

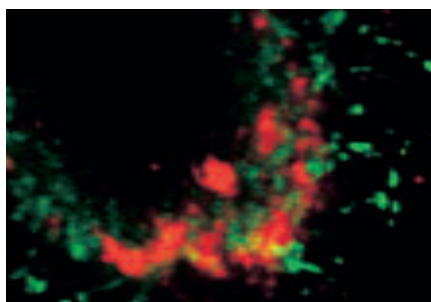


## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 361 • WASP, essentielle pour la fonction des cellules T régulatrices naturelles
- 362 • Association génétique SORL1 et maladie d'Alzheimer : tout ça pour ça !
- 362 • Trogocytose pour supprimer le tueur
- 363 • Mangez du poisson, vous aurez des enfants intelligents
- 363 • À la recherche de mutations de LEPR
- 364 • À partir d'un poil, on clone une souris !
- 364 • Chez l'homme aussi, le courant passe entre progéniteurs neuronaux et bulbe olfactif
- 365 • Cancer du sein et produits cosmétiques
- 365 • Lorsque le gardien du temple p53 resurgit, le cancer vacille...
- 366 • La taille d'un organe dépend-elle d'un stock déterminé de cellules progénitrices ?
- 366 • La machine à voyager dans le temps
- 367 • Le syndrome du QT long congénital : une affaire de femmes
- 367 • Diabète de type 2 : alliance de la technologie et de la génétique
- 368 • Le traitement par les cellules souches peut mener à la fibrose rénale
- 368 • La protéinurie corrélée avec la glycémie et la pression artérielle
- 369 • Réversibilité des signes cliniques dans un modèle animal de syndrome de Rett ?
- 369 • Comment la toxine botulique B pénètre les neurones
- 370 • Mutation de LRP6 dans une famille avec coronaropathie à début précoce

### WASP, essentielle pour la fonction des cellules T régulatrices naturelles

> Après un bannissement de plus d'une dizaine d'années, les immunologistes ont redécouvert les lymphocytes T suppresseurs et les ont nommés cellules T régulatrices naturelles (cellules nTreg) [1]. Elles sont essentielles pour prévenir l'auto-immunité, moduler les réponses immunitaires aux allergènes ou aux agents pathogènes, et induire une tolérance aux transplantations d'organes allogéniques et aux tumeurs. Les cellules nTreg se caractérisent phénotypiquement par l'expression des molécules CD4 et CD25<sup>fort</sup> à la surface cellulaire, et par l'expression du régulateur de transcription FoxP3. Dans différents modèles murins, et notamment celui où des colites ulcéreuses sont induites non chimiquement, il a été démontré que le transfert des nTreg provoque une régression de l'inflammation de la paroi colique. Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est une maladie rare liée au chromosome X conduisant à un déficit immunitaire sévère. Elle est due à des mutations de la protéine WAS, essentielle au contrôle de la nucléation de l'actine, à la formation de la synapse immunologique et à la migration dans les organes lymphoïdes secondaires. Deux publications récentes, dans le même numéro de la revue *J Exp Med*, indiquent que la protéine WAS est essentielle pour l'activité suppressive des nTreg [2, 3]. Ces travaux montrent que des souris invalidées pour le gène *WASP* (WKO) possèdent des nTreg incapables *in vivo* de réduire des colites induites expérimentalement, et de migrer dans des organes lymphoïdes après transfert dans des souris sauvages. De la même manière, *in vitro*, ces cellules nTreg WKO sont



dépourvues d'activité suppressive vis-à-vis de lymphocytes T CD4 autologues qui prolifèrent en réponse à des cellules allogéniques et à des anticorps anti-CD3.

De façon surprenante, ces deux articles

1. Sakaguchi S, et al. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1151-64.
2. Marangoni F, et al. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 369-80.
3. Maillard MH, et al. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 381-91.

se contredisent sur la quantité de cellules nTreg dans les organes lymphoïdes des souris WKO. Pour l'une des équipes, il est clairement démontré qu'il n'existe aucune différence entre les souris sauvages et les souris WKO [2] alors que pour l'autre il est trouvé un pourcentage diminué de nTreg chez les souris WKO [3]. Ces résultats

contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que ces études utilisent des souris WKO ayant un fond génétique différent. Enfin, il est important de souligner que le syndrome de Wiskott-Aldrich est avec le syndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*), la deuxième maladie génétique liée au chromosome X qui touche les cellules

nTreg en invalidant les produits des gènes *WAS* et *FoxP3*, respectivement. Néanmoins, dans le premier cas, l'inactivation de *WASP* a surtout pour conséquence une profonde immunodéficiance alors que, dans le second cas, il s'agit de manifestations auto-immunes. ♦

**Armand Bensussan**

Inserm U841

armand.bensussan@creteil.inserm.fr

## Association génétique SORL1 et maladie d'Alzheimer : tout ça pour ça !

> **L'accumulation de peptide amyloïde (A $\beta$ ) et son agrégation dans l'espace extracellulaire** sous forme de plaques séniles ont un rôle central dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA). Il est maintenant bien établi que le recyclage par endocytose de la protéine précurseur du peptide amyloïde (APP), de la membrane cellulaire vers l'intérieur de la cellule, est impliqué dans la production intracellulaire de peptide A $\beta$  [1]. Plusieurs récepteurs de la famille de la sortiline influencent ce recyclage de l'APP, notamment de la protéine SORL1 (aussi appelée sorLA ou LR11). Or, SORL1 est exprimée dans les neurones de cortex cérébral humain et son expression est très abaissée au cours de la MA [2]. En outre, SORL1 interagit *in vitro* et *in vivo* avec l'APP, et les deux protéines sont colocalisées dans les compartiments endosomique et golgien [3]. La surexpression de SORL1 dans des modèles cellulaires entraîne une redistribution de l'APP vers l'appareil de Golgi et une diminution de la production d'A $\beta$ , tandis que l'inactivation homozygote du gène chez la souris est responsable d'une augmentation de la concentration intracérébrale d'A $\beta$  [3]. De là à rechercher une association génétique entre le gène *SORL1* et la MA, il n'y avait qu'un pas, franchi dans un large consortium international (14 laboratoires de sept pays différents) qui s'est intéressé aux gènes de la famille de la sortiline, en testant initialement l'association avec la MA de plusieurs polymorphismes binucléotidiques (SNP) dans chacun de ces gènes, ce qui a permis de montrer la probable implication du gène *SORL1* dans le risque de MA [4]. En partant de 6 échantillons de patients d'origine ethnique/géographique différente, les auteurs ont mis en évidence l'association de deux SNP du gène *SORL1* avec la MA, dans au moins un échantillon de patients. Pour valider ces premiers résultats, les auteurs ont testé une nouvelle série de SNP de *SORL1* et trouvé une association avec la MA pour 6 SNP localisés dans deux régions du gène

(aux extrémités 5' et 3'). Cette association était présente pour chacun des 6

1. Bayer TA, et al. *Brain Pathol* 2001 ; 11 : 1-11.
2. Scherzer CR, et al. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1200-5.
3. Andersen M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 13461-6.
4. Rogaeva E, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 168-77.

