936 • Un nouveau groupe de démences fronto-temporales par haplo-insuffisance du gène codant la progranuline
- 937 • Tout sur le syndrome d'Aicardi-Goutières, et plus encore
- 937 • Pourvu que cela dure !
- 938 • Trisomie 21 : des gènes en moins ?
- 938 • La petite fille de Lucy
- 939 • Le double jeu de p16^{INK4a}

Thérapie cellulaire cardiaque : optimisme modéré

> **La détérioration de la fonction du ventricule gauche (VG) après un infarctus du myocarde (IdM) compromet le pronostic à long terme chez ces patients, et la découverte dans la moelle osseuse de multiples progéniteurs - endothéliaux, mésenchymateux - laissait espérer l'efficacité d'une approche de thérapie cellulaire utilisant les cellules médullaires. On pense que ces cellules agissent non pas directement - les progéniteurs médullaires ne se différencient pas en cardiomyocytes - mais indirectement *via* un effet trophique sur la prolifération des cardiomyocytes *in situ*, l'angiogenèse, ou une immunomodulation. Beaucoup d'essais thérapeutiques ont été publiés, mais le faible nombre de patients, l'absence de groupe témoin et d'analyse en double aveugle, l'hétérogénéité des protocoles et des paramètres jugeant de leur efficacité, n'ont pas permis de conclure sur le bénéfice réel de cette approche thérapeutique. Le *New England Journal of Medicine* publie trois études rigoureuses, prospectives et randomisées, incluant chacune 100 à 200 patients atteints d'un dysfonctionnement de la fonction du VG après un IdM [1-3]. Dans deux études, les cellules sont injectées chez des patients au décours immédiat (4-6 jours) d'un épisode ischémique, tous ayant été traités en première intention par reperfusion et pose d'un *stent*. Après tirage au sort, la moitié des patients ont reçu des cellules mononucléées (CMN, 50 à 200 x 10⁶) de moelle osseuse autologue, *via* l'artère coronaire irrigant le territoire ischémié. Un seul des deux groupes témoins recevait une solution placebo en intrac coronaire, l'autre n'étant pas traité. L'efficacité était jugée en comparant la fonction du VG évaluée par imagerie cardiaque immédiatement au décours de la pose du *stent* et après 4-6 mois. Les**



deux études divergent : l'une [1] conclut à l'absence d'effet sur la fonction du VG, l'autre [2] décèle une différence significative, mais faible (2,5%), en faveur du groupe traité, groupe dans lequel on observe une diminution significative du nombre de décès au bout d'un an, même si l'étude n'était pas conçue initialement pour analyser une différence de mortalité. À noter que A. Zeiher *et al.* reconnaissent avoir utilisé le moins bon examen pour évaluer la fonction ventriculaire gauche (angiographie), alors que l'essai ASTAMI [1] a utilisé le plus performant (IRM). La troisième étude [3] (réalisée aussi par le groupe de A. Zeiher [2]) inclut des patients dont l'épisode ischémique est ancien (en moyenne plus de 5 ans). Le groupe traité reçoit successivement (à 3 mois d'intervalle) des CMN soit médullaires (200 x 10⁶), soit isolées du sang périphérique, chaque patient étant son propre témoin. L'amélioration 3 mois après, même si

elle est modeste, est significative surtout chez ces patients ayant une affection cardiaque chronique, et les cellules médullaires sont plus efficaces que les cellules sanguines. Il faut certainement poursuivre ces essais thérapeutiques incluant l'analyse de la mortalité à long terme, ce d'autant que l'administration des cellules est un geste techniquement validé et qui n'entraîne pas de complications importantes. ♦

Remerciements à Philippe Ménasché pour la relecture de cette brève.



Le livre d'heure des vieilles drosophiles

menté durant la nuit, avec des périodes de sommeil diurne. La qualité de la vie dépend en partie de celle du sommeil. Il semble donc important de résoudre au mieux les problèmes du sommeil chez les personnes âgées pour améliorer la qualité de leur vie. Comme la drosophile est un excellent modèle animal pour l'étude des rythmes circadiens, des chercheurs