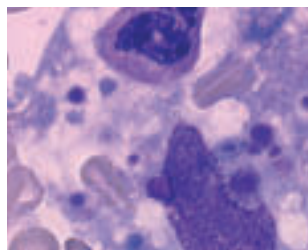
SNP dans au moins un des échantillons de patients initiaux, ainsi que dans au moins 6 nouveaux échantillons dit « de réplication (échantillons de patients de même origine que les échantillons initiaux) ». Pour 5 des 6 SNP, le même allèle était associé au risque de MA, avec un *odds ratio* compris entre 1,37 et 1,18. Pour vérifier ces résultats, les auteurs ont finalement conduit une étude cas-témoins portant sur 1405 patients et 2124 témoins américains d'origine européenne. Là aussi, ils ont trouvé une association génétique significative, mais avec des *odds ratio* nettement plus faibles (entre 1,11 et 1,18 pour les résultats significatifs). De façon intéressante, une expression plus faible de l'ARN messenger de *SORL1* a été observée dans les lymphoblastes provenant de porteurs des variants de l'extrémité 3' du gène associé à la MA. Cependant, le séquençage complet des régions codantes de *SORL1* et l'étude des extrémités 5' et 3' du gène n'ont pas permis d'identifier de variant causal à l'origine de cette association. Les efforts considérables déployés par les auteurs de l'article vont dans le sens d'un rôle probablement causal de *SORL1* dans le risque de MA, rôle déjà fortement suspecté au vu des résultats antérieurs. Mais le faible niveau de risque associé à des variants de *SORL1* rend impossible tout conseil génétique issu de ces résultats. C'est effectivement le risque de ce type d'étude... ♦

**Benoît Funalot**

Service de Neurologie, Hôpital Dupuytren, Limoges

+++++ : [Benoit.Funalot@chu-limoges.fr](mailto:Benoit.Funalot@chu-limoges.fr)

> **Connaissez-vous la trogocytose ? La trogocytose est un phénomène,** décrit récemment, de transfert de fragments de membrane plasmique survenant lors de la formation de conjugués entre un lymphocyte et une cellule présentatrice d'antigène ou entre une cellule cytotoxique (lymphocyte T ou cellules NK) et sa cible [1]. Ce transfert vers le lymphocyte se produit au niveau de la synapse immunologique, cette zone de contact étroit entre le lymphocyte et son conjugué. C'est ce qui permet au lymphocyte d'acquérir certaines molécules membranaires de son partenaire d'interaction. Ainsi c'est par trogocytose que des lymphocytes NK peuvent dans certaines circonstances être infectés par le virus EBV après avoir acquis le récepteur à ce virus (CD21) lors d'une interaction préalable avec des cellules B infectées [2]. Il a également été montré que des lymphocytes T ou des cellules NK pouvaient acquérir des antigènes d'histocompatibilités (HLA classe I ou II) et modifier de ce fait leurs propriétés fonctionnelles. Ce phénomène pourrait être utilisé par des cellules tumorales pour échapper à la surveillance immunitaire comme vient de le rapporter une équipe de chercheurs du CEA en étudiant l'acquisition de molécules HLA-G par des cellules NK après contact avec leur cible tumorale [3].



HLA-G est une molécule non classique du système HLA, souvent exprimée par les tumeurs *in vivo*. De façon intéressante, le phénomène de trogocytose entre cellules NK et cellules tumorales exprimant HLA-G, ne se produit que si les cellules NK sont activées. Cette expres-

## Trogocytose pour supprimer le tueur

sion transitoire d'HLA-G par les cellules NK conduit à un arrêt de leur prolifération et de leur activité cytotoxique. Ces cellules deviennent même capables de supprimer l'activité lytique de cellules NK voisines. HLA-G agirait en interagissant avec son récepteur, ILT2, connu pour son activité inhibitrice et exprimé par les cellules NK. C'est donc un mécanisme unique par lequel une cellule acquiert des molécules qu'elle ne synthétise pas, et exprime transitoirement de nouvelles fonctions. La trogocytose est ainsi utilisée par la tumeur pour transformer d'efficaces effecteurs cytotoxiques NK en dociles cellules immunosuppressives. HLA-G étant particulièrement exprimée au niveau placentaire, ce mécanisme d'immunosuppression pourrait être également important pour maintenir une tolérance à l'interface fœto-maternelle. Il reste à démontrer chez le patient le niveau de contribution réel de ce mécanisme dans le phénomène d'échappement tumoral. ♦

**Christian Schmitt**

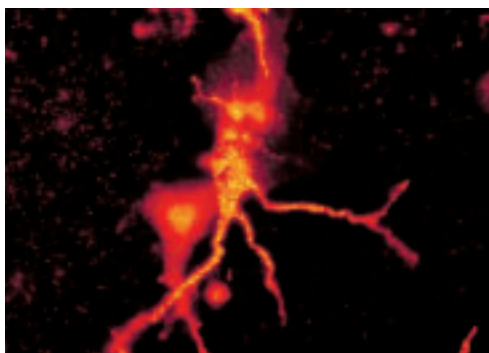
Inserm U841

+++++ : [christian.schmitt@creteil.inserm.fr](mailto:christian.schmitt@creteil.inserm.fr)



## Mangez du poisson, vous aurez des enfants intelligents

> **Le développement optimal du fœtus requiert des nutriments spécifiques**, qui ne sont apportés que par voie alimentaire. Parmi ceux-ci, les produits de la mer sont la source majeure d'acides gras omega-3, acides docosahexaénoïque (DHA) et eicosapentaénoïque (EPA), dont le déficit peut entraîner un défaut de l'arborisation dentritique et des troubles de régulation de la neurogenèse. En 2004, pour prévenir toute intoxication par des traces de méthylmercure, le gouvernement fédéral US conseillait aux femmes enceintes de ne pas dépasser une consommation hebdomadaire de 340 g de poisson. Une étude longitudinale menée dans la région de Bristol (Royaume-Uni) par des chercheurs anglais et américains semble, cependant, infirmer le bien fondé de cette prescription. Les auteurs ont interrogé 11 875 femmes enceintes sur leur consommation de poisson (poissons blancs, poissons gras, coquillages ou crustacés) et les ont classées en trois catégories : pas de poisson, moins de 340 g ou plus de 340 g par semaine. Pour éviter tout résultat



biaisé, ils ont noté d'autres paramètres dont les données socio-culturelles de la famille, le reste de l'alimentation... L'examen des enfants a exploré le développement moteur, la communication, la sociabilité, ceci à 6, 18, 30, 42 et 81 mois, ils ont ensuite été revus à l'âge de 8 ans. L'étude statistique corrigée montre de façon très significative ( $p = 0,004$ ) que les enfants dont la mère a consommé moins de 340 g de poisson par semaine ont plus de chance d'être dans le quart le moins développé, tant en ce qui concerne le QI (intelligence verbale) que le développement moteur ou relationnel. Un rapport inverse est observé pour chaque mesure, concernant les trois catégories. Les auteurs concluent que la carence en nutriments l'emporte nettement sur le risque d'une contamination qui n'existe qu'à l'état de traces. Une telle publication pourrait susciter quelques... Réparties de la part de nos lecteurs. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

> **L'augmentation croissante de la prévalence de l'obésité** pose un véritable problème de santé publique. Parmi les nombreuses recherches en vue de comprendre ce phénomène et de l'enrayer, celles sur la leptine (LEP), produit du gène *Ob*, ont montré l'importance du rôle de cette hormone peptidique dans le contrôle de la prise alimentaire et la régulation du poids corporel chez l'animal. Elle intervient aussi dans le déroulement normal de la puberté et la fonction de reproduction. Chez l'homme, une douzaine de cas de sujets ayant une mutation du gène *Ob* avec perte de fonction et présentant cliniquement obésité, hyperphagie, hypogonadisme et altération de l'immunité ont été décrits [1]. On connaissait aussi le récepteur du gène *Ob* (avec sa forme longue *Ob-Rb* et sa forme courte *Ob-Ra* co-exprimées dans l'hypothalamus).

1. Gibson WT, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 4821-6.
2. Clement K, et al. *Nature* 1998 ; 392 : 398-401.
3. Farooqi IS, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 237-47.
4. de Krom M, et al. *Diabetes* 2007 ; 56 : 276-80.