1. Koh K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 13843-7.

du Howard Hugues Institute (Philadelphie, États-Unis) [1] ont observé les cycles veille/sommeil des drosophiles vieillissantes pour comprendre le mécanisme des modifications, en tenant compte de leur sexe, des effets du stress oxydatif (par ajout dans la nourriture de paraquat, agent produisant un stress oxydatif) et de la température (25°C, 29°C, 18°C). On sait en effet qu'à 18°C, les drosophiles vivent environ 2,4 fois plus longtemps que celles placées à 25°C, ces dernières ayant elles-mêmes un espoir de vie 1,7 fois plus long que celles exposées à une température de 29°C. Des études longitudinales et transversales

ont été réalisées avec les différents paramètres comparativement à des témoins sur des lots de plusieurs dizaines d'individus pour chaque groupe. Comme chez les humains, les cycles veille/sommeil se détériorent au cours du vieillissement, avec cette différence toutefois que, chez les drosophiles, le comportement des mâles diffère sensiblement de celui des femelles. Les jeunes mâles ont des pics d'activité à l'aube et au crépuscule et dorment au milieu de la journée et de la nuit, puis, avec le temps, les pics d'activité s'estompent ; les jeunes femelles dorment surtout la nuit, puis, en vieillissant, sommeil et veille sont alternés au cours du cycle circadien. Les résultats montrent que le stress oxydatif sous paraquat provoque le même effet sur le cycle veille/sommeil que le vieillissement. L'effet de la température sur la longévité n'est pas lié aux changements de l'activité globale ou à la quantité de sommeil. Les auteurs considèrent que l'ensemble des modifications qui apparaissent avec le vieillissement est dû à l'accumulation des lésions oxydatives et qu'elles font partie intégrante du processus physiologique du vieillissement. ♦



ont observé les cycles veille/sommeil des drosophiles vieillissantes pour comprendre le mécanisme des modifications, en tenant compte de leur sexe, des effets du stress oxydatif (par ajout dans la nourriture de paraquat, agent produisant un stress oxydatif) et de la température (25°C, 29°C, 18°C). On sait en effet qu'à 18°C, les drosophiles vivent environ 2,4 fois plus longtemps que celles placées à 25°C, ces dernières ayant elles-mêmes un espoir de vie 1,7 fois plus long que celles exposées à une température de 29°C. Des études longitudinales et transversales

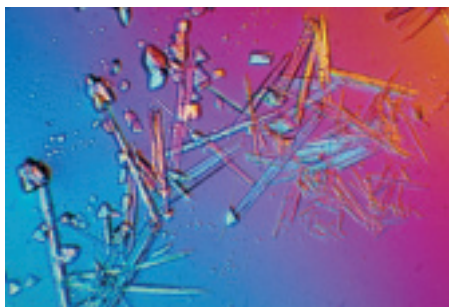
> L'ACE2 (enzyme de conversion de type II) est

une mono-carboxypeptidase qui catabolise à la fois l'angiotensine I (Ang I) (libérant ainsi l'Ang II) et l'angiotensine II (Ang II), libérant ainsi l'Ang (1-7). L'Ang II est un octapeptide vasoconstricteur et anti-natriurétique par ses effets directs sur le tube rénal et par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone, le tout conduisant à l'augmentation de la pression artérielle. L'Ang (1-7) est un heptapeptide vasodilatateur et natriurétique dont les effets s'opposent donc à ceux de son précurseur. L'ACE2 est un homologue de l'ACE1 dont le domaine catalytique partage plus de 40% d'identité avec ce dernier. Elle est localisée essentiellement dans les reins à la différence de l'ACE1 dont la distribution est ubiquitaire. L'inhibition de l'ACE1 diminue la quantité disponible d'ANG II et constitue une méthode de choix de traitement de l'hypertension artérielle. Qu'en est-il de celle de l'ACE2 ? La question se pose du fait de la double action de l'enzyme sur l'Ang II et son précurseur. Gurley et al. [1] viennent de montrer le rôle prépondérant de l'enzyme sur le catabolisme de l'Ang II expliquant ainsi pourquoi son inhibition conduit à des effets inverses de celle de l'ACE1. Pour cela, ils ont produit des souris invalidées pour le gène *Ace2*. Les souris ainsi obtenues sont en bonne santé apparente, fertiles et ont une durée de vie normale. L'échocardiographie montre que leur cœur a une morphologie et une fonction similaires à celles des souris sauvages de même fonds génétique (croisement de souris C57BL/6 et 129/SvEv). Il en fut de même lorsqu'on compara les souris invalidées des deux lignées originelles avec les souris sauvages de ces mêmes lignées. La seule différence fut une modeste élévation de la

1. Gurley SB, et al. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2218-25.

Le déficit en enzyme de conversion de type II aggrave l'hypertension en diminuant le catabolisme de l'angiotensine II

pression artérielle chez les seules souris C57BL/6 (*Ace2*^{-/-}). Les concentrations plasmatiques d'Ang II n'étaient pas significativement différentes chez les souris *Ace2*^{-/-} et les souris sauvages. En revanche, après une perfusion d'Ang II de courte durée ces concentrations atteignirent des niveaux 3 fois plus élevées chez les souris *Ace2*^{-/-}. L'étape suivante fut d'examiner un modèle d'hypertension artérielle chronique par perfusion continue sous cutanée d'Ang II pendant 14 jours chez des souris 129/SvEv invalidées ou non. La pression artérielle était significativement plus élevée chez les premières (195 ± 6 mmHg) que chez les secondes (169 ± 6 mmHg). De même, la concentration intrarénale d'Ang II mesurée par spectrométrie de masse était 6 fois plus élevée chez les souris invalidées. La question se pose des rôles respectifs, dans les effets hypotenseurs de l'ACE2, de la diminution de l'Ang II et de l'augmentation du produit de son catabolisme, l'Ang (1-7). Quoiqu'il en soit, l'ACE2 apparaît comme un élément non négligeable du système rénine-angiotensine dont le rôle est à considérer à côté de ceux de l'ACE1 et des autres enzymes du catabolisme de l'Ang II. ♦



> **Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (CSM)** ont la capacité de se différencier en ostéoblastes, adipocytes et chondrocytes. Les néphrons étant d'origine mésenchymateuse, il est logique de penser qu'elles pourraient aussi intervenir dans la réparation tissulaire au cours des maladies rénales. Kunter *et al.* [1] ont choisi comme modèle expérimental la glomérulonéphrite avec prolifération mésangiale et endothéliale du rat traité par des anticorps anti-Thy.1, un antigène spécifique des cellules mésangiales glomérulaires. Des rats Wistar non consanguins et des rats Lewis consanguins furent utilisés, la maladie étant plus sévère et s'accompagnant même d'insuffisance rénale aiguë transitoire chez les seconds. Cette néphropathie se caractérise par une mésangiolyse initiale suivie par une phase de réparation avec prolifération mésangiale. Les auteurs ont d'abord caractérisé les CSM du rat préalablement purifiées à partir de moelle osseuse par leur forme en fuseau et leur adhésivité. Ils montrent que ces cellules se différencient bien en adipocytes ou ostéoblastes dans des milieux appropriés et qu'elles sont dépourvues de l'antigène Thy.1. Les CSM, marquées par un agent fluorescent, conservèrent après marquage les mêmes propriétés. Des cellules mésangiales (CM) de rat furent marquées à l'identique. Après injection dans l'artère rénale gauche le 2^e jour après l'induction de la maladie, des CSM fluorescentes furent observées dans 20 % à 50 % des glomérules et quelques vaisseaux intra-rénaux; elles étaient absentes dans le tissu interstitiel et dans la totalité du rein controlatéral. Les CM injectées à titre de témoin furent retrouvées

Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse accélèrent la guérison des glomérulonéphrites par un effet paracrine



des CSM entraîna une réduction d'environ 50% de la mésangiolyse les 4^e et 6^e jours de la maladie et une augmentation de la prolifération des cellules glomérulaires de 3 à 4 fois touchant particulièrement les cellules mésangiales comme le montra la plus grande expression de l' α -actine. L'injection des CSM par voie veineuse ou celle des CM par voie intra-artérielle fut sans effet. Chez les rats Lewis, l'insuffisance rénale aiguë au 2^e jour fut moins sévère chez les rats traités par des CSM comme en témoigna l'élévation moindre de la créatininémie. Comme chez les rats Wistar, la prolifération des cellules glomérulaires fut plus abondante et la protéinurie moins élevée. Des rats reçurent des CSM marquées par la 5-bromo-2' désoxyuridine (BrdU) et furent sacrifiés au 6^e jour. Les coupes de rein furent examinées en immunofluorescence avec des anticorps anti-BrdU et des anticorps spécifiques des cellules endothéliales, mésangiales et des macrophages.

La quasi-totalité des CSM n'exprima aucun de ces marqueurs prouvant ainsi que les CSM ne s'étaient pas différenciées en cellules glomérulaires. Les auteurs ont montré, en outre, que les CSM *in vitro* sécrètent des facteurs de croissance comme le VEGF et le TGF- β 1. Leur conclusion est donc que l'amélioration constatée chez les animaux traités par les CSM provient uniquement d'un effet paracrine dû à la sécrétion par ces cellules de facteurs de croissance agissant sur les cellules glomérulaires voisines. ♦

1. Kunter U, *et al. J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2202-12.

dans les glomérules du rein ipsilatéral en plus petit nombre que les CSM. Chez les rats Wistar, l'injection

> **La démence fronto-temporale (FTD) est, après 65 ans,** une des plus fréquente démences séniles. Il existe une forte composante génétique et, en 1998, des mutations ont été découvertes dans le gène *MAPT* (*microtubule associated protein tau*), localisé en 17q21 [1].