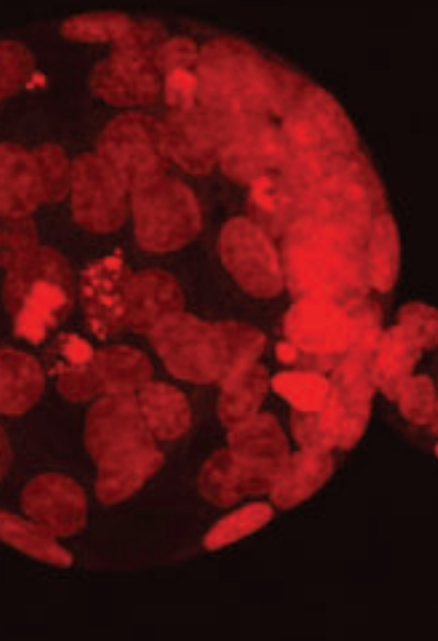
Dans une famille consanguine algérienne, une mutation à l'état homozygote de ce récepteur (LEPR) chez trois sœurs s'est traduite, comme on pouvait s'y attendre, par une symptomatologie analogue [2]. Certes, ce type de mutation est exceptionnel, mais une recherche dans une population d'obèses vient d'être effectuée afin d'en établir la prévalence [3]. Un séquençage de LEPR a été réalisé chez 300 sujets (appartenant à la cohorte des 2 100 personnes avec obésité sévère à début précoce) chez lesquelles toute mutation d'autres gènes d'obésité a

été exclue. Dans ce groupe, une fréquence de 3 % a été observée : 7 familles ont des mutations homozygotes et dans la huitième, les sujets atteints sont hétérozygotes composites. Les mutations portent sur l'ensemble du gène (délétions dans la partie codant le signal peptide, mutations ponctuelles dans d'autres régions). Contrairement aux familles avec déficience en LEP, qui étaient toutes d'origine pakistanaise, les mutations de LEPR s'observent dans des ethnies diverses (Europe du nord, du Sud, Turquie, Iran, Bangladesh...). Les 10 sujets découverts avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à la moyenne de  $5,1 \pm 1,6$  (donc légèrement inférieur à celui des sujets avec déficience en LEP :  $6,8 \pm 2,1$ ). La taille ne semble pas affectée ; sur les 4 adultes du groupe, tous avaient un hypogonadisme avec diminution des caractères sexuels secondaires ; les deux plus âgés avaient un diabète de type 2. Les taux de leptine circulante n'étaient pas significativement augmentés, montrant que la leptinémie ne peut être utilisée comme marqueur d'une déficience en LEPR. Enfin, une analyse du comportement reposant sur une population de plusieurs milliers de sujets a permis de faire une distinction intéressante : les sujets obèses avec variations alléliques communes en CCK (cholécystokinine) ont tendance à augmenter le volume de leurs prises alimentaires, tandis que les sujets avec variations alléliques communes de la leptine ou du LEPR ont tendance à grignoter sans arrêt [4]. Cette indication sera-t-elle utile pour une prise en charge ? On peut l'espérer... ♦

**Simone Gilgenkrantz**

médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)



> **Le clonage de la brebis Dolly par transfert de noyau (NT)** a eu un retentissement considérable [1]. Codifié dès 1998 [2], le protocole a été largement appliqué, quoique la proportion de résultats positifs soit toujours restée très faible [3]. De très nombreux types de cellules inégalement différenciées ont été utilisés pour cloner des souris : cellule germinale fœtale, cellule de Sertoli, fibroblaste, lymphocyte B et T, cellule NK, neurone olfactif. Cultivé *in vitro* jusqu'au stade

*morula* ou blastocyste, l'embryon est transféré vers l'utérus pour la gestation. On a aussi utilisé les cellules CC (du *cumulus oophorus*) entourant l'ovocyte. Une équipe de l'Université Rockefeller (New York, États-Unis) vient d'utiliser des cellules épithéliales facilement accessibles [4]. Il s'agit de cellules souches de kératinocytes (KSC), localisées dans le bulbe pileux, et mobilisées pour la régénération. On peut les isoler par cytométrie en flux (FACS, *fluorescence activated cell sorting*) et vérifier qu'elles sont multipotentes. En culture, elles donnent lieu à 2 types de colonies : de grandes colonies indifférenciées et de plus petites, rapidement sénescents et évoluant vers la formation de kératinocytes TA (*transit amplifying*). Les

**À partir d'un poil on clone une souris !**

auteurs ont étudié par NT les performances de différents types de cellules chez des souris mâles et des souris femelles en utilisant l'épithélium de souris marqué à la  $\beta$ -galactosidase, puis en caractérisant et isolant par FACS des kératinocytes encore multipotents ( $\alpha 6^+$

CD34<sup>+</sup>). Comparant les cellules CC et, dans les deux sexes, les cellules KSC et TA, les meilleurs résultats ont été obtenus à partir de cellules KSC provenant de mâles. Parmi les

19 souriceaux nés vivants, 9 ont eu une croissance normale ; ceux qui n'ont pas survécu ne montraient pas de lésions tissulaires. Pour la « préférence masculine » (5,4 % *versus* 1,6 % en moyenne), les auteurs évoquent une meilleure reprogrammation. Le caractère peu différencié et quiescent des cellules du bulbe pileux qui sont au stade G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> du cycle cellulaire leur conférerait une meilleure réussite. Voici donc un système de clonage prometteur. ♦

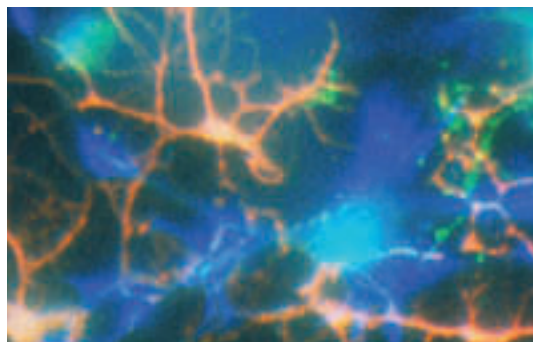
**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Chez l'homme aussi, le courant passe entre progéniteurs neuronaux et bulbe olfactif

> **Près de deux décennies de recherche sur la neurogenèse adulte** ont abouti à un consensus quasi général : chez les mammifères adultes, l'hippocampe et le bulbe olfactif sont les seules régions du cerveau bénéficiant d'un apport constitutif de nouveaux neurones. Dans le cas du bulbe olfactif, les nouveaux neurones naissent au niveau de la zone sous-ventriculaire (ZSV), une niche de prolifération adjacente au ventricule latéral, et migrent ensuite selon un courant de migration rostral (CMR) avant d'intégrer le bulbe olfactif. Si ce phénomène est bien avéré chez les rongeurs et chez les primates non humains, quelques doutes subsistaient quant à l'existence d'un courant de migration rostral chez l'homme [1]. Les récents travaux de l'équipe de Peter Ericksson [2], combinant analyses morphologiques, ultrastructurales, et caractérisation de cellules en migration, montrent que, chez l'homme adulte, des neuroblastes en migration quittent la ZSV et s'organisent en chaîne à la manière d'un courant



de migration rostral, sans pour autant démontrer que ce dernier est effectivement fonctionnel. La neurogenèse adulte humaine suivrait donc les mêmes principes et les mêmes routes que chez les autres mammifères... à quelques petits détails près. En effet, le CMR décrit chez l'homme présente la particularité anatomique de se développer autour d'une extension tubulaire du ventricule latéral qui s'étend jusqu'au bulbe olfactif. Autre singularité humaine, la croissance considérable du cortex frontal chez l'homme a profondément modifié l'anatomie du CMR par rapport aux rongeurs en détournant et en allongeant la route empruntée par les neuroblastes. Si cette découverte permettra peut-être d'expliquer les troubles de l'odorat observés chez les patients atteints de maladies

neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, on peut penser qu'elle aura surtout des implications considérables sur les futures thérapies neurorégénératives. ♦