Dans cette forme de FTD avec mutations de *MAPT*, l'étude histologique révèle des inclusions cytoplasmiques neurofibrillaires constituées de protéine tau hyperphosphorylée. Mais en explorant l'ensemble des familles de FTD avec ségrégation au locus en 17q21, il est apparu qu'un certain nombre d'entre elles n'avaient ni mutations de *MAPT*, ni inclusions de tau. En revanche, il existait dans les neurones des inclusions cytoplasmiques et nucléaires ubiquitine-immunoréactives [2]. Le gène en cause pour ce groupe de FTD vient d'être découvert et publié simultanément par deux équipes, l'une étatsunienne [3], l'autre européenne [4]. En effet, un autre gène, *PGRN* se trouve à 1,7 Mb de *MAPT* en 17q21.31. Il code la progranuline, une glycoprotéine impliquée dans la régulation de nombreux processus (cicatrisation, inflammation). La progranuline est exprimée dans les cellules épithéliales ainsi que dans les tumeurs

Un nouveau groupe de démences fronto-temporales par haplo-insuffisance du gène codant la progranuline

giales [5]. Dans le cerveau, *PGRN* est aussi exprimé dans les neurones, mais sa fonction est encore mal connue. On sait qu'il est capable de stimuler des facteurs de croissance comme le VEGF

(*vascular endothelial growth factor*). Or, une diminution de VEGF a été observée dans une dégénérescence neuronale progressive chez la souris [6]. Dans l'étude européenne, une famille fondatrice a pu être reconstituée à partir de 8 malades porteurs de la même mutation (dans un site donneur d'épissage dans le premier intron) [3]. Il est intéressant de noter que, dans la population belge, les FTD sont beaucoup plus fréquemment dues à des mutations de *PGRN* qu'à des mutations de *MAPT* (3,5 fois plus). Dans l'autre étude, l'analyse d'une grande famille canadienne a permis de trouver le gène en cause [4]. Puis, en étudiant 41 familles canadiennes, américaines et européennes, 7 nouvelles mutations ont été découvertes. Toutes les mutations observées entraînent une perte de fonction, ce qui explique l'absence de relation entre les localisations des différentes mutations et les manifestations cliniques. La neurodégénérescence serait donc due à une haplo-insuffisance avec diminution de la survie neuronale. Il reste à présent à élucider le mécanisme de cette dégénérescence. ♦

1. Hutton M, *et al. Nature* 1998 ; 393 : 702-5.
2. Mackenzie IR, *et al. Brain* 2006 ; 129 : 853-67.
3. Baker M, *et al. Nature* 2006 ; 442 : 916-9.
4. Cruts M, *et al. Nature* 2006 ; 442 : 920-4.
5. Lian LM, *et al. Cancer* 2000 ; 60 : 1353-60.
6. Oosthuysen O, *et al. Nat Genet* 2001 ; 28 : 131-8.

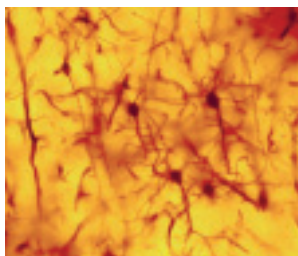


Tout sur le syndrome d'Aicardi-Goutières, et plus encore

> **Le phénotype du syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) a ceci** de particulier qu'il évoque à s'y méprendre une infection virale *in utero*. Chez le nouveau-né, la symptomatologie sévère : microcéphalie, spasticité, calcifications intracrâniennes, atrophie cérébrale, fait penser à une atteinte congénitale consécutive à une infection causée par le virus de la rubéole, le cytomégalovirus ou par le VIH. Les données biologiques : élévation des transaminases hépatiques avec hépatosplénomégalie et fièvre intermittente, sont aussi en faveur d'un processus infectieux. Pourtant, le syndrome d'Aicardi-Goutières est indiscutablement une maladie récessive autosomique comme en atteste les études génétiques faites depuis son individualisation en 1984. Celles-ci ont montré une hétérogénéité génétique, avec 4 locus : AGS1 en 8p21, AGS2 en 13q14, AGS3 en 11q13 et AGS4 en 19p13. Tout récemment, une équipe anglaise vient non seulement de préciser les deux derniers locus qui étaient encore inconnus, mais aussi de trouver les gènes en cause dans ce curieux syndrome. Pour AGS1, des mutations ont été trouvées dans le gène *TREX1*, homologue humain du gène codant la protéine rad26 chez *Saccharomyces pombe* [1]. Cette protéine interagit

avec ATR et joue un rôle essentiel dans le contrôle des lésions de l'ADN. Chez la souris invalidée pour *Trex1*, on observe le même phénotype inflammatoire. De façon inattendue, la perte de fonction

de cette enzyme qui contrôle les lésions de l'ADN provoque donc une réponse immunitaire innée anormale. Quant aux autres AGS, de 2 à 4, ils sont la conséquence de mutations dans les gènes codant les sous-unités H2 de la ribonucléase : RNASEH2B pour