**Gabriel Lepousez**

Inserm UMR 549

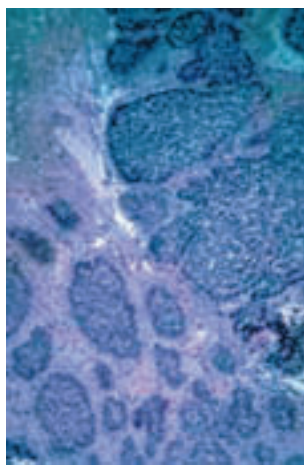
lepousez@broca.inserm.fr

1. Sanai N, et al. *Nature* 2004 ; 427 : 740-4.
2. Curtis MA, et al. *Science* 2007 ; 315 : 1243-9.



## Cancer du sein et produits cosmétiques

> **L'incidence du cancer du sein est en augmentation constante** depuis plusieurs décennies [1]. Indépendamment des mutations génétiques BRCA1, BRCA2, qui sont à l'origine d'environ 5 % des cas, l'ensemble des facteurs de risque connus ne peut expliquer qu'environ 30 % de l'étiologie de ce cancer. Parmi les nombreuses études sur les facteurs de risque environnementaux occasionnels, la présence de substances chimiques contenues dans les produits cosmétiques et qui pourrait affecter l'incidence du cancer du sein est maintenant largement débattue dans la littérature. Les travaux de P. Darbre, notamment, ont analysé un certain nombre de substances présentes dans les cosmétiques tels que les parabens [2]. Ces esters de l'acide p-hydroxybenzoïque (parabens) sont utilisés comme antimicrobiens dans 80 % des produits cosmétiques depuis de nombreuses années. Ces composés ont une activité œstrogéno-mimétique démontrée *in vitro* sur la



croissance des cellules MCF7 en raison de leur influence sur l'expression de gènes œstrogéno-dépendants. La présence de parabens dans les tumeurs mammaires [3] et dans les urines [4] pose la question de l'innocuité de ce type d'utilisation au long cours. Sur la base des connaissances scientifiques actuelles, aucun lien de causalité entre une utilisation au long cours de produits cosmétiques contenant des parabens et le risque de cancer du sein n'a pu être affirmée : l'utilisation des parabens a été réglementée par la directive européenne en cosmétologie fixant la liste et la teneur en agents conservateurs et en septembre 2005, l'AFSSAPS a entériné les conclusions de la commission de cosmétologie, favorable à la poursuite de l'utilisation de 4 des 5 parabens les plus utilisés (méthyl, éthyl, propyl et butylparaben). Mais le pouvoir œstrogénique de certains cosmétiques vient encore tout récemment d'être démontré par l'apparition d'une gynécomastie chez trois garçons prépubères, conséquence de l'application par voie cutanée d'huiles corporelles, et ayant régressé après arrêt de l'utilisation du produit [5]. Les données biologiques et épidémiologiques montrant que ces produits agissent comme des œstrogènes, et que, appliqués notamment au niveau des aisselles et des seins, ils pénètrent par voie cutanée, devraient conduire à la poursuite des recherches afin d'avoir la certitude que l'utilisation de tels produits, dès le jeune âge et à long terme, ne présente pas de risque de Santé publique. ♦

**Geneviève Plu-Bureau**

Unité de Gynécologie endocrinienne, Hôtel-Dieu, Paris

**K.H. Le Quan Sang**

Unité fonctionnelle de Pharmacologie clinique, Hôpital Necker, Paris

genevieve.plu-bureau@htd.aphp.fr

> **La tumorigenèse est un processus qui requiert le plus souvent l'activation** d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ces derniers, p53 fait figure de gardien du temple, tant son inactivation est retrouvée dans de nombreux types de cancers, parfois même associée à une sévérité accrue, comme dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). Trois équipes américaines [1-3] se sont posé la même question : l'inactivation p53 joue-t-elle un rôle initiateur dans le processus tumoral ou doit-elle être maintenue pour que la tumeur persiste ? Les trois équipes, en utilisant tout l'arsenal technologique qui permet d'induire à volonté l'inactivation et/ou la ré-activation conditionnelle d'un gène (RNAi, *knock-in* inductible par le tamoxifène ou système Cre-lox), ont stimulé l'expression du gène p53 dans des tumeurs qui l'avaient inactivé. Les trois études permettent de conclure que la restauration de l'expression de p53 induit la régression tumorale. Cette information est essentielle car elle signifie que la tumeur reste vulnérable à la voie de signalisation faisant jouer à p53 un rôle anti-tumoral. En revanche, le mode d'action diffère d'une étude à l'autre, probablement en fonction du type de tumeur. Dans le cas du lymphome, la fonction proapoptotique est rapidement induite ; dans les modèles de sarcome et de CHC, la réactivation de p53 n'induit pas l'apoptose, mais l'arrêt de croissance et la sénescence des cellules tumorales, celles-ci étant, dans le cas du CHC, détruites par une réponse immune inappropriée. Les conséquences de la réexpression de p53 sont spécifiques du tissu tumoral, les cellules normales ne répondant pas à cette résurrection de l'anti-oncogène. On peut donc conclure de

### Lorsque le gardien du temple p53 resurgit, le cancer vacille...

l'ensemble de ces travaux que la perte de p53 est requise pour le maintien du processus tumoral. Naturellement, on ne peut également s'empêcher d'envisager les conséquences thérapeutiques de tels résultats, même si en pratique clinique, la réexpression de p53 sera plus difficile à induire dans des tumeurs qui l'ont inactivée que dans celles qui ont muté d'autres gènes de cette même voie. On doit cependant rester encore prudent, une des équipes ayant démontré que la réexpression de p53 sélectionnait l'émergence de tumeurs résistantes à p53 par inactivation notamment de la voie p19ARF. ♦

1. Xue W, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 656-60.
2. Ventura A, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 661-5.
3. Martins CP, et al. *Cell* 2007 ; 127 : 1323-34.

**Hélène Gilgenkrantz**

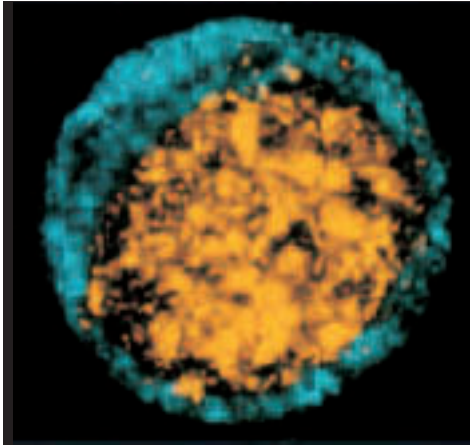
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



> **Quels sont les acteurs déterminant la taille d'un organe ?** Lorsque l'on réduit artificiellement le nombre de cellules progénitrices d'un membre d'amphibien ou d'un

disque imaginal de drosophile, une prolifération compensatoire permet de récupérer la taille normale de l'organe intéressé. De même, chez les mammifères, la masse du système nerveux central, et donc le nombre de cellules qui le constitue, dépend d'une balance équilibrée entre prolifération cellulaire et apoptose. Pourtant, l'équipe de D. Melton (Cambridge, MA, États-Unis) vient de proposer une autre éventualité : la taille d'un organe dépendrait du *pool* de cellules progénitrices de départ. Pour vérifier cette proposition, les auteurs ont donc induit à façon, chez des souris transgéniques,



lorsque l'induction est précoce et continue au cours de la gestation, toutes les cellules progénitrices du pancréas des embryons sont détruites et, analysés à 18 jours de vie embryonnaire, les animaux sont dépourvus de pancréas. Si la toxine diptérique est produite transitoirement pendant la gestation (entre J10,5 et J12,5 de vie embryonnaire), le

## La taille d'un organe dépend-elle d'un stock déterminé de cellules progénitrices ?

lorsque l'induction est précoce et continue au cours de la gestation, toutes les cellules progénitrices du

1. Stanger BZ, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 886-91.

diphtérique dans les progéniteurs de toutes les cellules du lignage pancréatique (exocrine, endocrine et ductulaire) en la plaçant sous le contrôle du promoteur du gène *Pdx1* [1].