ASG2, RNASEH2C pour ASG3, et RNASEH2A pour ASG4 [2]. Là encore, l'abrogation de la fonction RNase H2 entraîne une réaction immunitaire qu'on ne soupçonnait pas. Pour l'expliquer, les auteurs supposent qu'elle a pour conséquence une augmentation des hybrides ARN-ADN endogènes et que ceux-ci stimuleraient la production d'interféron α [3]. L'hypothèse est probable puisqu'on sait par ailleurs que chez la souris, le maintien de l'expression de l'interféron α dans les cellules gliales provoque des troubles de la structure et du fonctionnement du système

nerveux central [4]. Ce travail considérable est le fruit d'une collaboration avec de nombreux généticiens cliniciens européens qui ont rassemblé plusieurs dizaines de cas originaires d'Europe et d'Afrique de nord pour ASG2 et 4. En ce qui concerne ASG3, les mutations de RNASEH2C n'ont été retrouvées pour l'instant qu'au Pakistan et au Bangladesh. Ainsi, l'élucidation de la pathogénie d'un syndrome rare et peu connu offre des perspectives nouvelles fort intéressantes sur le processus de l'immunité innée. ♦

1. Crow YJ, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 917-20.
2. Crow YJ, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 910-6.
3. Kawai T, Akira S. *J Immunol* 2006 ; 7 : 131-7.
4. Campbell IL, et al. *Brain Res* 1999 ; 835 : 46-61.

1. Pryor, J, et al. *Lancet* 2006 ; 368 : 929-37.
2. Safarinejad MR. *Clin Neuropharmacol* 2006 ; 29 : 243-52.

> Faute d'avoir lu le

Tantra ou le Tao, tel l'athlète maladroit laissant échapper

son javelot (*jaculum*) durant les

Jeux Olympiques, l'éjaculateur précoce se voit aujourd'hui irrévocablement disqualifié. Car nos sociétés occidentales et leurs médias ont réussi à nous imposer une normalité sexuelle arbitraire hors de laquelle nous devons être stigmatisés. Pourtant, dans le rapport Kinsey, en 1948, 75 % des hommes avouaient éjaculer en moins de 2 minutes après la pénétration. Normal ou pas, négliger d'y remédier revenait à laisser pour compte la partenaire, à ignorer son émancipation et sa légitime revendication à atteindre « *cette crise voluptueuse... qui amène avec elle cette sensation suprême, indéfinissable que Dieu n'a voulu donner que pendant un instant...* »*. Bref, après la pilule contraceptive et le Viagra®, il devenait urgent d'intervenir ; le temps pressait. Pourtant, comme pour tout ce qui suscite la vigilance des censeurs : le sexe, la douleur et la mort, les avancées furent précautionneuses. On y a mis le temps, depuis les pommades à la xylocaïne, le recours à divers tranquillisants, aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) avec leur effets secondaires potentiels plutôt gênants (perte de la libido, troubles de

Pourvu que cela dure !



l'érection). Mais voici enfin des résultats probants. Une grande étude randomisée, en double aveugle, auprès de plus de 2000 hommes vient de démontrer l'efficacité de la dopoxetine, ce SSRI à action brève, spécialement développée pour traiter l'éjaculation prématurée [1]. Prise 1 à 3 heures avant le rapport sexuel, le temps de latence moyen avant éjaculation est nettement allongé : de 0,90 minutes, il passe à 1,75 minute pour une dose de 30 mg, et à 3,32 pour une dose de 60 mg. Plusieurs centaines de couples, avec placebo, 30 mg, et 60 mg de dopoxetine ont été suivis pendant une période de 12 semaines où il leur était demandé d'avoir au moins 6 rapports sexuels par mois (au moins 4 pendant les deux premières semaines). À la fin de l'expérience, pour ne donner qu'un seul des nombreux chiffres présentés en tableaux dans la publication, sur 801 hommes initialement éjaculateurs précoces, 142 pouvaient « tenir » plus de 4 minutes. Cette étude américaine, qui précède probablement une autorisation de mise sur le marché, a été effectuée aux États-Unis, mais l'Iran de son côté n'est pas en reste : à Téhéran, une étude analogue (avec comparaison entre dopoxetine et paroxétine, un autre SSRI) vient d'obtenir des résultats voisins [2]. On le voit, malgré la diversité des cultures, les hommes d'ici et d'ailleurs ne sont pas physiologiquement si différents. ♦