Lorsque l'induction est précoce et continue au cours de la gestation, toutes les cellules progénitrices du

ultérieure, même 3 mois après la naissance. Pour déterminer si un petit nombre de cellules progénitrices pancréatiques est néanmoins capable de restaurer la taille normale de l'organe, l'équipe a procédé à des expériences de complémentation en injectant dans des blastocystes *Pdx1*<sup>-/-</sup> des cellules embryonnaires souches fluorescentes (ES) non mutées (*Pdx*<sup>+</sup>). La taille du pancréas fluorescent des embryons obtenus fut très variable, suggérant que le

destin des cellules pancréatiques dérivées des cellules ES est fixé, sans qu'une prolifération ultérieure puisse compenser leur déficit numérique. Cependant, ce qui

est vrai pour le pancréas ne l'est pas pour d'autres organes, notamment pour le foie, organe dont la capacité régénérative est célèbre depuis l'Antiquité : lorsqu'une ablation conditionnelle des précurseurs hépatocytaires est transitoirement provoquée au cours de l'embryogenèse (jusqu'à J13 de vie embryonnaire), le foie retrouve très rapidement une taille normale, en 4 jours au plus. Ainsi, la taille serait-elle dépendante de signaux extrinsèques comme des facteurs de croissance pour certains organes, alors que pour d'autres, comme le pancréas, une empreinte intrinsèque précoce permettrait de définir la taille définitive en fonction du nombre de cellules progénitrices. ♦

**Hélène Gilgenkrantz**

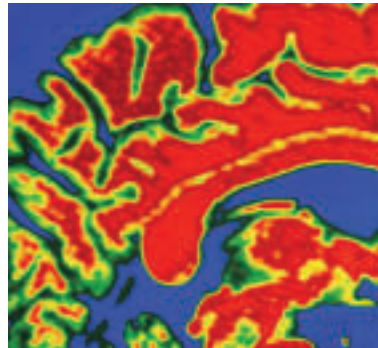
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

## La machine à voyager dans le temps

dre aujourd'hui des actes motivés par la vision prospective d'une situation future, et d'« imagination », une sorte d'exploration intemporelle des possibles. À l'inverse des autres espèces animales ou des très jeunes enfants qui seraient incapables d'anticiper des besoins futurs, chaque acte qu'ils posent n'étant dès lors que la conséquence d'un comportement stéréotypé ou, au mieux, de motivations contextuelles. Il semble, à ce jour, que les processus neuropsychologiques à la base de cette capacité à se projeter dans l'avenir soient proches, voire identiques, de ceux qui nous replongent dans notre passé. En d'autres termes, mémoire épisodique et « mémoire du futur » seraient deux pans complémentaires d'un voyage mental dans le temps. D'autres espèces animales - même phylogénétiquement éloignées comme les corvidés - partagent avec nous d'ex-

> **L'homme n'en est pas peu fier** : il serait la seule espèce capable de planification, cette capacité d'entreprendre



cellentes capacités mnésiques. Seraient-elles dès lors également capable d'anticipation ? Raby et al. [1] apportent des arguments en ce sens : des geais buisson-

niers peuvent se constituer un « garde-manger » en prévision de lendemains de famine. Pourtant, chez ces oiseaux, les structures néocorticales classiquement associées chez l'homme aux facultés prospectives - et également à la mémoire à long terme - sont plus que discrètes. La structure archicorticale hippocampique,

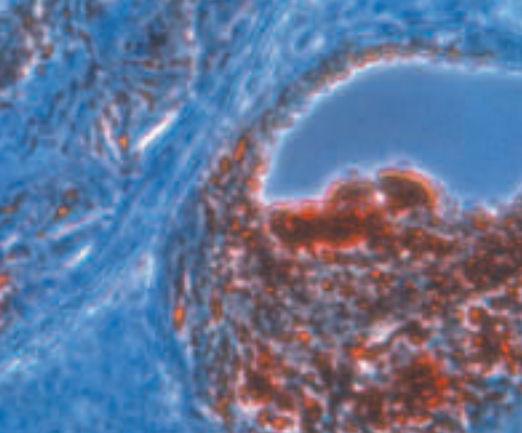
bien développée tant chez le geai que chez l'homme, est, elle, plutôt considérée comme dévolue à la consolidation mnésique. Le rôle de l'hippocampe dans la construction mentale d'événements passés, futurs ou imaginaires pourrait pourtant bien être revu à la hausse [2]. L'équipe d'Eleanor Maguire a en effet observé que des patients dont l'hippocampe est endommagé présentent non seulement des difficultés mnésiques, mais également d'importants déficits de leur imaginaire et de leur « mémoire du futur » [3]. L'hippocampe serait-il donc une machine à voyager sur les ailes du temps ? Puisse l'envol du geai buissonnier nous aider dans cette quête... ♦

**Jean-Michel Rigo**

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be

1. Raby CR, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 919-21.
2. Miller G. *Science* 2007 ; 315 : 1360-3.
3. Hassabis D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 1726-31.



> **Le syndrome du QT long congénital (SQTL)** est une maladie cardiaque rare caractérisée par un allongement de l'intervalle QT et un risque accru

de syncope et de mort subite par arythmie ventriculaire. Les formes les plus communes du SQTL, les types 1 et 2, sont dues à des mutations dans les gènes *KCNQ1* et *KCNH2* codant respectivement les canaux potassiques KvLQT1 et HERG. Dans la majorité des cas, la transmission est autosomique dominante, mais elle peut aussi être autosomique récessive et associée à une surdité. Pourtant, dès les premières descriptions de ce syndrome, une prédominance de femmes atteintes avait été rapportée. C'est ce que confirme une étude rétrospective récente réalisée en collaboration par cinq centres référents européens sur 484 familles atteintes du SQTL de type 1 et 269 familles atteintes du SQTL de type 2, toutes entièrement génotypées [1]. Non seulement il y a plus de femmes phénotypiquement atteintes (68 %) que d'hommes, mais alors que dans un mode de transmission mendélienne,

## Le syndrome du QT long congénital : une affaire de femmes

autant de femmes que d'hommes devraient être porteuses d'une mutation, les auteurs observent également une prédominance de femmes génétiquement atteintes (55 % contre 45 % d'hommes atteints ;  $p = 0,005$ ). De plus, dans ces familles, il naît plus de malades que d'individus sains. Les auteurs concluent donc qu'il existe une sélection positive des allèles mutés responsables du SQTL qui augmente la proportion d'individus génétiquement atteints dans la descendance de ces familles. Ainsi, l'observation majeure de cette étude multicentrique est qu'au cours de la méiose se produit un phénomène qui favorise la transmission d'allèles portant une mutation SQTL, et ceci, particulièrement chez les filles. Le mécanisme de cette sélection positive des mutations du SQTL reste inconnu. Il se peut que la mutation confère un avantage au gamète muté au cours de sa maturation, de sa fertilisation et de son développement post-implantatoire en modifiant le flux potassique et en altérant le potentiel de membrane. Selon les auteurs, ce type d'avantage sélectif expliquerait la prédominance des femmes observée dans le SQTL. ♦

1. Imboden M, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2744-51.

**Nathalie Neyroud**

Inserm U621, Hôpital Pitié-Salpêtrière

..... [nathalie.neyroud@chups.jussieu.fr](mailto:nathalie.neyroud@chups.jussieu.fr)