* Choux, Jules. *Le Petit Citateur. Notes érotiques et pornographiques. Recueil de mots et d'expressions anciens et modernes, Sur les choses de l'amour, etc. Pour servir de complément au Dictionnaire érotique du Professeur de langue verte. Bruxelles : Paphos, 1869.*

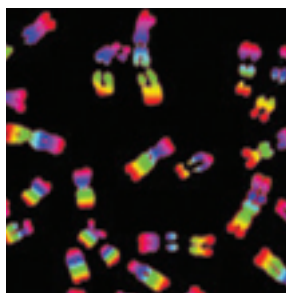
Trisomie 21 : des gènes en moins ?

chromosome 21 surnuméraire, avec plusieurs centaines de gènes en trois exemplaires dans le génome, est la cause du phénotype spécifique de cette aberration chromosomique. Pourtant, très tôt, les chercheurs se sont interrogés pour savoir si le phénotype du « syndrome de Down » résultait de l'excès de l'ensemble de ces gènes, ou si de certains d'entre eux seulement étaient à l'origine du phénotype, et en particulier du retard mental, principal handicap de cette maladie. Du fait même de l'homogénéité du phénotype, l'espoir d'un seul gène responsable avait été envisagé, ce qui aurait permis une éventuelle thérapie génique. Par la suite, l'étude des cas de trisomies 21 partielles démontra que les manifestations phénotypiques dépendaient de la présence en triple d'une région dite critique du chromosome 21. Mais, malgré le séquençage de ce chromosome, on ignore encore précisément les relations génotype-phénotype dans la trisomie 21. Le syndrome clinique est-il dû à un excès d'expression des gènes de la région, ou est-ce la conséquence de modifications de mécanismes régulateurs ? Deux études viennent plaider en faveur de la deuxième hypothèse. En étudiant des souris déficientes en NFATc2 et NFATc4

> Dans la trisomie 21, il est communément admis que la présence d'un

(nuclear factor of activated T cells), Aron et al. ont constaté – un peu par hasard – que cette lignée avait des anomalies squelettiques ressemblant beaucoup à celles présentées par les lignées de souris Ts65Du et Ts1Cje [1]. Ce

sont les modèles animaux de la trisomie 21 car elles ont en effet une copie surnuméraire du segment chromosomique murin correspondant à la région critique du chromosome 21 humain. Les chercheurs ont alors tenté de trouver dans ce segment des gènes capables de réguler les NFAT, cette famille de



quatre gènes codant des facteurs nucléaires des cellules T activées. L'entrée des ions Ca^{2+} active la calcineurine qui retire les groupes phosphates des facteurs NFATc dans le cytoplasme, leur permettant de passer alors dans le noyau et d'activer leurs gènes cibles. Une fois dans le noyau, les NFATc peuvent être phosphorylés et retourner dans le cytoplasme. Or, effectivement, deux gènes de la région critique, *DYRK1A* (qui code une kinase) et *DSCR1* (gène de l'inhibiteur de la calcineurine) interagissent pour bloquer l'expression de NFATc de la façon suivante : *DYRK1A* permet à la glycogène synthase kinase de phosphoryler NFATc. Le facteur

est renvoyé alors dans le cytoplasme d'où il ne peut plus activer les cellules cibles. Par une technique innovante, en utilisant les ARN interférents dans des cellules de drosophiles pour identifier les régulateurs de la voie NFAT, Gwack et al. [2] sont parvenus aux mêmes conclusions et suggèrent que les troubles de la voie NFAT pourraient expliquer les anomalies immunologiques et neurologiques existant dans la trisomie 21. Ainsi, on le voit, la première aberration chromosomique humaine, connue depuis près de 50 ans, n'a pas encore dit son dernier mot. ♦

1. Johanson DC, Taieb M. *Nature* 1976 ; 260 : 293-7.
2. Coppens Y. *Le genou de Lucy*. Paris : Odile Jacob, 1999.
3. Alemseged Z, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 296-301.
4. Wynn JG, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 332-6.
5. Dart RA. *Nature* 1925 ; 115 : 195-9.
6. Akazawa T, et al. *Nature* 1995 ; 377 : 585-6.