## Diabète de type 2 : alliance de la technologie et de la génétique

> **Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle interagissent** l'environnement de l'individu (alimentation, activité physique) et une forte composante génétique. Il existe quelques exemples de diabètes monogéniques comme ceux impliquant des altérations de la glucokinase pancréatique ou du facteur de transcription HNF1 $\alpha$ . Cependant, dans la plupart des cas, le diabète de type 2 a une composante multigénique. Les approches génétiques utilisées pour identifier les gènes potentiellement impliqués cherchent à établir une association entre l'existence ou la transmission de la maladie et un gène ou une région chromosomique (locus) donnés. Jusqu'alors, ces approches avaient fourni des résultats assez décevants car si l'on a trouvé une association significative entre la maladie et de très nombreux gènes ou locus, le risque associé restait très faible (entre 1,1 et 1,3) et les résultats peu reproductibles. Le développement de techniques de génotypage permettant de tester simultanément des centaines de milliers de polymorphismes vient de permettre une avancée significative. Sladek et al. [1] ont analysé plus de 390 000 *snips* (*single nucleotide polymorphism*) dans une population initiale de 1363 diabétiques d'âge inférieur à 45 ans, sans obésité, et avec au moins un membre diabétique dans la famille proche, comparée à une population de sujets de glycémie et de poids normaux. Ils ont ainsi mis en évidence une association

morphismes sur une population plus large de diabétiques (2617) avec des critères de sélection moins stricts concernant le poids et l'histoire familiale de diabète, et sur 2894 sujets témoins. Cinq locus ont montré une association significative avec le diabète de type 2. L'un de ces locus

correspond au gène *TCF7L2* déjà associé au diabète de type 2, dont le produit est un facteur de transcription qui pourrait être impliqué dans la voie de signalisation Wnt. Le nouveau locus le plus significatif correspond à un polymorphisme non-homonyme (une arginine pour un tryptophane) dans la région codante du gène d'un transporteur de zinc présent exclusivement dans les granules de sécrétion de l'insuline (rappelez-vous que l'insuline se trouve sous forme micro-cristallisée avec du zinc dans ces granules). Deux autres locus sont dans une région génique en déséquilibre de liaison qui contient en particulier un gène codant pour une enzyme de dégradation de l'insuline ; cependant, des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer plus finement le variant causal. Ces cinq locus pourraient expliquer jusqu'à 70 % du risque de diabète de type 2 dans la population étudiée. Que retenir de cette étude ? Tout d'abord que la plupart des gènes potentiellement impliqués concerne plutôt la sécrétion d'insuline que la résistance à l'hormone et que ceux-ci définissent autant de cibles thérapeutiques potentielles. Ensuite, qu'un petit nombre de variants avec un effet individuel assez faible peuvent constituer ensemble un risque important de diabète de type 2, ce qui pourrait permettre d'envisager des génotypages prédictifs chez des patients à risque. Par ailleurs, les variants impliqués représentent la forme allélique la plus commune et la plus ancienne, indiquant qu'ils ont sans doute présenté autrefois un avantage sélectif, dans un environnement différent. Attendons maintenant, pour confirmation, les résultats des nombreuses études similaires à très grande échelle qui sont déjà en cours. ♦

**Pascal Ferré**

Inserm U671

..... [pferré@bhd.jussieu.fr](mailto:pferré@bhd.jussieu.fr)

1. Sladek R, et al. *Nature* 2007 ; 445 : 881-5.

significative pour 59 polymorphismes. Ils ont ensuite recherché ces 59 poly-





1. Broekema M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 165-75.

### > L'ischémie rénale par striction de l'artère rénale suivie de reperfusion

conduit à une insuffisance rénale aiguë réversible. Les cellules épithéliales tubulaires lésées sont régénérées et il a été proposé que le processus en cause inclue la greffe tubulaire de cellules de la moelle osseuse (CM) apportées par la circulation ; mais il n'est pas rare qu'une fibrose tubulo-interstitielle se développe à partir de myofibroblastes, et une part non négligeable des patients évolue après insuffisance rénale aiguë vers l'insuffisance rénale terminale. Broekema *et al.* [1] se sont demandé si les myofibroblastes produisant la matrice extracellulaire en excès ne trouvaient pas leur origine dans les CM. Des rats F344 ont été irradiés, puis leur moelle osseuse reconstituée par greffe de cellules médullaires provenant de rats R-26 transgéniques pour la phosphatase alcaline placentaire humaine (hPAP) afin de les rendre facilement reconnaissables. L'artère rénale gauche des rats greffés a été clampée pendant 45 minutes, puis le rein a été reperfusé. Les rats ont été sacrifiés à des temps croissants (1-112j) après l'intervention et comparés à des rats témoins. On constata une élévation transitoire de la créatinine plasmatique maximum entre les 7<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> jours et, en parallèle, une augmentation de l'ARNm du collagène III mesuré par PCR après transcription inverse, ainsi que de la protéine. L'examen histologique des reins montra des infiltrats interstitiels de CM et des myofi-



broblastes marqués par l'alpha-actine avec un maximum

au 7<sup>e</sup> jour. Fait intéressant, il existait des cellules doublement marquées par la hPAP et l'alpha-actine représentant 32 % des myofibroblastes. Ce fait fut confirmé par microscopie confocale qui élimina la possibilité de superposition des deux types cellulaires. Ces cellules pouvaient être considérées comme fonctionnelles parce qu'elles

## Le traitement par les cellules souches peut mener à la fibrose rénale

produisaient du procollagène I reconnu par immunofluorescence. Le processus de fibrose rénale fut confirmé par l'augmentation de l'expression du TGF- $\beta$  (ARNm et protéine), facteur profibrosant, et la diminution de celle de la BMP-7 (ARNm), facteur anti-fibrosant. Le TGF- $\beta$  fut détecté uniquement dans les myofibroblastes interstitiels non marqués par la hPAP. Ce travail démontre que des CM apportées par la circulation peuvent être à l'origine de

la fibrose rénale ; il n'exclut pas d'autres origines pour ces cellules telle la transition, communément admise, d'un phénotype épithélial vers un phénotype mésenchymateux des cellules tubulaires. Il incite cependant à la prudence vis-à-vis des thérapies cellulaires. Comme le diable échappé de la bouteille, les cellules souches ne répondent pas toujours aux attentes de ceux qui pensaient les avoir asservies  $\diamond$

**Raymond Ardaillou**

Académie de médecine

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

## La protéinurie corrélée avec la glycémie et la pression artérielle

> La protéinurie, classiquement reconnue comme un symptôme de maladie glomérulaire, est maintenant aussi considérée comme un marqueur de dysfonctionnement endothélial généralisé et un facteur indépendant de risque cardiovasculaire ; d'où la nécessité de la traiter pour ralentir la progression de la maladie rénale et diminuer la fréquence des accidents cardiovasculaires. Cet objectif est atteint chez les diabétiques en normalisant la glycémie et la pression artérielle. La protéinurie dépend-elle aussi de ces deux paramètres chez les patients non diabétiques et à pression artérielle normale ? C'est ce que Brantsma *et al.* [1] se sont proposé d'examiner en utilisant les données de l'étude épidémiologique PREVENT (*prevention of renal and vascular end stage disease*). Cette étude incluait 6647 malades adultes ayant une protéinurie > 2,3 mg/l, indemnes de diabète et d'hypertension artérielle, dont la maladie fut dépistée en 1997-1998 et qui furent suivis durant environ 4 ans. Un 2<sup>e</sup> dosage de la protéinurie fut effectué en 2001 et les patients de nouveau suivis sur une période de deux ans. Les malades furent au départ séparés en 4 groupes selon l'importance de la protéinurie : < 15, de 15 à 30, de 30 à 300 et > 300 mg/l. Les résultats au terme du suivi furent évalués en distinguant les malades chez lesquels la protéinurie avait été au moins multipliée par deux (757), était restée stable (5240) ou avait diminué au moins de moitié (650). L'analyse

1. Brantsma AH *et al.* *J Am Soc Nephrol*. 2007 ; 18 : 637-645.

statistique (régression à variables multiples) permet d'identifier les facteurs associés à la progression ou à la régression de la protéinurie. De nombreux facteurs furent ainsi testés (âge initial, index de poids corporel initial, pression artérielle initiale et variation en cours d'étude, sexe, prescription ou non d'un traitement anti-hypertenseur ou anti-cholestérol, filtration glomérulaire initiale, variations de la glycémie à jeun et de la protéine C réactive en cours d'étude). Trois de ces paramètres sont apparus comme déterminants dans l'évolution vers la progression ou la régression de la protéinurie : le changement de pression artérielle, le changement de glycémie, la mise en route d'un traitement antihypertenseur. Les comparaisons des facteurs de risque respectifs en sont la preuve : 1,91 *versus* 0,64 pour une élévation de la pression artérielle de 10 mmHg ou plus, 1,09 *versus* 0,89 pour une élévation de la glycémie de 1 mmol/l ou plus, 1,57 *versus* 0,70 pour la prescription d'un traitement anti-hypertenseur quelle que soit sa durée. Ces trois associations étaient indépendantes des autres facteurs testés. On peut donc conclure que l'évolution de la protéinurie chez un malade non diabétique varie, comme cela a été montré chez les diabétiques, avec la pression artérielle, la glycémie et la simple mise en route d'un traitement anti-hypertenseur (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans 50 % des cas). Tout en sachant qu'une association ne veut pas dire forcément causalité, on peut penser que pour réduire la protéinurie et donc le risque cardiovasculaire chez les patients, mêmes non diabétiques et à pression artérielle normale, il faut diminuer pression artérielle et glycémie. Ces conclusions rejoignent celles qui concernent la pression artérielle systolique, désormais jugée idéale en dessous de 140-150 mmHg, alors qu'autrefois ces chiffres étaient admis comme seuil de la normalité.

**Raymond Ardaillou**

Académie de médecine

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

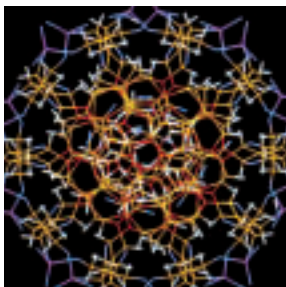




> **Le syndrome de Rett est une** encéphalopathie sévère qui ne touche que les filles. Depuis la découverte du gène en cause, *MeCP2*, il a donné lieu à de nom-

breuses recherches afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui entraînent les troubles neuromoteurs, absents à la naissance et apparaissant dans les premiers mois de la vie. On ignore encore les cibles de ce gène régulateur, mais chez les filles Rett, l'apparence normale des neurones différencie ce syndrome de nombreux autres syndromes neuro-dégénératifs. Puisque les neurones ne sont pas détruits, il n'est pas interdit de supposer qu'une restauration de la fonction MeCP2 permettrait de les rendre à nouveau fonctionnels. C'est sur la base de cette hypothèse qu'une équipe européenne vient d'effectuer une recherche sur un modèle animal intéressant [1]. Dans ce modèle de souris, le gène *Mecp2* endogène est bloqué par une cassette *Lox-Stop*. Mais ces souris ont reçu aussi un transgène résultant d'une fusion *cre* recombinase et œstrogène récepteur (*cre-ER*) modifié avec l'allèle *Mecp2<sup>lox-stop</sup>*. L'ajout de tamoxifène (TM) entraîne la translocation de la protéine Cre recombinase vers le noyau, ce qui permet à nouveau l'expression de la protéine *Mecp2* en déléant la cassette Stop. Chez les mâles *Stop/y*, l'absence de protéine *Mecp2* est vérifiée par *western blot* et immunofluorescence. Ces animaux présentent des symptômes vers la 6<sup>e</sup> semaine (inertie, tremblement, troubles de l'équilibre) et meurent vers la 11<sup>e</sup> semaine. Après 3 à 4 semaines d'injections quotidiennes de TM, la réexpression de *Mecp2* apparaît, vérifiée en *western blot* et par immunocoloration

## Réversibilité des signes cliniques dans un modèle animal de syndrome de Rett ?



restantes, les signes mimant le syndrome de Rett s'estompent progressivement. Des souris femelles transgéniques, hétérozygotes pour *Mecp2 : Mecp2<sup>+/+</sup> stop/+*, ont aussi été étudiées. Entre 4 et 12 mois, une obésité apparaît (ce qui n'est pas le cas chez les filles Rett) et elles ont aussi des troubles moteurs et respiratoires. Lorsqu'un traitement avec TM est instauré à l'âge adulte, alors qu'elles présentent des troubles cliniques

quantifiables, ces souris femelles *Mecp2<sup>+/+</sup> stop/+*, *cre* redeviennent asymptomatiques. Pour mesurer la restauration, chaque symptôme est analysé et noté de 0 à 10, et des mesures de LTP (potentialisation à long terme) – réduite dans l'hippocampe des souris mâles *Mecp2-* sont aussi effectuées. Cette étude semblerait donc indiquer que, dans ce modèle de souris, les neurones retrouvent un fonctionnement normal quand la protéine *Mecp2* est réintroduite. Mais cette publication qui a soulevé, on le conçoit, un immense espoir au sein des associations de syndrome de Rett, doit être analysée

1. Guy J, et al. *Science* 2007 ; 315 : 1143-7.

avec la plus grande réserve. L'ingénieux système pour faire réapparaître la protéine *Mecp2* ne correspond pas à la pathologie humaine : chez l'homme, les mutations de *MeCP2* ne sont pas réversibles à la demande grâce à un agent pharmacologique. Enfin, le nombre de souris étudiées est très faible et le tamoxifène semble avoir provoqué une toxicité causant la mort de la moitié des animaux. Ce travail méritait toutefois d'être signalé, en espérant que d'autres modèles confirmeront cette capacité de restauration des neurones, excellente nouvelle mais qui demande à être vérifiée. ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

## Comment la toxine botulique B pénètre les neurones

bles chez l'homme des atteintes neurologiques dans cette grave toxi-infection qu'est le botulisme, sont parmi les poisons les plus puissants affectant l'homme. Ces toxines sont produites par des bactéries *Clostridium botulinum* et provoquent des paralysies musculaires et respiratoires. L'intoxication des neurones par ces toxines entraîne l'hydrolyse des protéines SNARE (synaptobrevine, syntaxine ou SNAP-25, selon la toxine), ce qui se traduit par le blocage de la libération de neurotransmetteurs. L'activité intracellulaire est due à la chaîne légère, porteuse d'une activité protéolytique, alors que la chaîne lourde permet l'entrée dans les neurones. On savait déjà que le récepteur de la toxine botulique B en surface des neurones est constitué de la synaptotagmine, une protéine des vésicules synaptiques, et de polysialoganglioside, un lipide. Deux équipes viennent de publier la structure du domaine de la synaptotagmine qui permet la liaison de la liaison du ganglioside est adjacent de celui de la synaptotagmine. Dans un troisième article de l'équipe de T. Binz (École de Médecine de Hanovre, Allemagne) montre que la toxine botulique G entre par un mécanisme similaire à la toxine botulique B [3]. D'un point de vue fondamental, des questions demeurent, notamment concernant le fonctionnement du double récepteur protéine (synaptotagmine)-lipide (ganglioside) : la liaison des toxines botuliques sur ces deux entités est-elle séquentielle ou simultanée ? Et sur la suite du mécanisme de l'entrée de ces toxines : comment la partie active de la chaîne légère passe-t-elle dans le cytosol ? En tous cas, la capacité de ces toxines à entrer dans les neurones selon un mécanisme maintenant mieux connu au niveau moléculaire pourrait permettre d'en fabriquer des variantes non toxiques capables de transporter des drogues dans des neurones malades. Ces travaux devraient aussi permettre de développer de nouveaux types d'inhibiteurs qui empêcheraient l'entrée des toxines botuliques dans les neurones puisqu'une toxine ayant une liaison inhibée est moins toxique pour la souris [3]. ♦