> En Éthiopie, cet ancien « Pays de l'Arabie heureuse » selon la tradition arabe, dans les collines de l'Afar, le squelette d'une hominidée avait été découvert en 1974. À cette époque insouciantes des trente glorieuses, bercée par la musique des Beatles, elle avait été appelée Lucy [1, 2]. Non loin de là aujourd'hui, dans les sédiments pliocènes et pléistocènes de la basse vallée de l'Awash, à la mission Dikika, un autre fossile, appartenant à la même espèce, *Australopithecus afarensis*,

vient d'être mis à jour après cinq années d'exhumation patiente [3]. Et, en ce début tourmenté du XXI^e siècle, elle a été prénommée Selam, (qui signifie « paix » en amharique), par Zeresenay Alemseged, le chercheur éthiopien (du *Max Planck Institute*, Leipzig, Allemagne) dirigeant les recherches du projet Dikika. Cette découverte est exceptionnelle car le crâne, les vertèbres, l'épaule droite (avec l'omoplate), et même l'os hyoïde, sont bien conservés ainsi qu'une partie des membres inférieurs. Mais surtout, fait très rare, il s'agit du squelette d'une enfant

très jeune : elle avait 3 ans environ quand elle est morte, il y a 3,3 millions d'années (ensevelie sans doute par le flot de boue

de la rivière en crue)*. Les études géo-

logiques et paléontologiques du secteur des fouilles ont permis de retrouver des éléments de la faune qui l'entourait [4], composée, entre autres, d'espèces éteintes aujourd'hui de crocodiles, girafes, éléphants, hipparions (équidés tridactyles) et gazelles. Selam a encore beaucoup à nous apprendre. Comparée à celle du premier squelette d'enfant *Australopithecus africanus* mis à jour, l'enfant de Taung découvert dans une carrière du même nom en Afrique du Sud [5], sa morphologie craniofaciale est légèrement différente : os du nez plus courts et plus étroits, canines disposées plus latéralement. Toutes les dents de lait sont présentes et le scanner révèle les bourgeons des dents définitives. Les fragments d'os des membres inférieurs et l'architecture de l'ensemble du squelette montre que Selam devait être bipède. Toutefois, le développement de l'épaule, et en particulier de l'omoplate, les doigts incurvés comme ceux des chimpanzés, et enfin, la structure des canaux semi-circulaires évoquent une vie arboricole, et un membre supérieur pas encore complètement libéré de son usage locomoteur. ♦

* Un petit Néanderthalien, encore plus ancien, a été trouvé en Syrie, sur le site de Dederiyeh [6].

La petite fille de Lucy



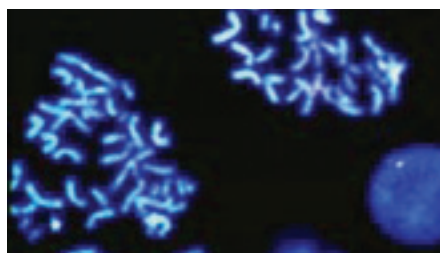


> **Les cellules souches (CS) n'échappent pas au processus de sénescence cellulaire, qui limite la capacité**

de régénération tissulaire, mais nous assure une certaine longévité en minimisant l'émergence de tumeurs. C'est une lutte quotidienne entre les molécules qui activent le cycle cellulaire (dont *Bmi1*) et celles qui le freinent, dont *p16^{INK4a}* et *ARF*, produits du locus *INK4a/ARF*. *p16^{INK4a}* contrôle la voie de *pRB* (protéine du rétinoblastome) via la dissociation du complexe *Cdk4/cycline D*, et *ARF* la stabilité de *p53*. On sait depuis plusieurs années que *p16^{INK4a}* augmente très significativement dans presque tous les tissus au cours du vieillissement [1], mais aucun lien causal n'avait été établi entre perte de la capacité régénérative et *p16^{INK4a}*. Trois articles de *Nature* [2-4] démontrent aujourd'hui que l'augmentation des transcrits *p16^{INK4a}* se produit sélectivement dans les CS du cerveau (zone sous-ventriculaire, ZSV) et du système hématopoïétique (CSH), populations maintenant identifiées et quantifiables avec précision par des marqueurs phénotypiques et fonctionnels *in vitro* comme *in vivo*. Curieusement, l'expression de *p16^{INK4a}* reste invariante dans les CS du gyrus denté de l'hippocampe et celles du système entérique issues de la crête neurale, et, dans le pancréas,

1. Krishnamurthy J, et al. *J Clin Invest* 2004; 114 : 1299-307.
2. Janzen V, et al. *Nature* 2006 online.
3. Krishnamurthy J, et al. *Nature* 2006 online.
4. Malofsky AV, et al. *Nature* 2006 online.
5. Oguro H, et al. *J Exp Med* 2006 online.
6. Conboy IM, et al. *Nature* 2005; 433 : 760-4.