1. Jin R, et al. *Nature* 2007 ; 444 : 1092-5.
2. Chai Q, et al. *Nature* 2007 ; 444 : 1096-100.
3. Rummel A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 359-64.

liation du ganglioside est adjacent de celui de la synaptotagmine. Dans un troisième article de l'équipe de T. Binz (École de Médecine de Hanovre, Allemagne) montre que la toxine botulique G entre par un mécanisme similaire à la toxine botulique B [3]. D'un point de vue fondamental, des questions demeurent, notamment concernant le fonctionnement du double récepteur protéine (synaptotagmine)-lipide (ganglioside) : la liaison des toxines botuliques sur ces deux entités est-elle séquentielle ou simultanée ? Et sur la suite du mécanisme de l'entrée de ces toxines : comment la partie active de la chaîne légère passe-t-elle dans le cytosol ? En tous cas, la capacité de ces toxines à entrer dans les neurones selon un mécanisme maintenant mieux connu au niveau moléculaire pourrait permettre d'en fabriquer des variantes non toxiques capables de transporter des drogues dans des neurones malades. Ces travaux devraient aussi permettre de développer de nouveaux types d'inhibiteurs qui empêcheraient l'entrée des toxines botuliques dans les neurones puisqu'une toxine ayant une liaison inhibée est moins toxique pour la souris [3]. ♦

**Thierry Galli**

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@galli.net

> **Les maladies coronariennes ont**

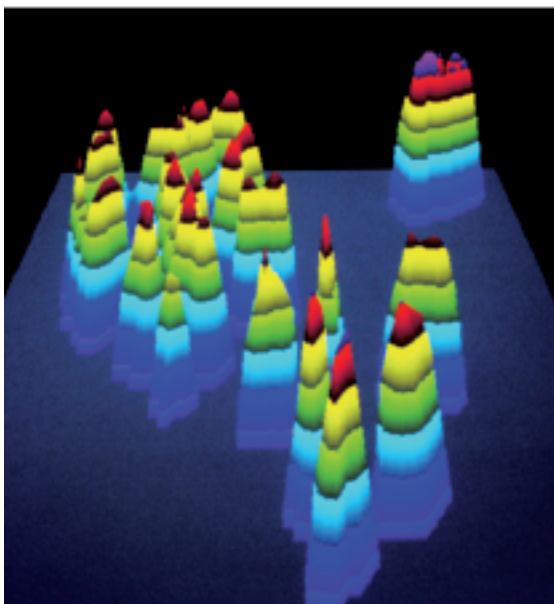
fait l'objet de très nombreuses études épidémiologiques car elles sont une des causes principales de mortalité dans le monde. Les principaux facteurs de risque, en dehors du tabac, sont l'HTA (hypertension artérielle), l'augmentation des LDL (*low-density lipoprotein*) - alors que les HDL (*high-density lipoprotein*) sont abaissées -, l'élévation des triglycérides ainsi que le diabète. Toutes ces études ont révélé une composante génétique et ont encouragé les analyses de familles avec plusieurs sujets atteints de coronaropathie à début précoce. C'est ainsi qu'un groupe de chercheurs vient de découvrir une grande famille d'origine iranienne dont 28 membres étaient décédés à la suite d'une coronaropathie à début précoce (âge moyen du décès : 52 ans). Le proposant, âgé de 48 ans, (qui ne fumait pas et n'était pas obèse), avait tous les signes mentionnés ci-dessus. Après pontage,

## Mutation de LRP6 dans une famille avec coronaropathie à début précoce

il a développé une athérosclérose sur les greffons et les artères carotides. À la suite d'une fracture du col du fémur, on constata aussi

une diminution nette de sa densité osseuse. À partir de ce cas index, l'étude a porté sur 58 personnes de la famille : 13 avec coronaropathie à début précoce et signes biologiques, 5 indemnes de coronaropathie et dont les résultats biologiques étaient normaux, et 9 sujets plus jeunes, asymptomatiques, mais dont les résultats biologiques étaient anormaux. Le mode de transmission apparaissait autosomique dominant. Une analyse de liaison (avec SNP) a montré une région d'intérêt en 12pter pour un segment comportant 6 gènes dont le gène *LRP6* (*LDL receptor related protein 6*). On sait que *LRP6* et *LRP5* sont des co-récepteurs en liaison avec une autre famille de récepteurs couplés aux protéines G : les protéines *frizzled*. Ils interviennent pour les ligands de la voie Wnt. Un séquençage de *LRP6* chez le proposant, puis chez d'autres membres de la famille atteints de coronaropathie a montré une mutation ponctuelle, substituant une cystéine à une arginine (R611C) dans une région très conservée de ce gène (analyses faites chez *Xenopus laevis*, chez le poulet et chez 7 mammifères). Cette substitution était absente chez plusieurs centaines de témoins, iraniens et caucasiens). Quelle est la conséquence fonctionnelle de cette mutation ? *In vitro*, en cellules NIH3T3, *LRP6* potentialise la voie de signalisation Wnt, alors que *LRP6*<sup>R611C</sup> montre une réduction de ce signal de 49 %. L'ajout de WNT3a corrige cette réduction Il s'agit donc dans cette famille une coronaropathie causée par une mutation du gène *LRP6* de transmission autosomique tout à fait exceptionnelle. L'atteinte de la voie Wnt entraîne aussi une ostéoporose (retrouvée chez d'autres patients de la famille), qui pourrait éventuellement servir de dépistage de ce type de mutation - qui doit être très rare - chez les sujets avec coronaropathie à début précoce et sans obésité. Mais, surtout, ces résultats confirment le retentissement des troubles de la voie Wnt sur les facteurs de risque dans leur ensemble, et sur les coronaropathies. ♦

1. Mani A, et al. Science 2007 ; 315 : 1278-82.



**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

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

Page 361 : Le marqueur lysosomal Lamp-1 en représenté en vert, alors que les complexes CMH de classe I sont en rouge. Les cellules colorées sont des cellules dendritiques humaines, produites par culture de monocytes de sang humain en présence d'IL-4 et de GM-CSF pendant une semaine. La photo montre des cellules non activées, où on trouve une bonne partie des molécules du CMH-I dans l'appareil de Golgi, et LAMP-1 dans des structures tubulaires (photo Peter van Endert)  
Pages 362 et 364 : Mise en évidence *in vitro* des différents stades de développement de cellules nerveuses (photo Corinne Demerens)  
Page 362 : Hémophagocytose (photo Geneviève de Saint-Basile)  
Pages 363 et 369 : Neurone du tronc cérébral (photo Alain Sans)  
Page 363 : Adipocytes (photo Philippe Valet)  
Page 364 : Embryon au stade blastocyste (photo Jean-Paul Renard)

Page 365 : Carcinome basocellulaire (photo Nicole Basset-Seguin)  
Page 365 : Culture primaire d'hépatocytes sur collagène (photo Bruno Clément)  
Page 366 : Ségrégation cellulaire dans un foie embryonnaire de poulet (photo Jean-René Huynh)  
Page 366 : Coupe sagittale de cerveau humain (photo Stéphane Lehericy)  
Page 367 : Lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte (photo Giuseppina Caligiuri)  
Page 367 : adipocytes en culture (photo Michel Depardieu)  
Page 368 : Cristaux de rénine humaine (photo Jean-Paul Mornon)  
Page 369 : Vue transversale d'ADN (photo Jean-Louis Martin)  
Page 370 : Chromosomes marqués par un colorant fluorescent (photo Philippe Metzseau)