Le double jeu de *p16^{INK4a}*



les cellules exocrines ne sont pas affectées. L'expression des autres inhibiteurs du cycle cellulaire (*p18^{INK4c}*, *p21^{CIP}*, et

p27^{KIP}) reste constante, à l'instar de celle de *ARF* (à l'exception du pancréas). Surtout, les articles apportent

des arguments fonctionnels en analysant le comportement des CS de souris *p16^{-/-}*. Chez des souris jeunes (< 14 semaines), *p16^{INK4a}* est indétectable, et CSH et CS de la ZSV ont un potentiel équivalent chez les souris sauvages et *p16* mutantes. En revanche, au-delà de 65 semaines de vie, l'expression de *p16^{INK4a}* est 10 fois supérieure et le déclin quantitatif et qualitatif des CSH, des cellules de la ZSV, et des îlots β des souris sauvages est évident. Ce déclin est clairement atténué (mais pas aboli) dans les CS des souris *p16^{-/-}*. Le lien causal est confirmé par la perte de prolifération des CSH de souris sauvages induite par la surexpression de *p16^{INK4a}* [5].

Les mutants *p16^{-/-}* âgés récupèrent beaucoup plus vite et mieux que les animaux sauvages après induction d'un diabète chimique (streptozotocine), et la prolifération des îlots β est faible chez les souris jeunes surexprimant *p16*. On ne peut s'empêcher d'être un peu déçu par ces articles : les résultats des expériences de repopulation *in vivo* ne sont pas limpides, et le message final n'est pas inattendu, en particulier dans le cas des CSH, compte tenu des nombreux travaux antérieurs sur le sujet (notamment le rôle leucémogène de la délétion de *Bmi1*). Surtout, on n'en sait guère plus sur le lien entre augmentation de *p16*, dysfonctionnement des télomères, et lésions de l'ADN, deux éléments clés de la sénescence, ni sur les exécutants de la basse besogne en aval de *p16*. Tout passe-t-il par l'inhibition de *Cdk4/cycline D* et l'absence d'hyperphosphorylation de *pRB*? D'autres effecteurs interviennent-ils? Peut-être si l'on en croit l'extinction de l'expression d'*Hes1*, le principal gène cible de la voie Notch, observée dans les CSH des souris âgées ou surexprimant *p16*. Les données sont un peu ambiguës, mais font écho à l'observation surprenante, mais fascinante, de l'implication de Notch dans le défaut de réparation musculaire des souris âgées [6] ! Que c'est compliqué de vieillir ! ♦

Quand la science rejoint l'art
Collection photographique de l'Inserm
(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 933 : Lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte (photo Giuseppina Caligiuri)

Page 934 : hématies et plaquettes
(photo Michel Depardieu)

Page 935 : cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)

Page 936 : Capillaire de glomérule de rein
(photo Bernadette Nabarra)

Page 936 : Mise en évidence *in vitro* des différents stades de développement de cellules nerveuses
(photo Corinne Demerens)

Page 937 : Neurones de l'hippocampe
(photo Alphonso Repressa-Berjejo)

Page 938 : Caryotype humain (photo Michel Depardieu)

Page 939 : Hybridation *in situ* à l'aide d'une sonde fluorescente spécifique de bras long du chromosome Y
(photo Michel Depardieu)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

Jean-Claude Ameisen EMI-U.9922, 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. **Armand Bensussan**, **Christian Schmitt** Inserm U.448, Faculté de Médecine, 8, rue du Général Sarraïl, 94010 Créteil, France. **Pascale Borensztein** GIS-Institut des Maladies rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014 Paris, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Christian F. Deschepper** IRCM, 110, avenue des Pins Ouest, H2W 1R7 Montréal, Québec, Canada. **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-U.0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Pascal Ferré** Inserm U.465, Institut Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France. **Gérard Friedlander** Faculté de médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, 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. **Richard Hamelin** CEPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France. **Stéphane Hatem** Inserm U.621, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Fanny Lanternier**, **Olivier Lortholary** Service des maladies infectieuses, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Lucie Parent** Département de Physiologie, Université de Montréal, 2960, chemin de la Tour, H3C 3J7 Montréal, Québec, Canada.

XVII^{es}

Journées Européennes

de la Société Française de Cardiologie

Journées Mireille BROCHIER



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

5, rue des Colonnes du Trône - 75012 Paris - France

Tel: 33 1 43 22 33 33 - Fax: 33 1 43 22 63 61

E.mail: barbarabuffa@cardio-sfc.org

Internet: www.sfc cardio.fr

europa  **organisation**

38-40 avenue de New-York

75016 Paris - France

Tel: 33 1 44 31 52 00 - Fax: 33 1 44 31 52 01

E.mail: mertain@europa-organisation.com

www.sfc cardio.fr