

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 808 • Trachome et polymorphismes du CMH
- 809 • Du danger du foie gras
- 810 • Hème oxygénase-1 et paludisme cérébral
- 810 • Une approche structurale du génome de *Aedes aegypti*
- 811 • *Helicobacter pylori*, un agent très changeant
- 811 • Pourquoi un fer chélaté plutôt qu'un sel ferreux
- 812 • La longévité : un héritage paternel...
- 812 • Nocturnine : rythme circadien et métabolisme lipidique
- 813 • Génétique des impatiences : homéoboîtes et coccinelle
- 813 • L'hypoplasie dermique en aires, plus qu'une maladie dermatologique
- 814 • Chondrodysplasie et ciliopathie
- 814 • Soigner le diabète gras en jouant sur le métabolisme lipidique
- 815 • Déplétion lymphocytaire T CD4⁺ sanguine et infection VIH : la fin d'un dogme ?
- 815 • Courber pour fusionner
- 816 • Ciliopathies : un nouveau gène pour les COR
- 816 • Les cellules souches pour accélérer la recherche de nouveaux médicaments
- 817 • Mieux vaut manger des oméga-3 en cas de prédisposition au cancer de la prostate
- 817 • Rab8 est apical : importance pour le syndrome de Bardet-Biedl
- 818 • *Podoprint*, le GPS des leucocytes
- 818 • Haro sur l'Epo

Trachome et polymorphismes du CMH

► Le trachome, dû à une infection oculaire par *Chlamydia trachomatis*, est responsable de 3 % des cécités dans le monde. La plupart des malades guérissent, mais de nombreux cas évoluent vers un état inflammatoire chronique, avec sclérose conjonctivale, trichiasis¹, opacification cornéenne et cécité. Un travail, mené en Gambie par des chercheurs de Londres et d'Oxford (Royaume-Uni), a étudié les mécanismes immunitaires et pathogéniques de cette évolution [1]. Le rôle des cytokines, en particulier TNF (*tumor necrosis factor*), avait été invoqué, soit pour entraîner une réponse de l'hôte et la suppression de l'infection, soit pour produire un processus inflammatoire et une conjonctivite sévère pouvant évoluer vers la cécité [2, 3]. Certains sujets produisent un excès de TNF et une étude moléculaire du promoteur du TNF a montré, en génotypant les SNP, que l'allèle TNF-308A était associé à une évolution défavorable. TNF fait partie de la classe III du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), situé en 6p21 dans une région comprenant d'autres gènes codant des membres de la superfamille TNF, qui interviennent aussi dans l'inflammation et l'immunité. TNF pouvait donc n'être qu'un marqueur en liaison avec l'agent causal. Dans le présent travail, les auteurs ont donc exploré, sur 25 kb, les SNP de plusieurs gènes, et ont défini des haplotypes : de 5' en 3' *IkBL*(A/T), *LTA* (G/T) et *TNF* (G/A en -308). L'étude a inclus 1 315 individus, dont 651 présentaient un trachome cicatriciel dont 306 avaient un trichiasis. La série témoin était appariée par l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique. Ont été identifiés 11 haplotypes différents, dont 5 avaient une fréquence > 1%. Deux d'entre eux, les haplotypes 2

1. Natividad A, et al. *Genes Immun* 2007 ; 8 : 288-95.
2. Conway DJ, et al. *Infect Immun* 1990 ; 65 : 1003-6.
3. Burton MJ, et al. *Infect Immun* 2004 ; 72 : 7352-6.

et 3, étaient associés à un risque augmenté de trichiasis, et un troisième, l'haplotype-1, semblait avoir un rôle protecteur. La mutation TNF-308A serait un marqueur de certains, mais pas de tous les effets pathologiques. Expérimentalement, en utilisant le sérotype A de *C. trachomatis* (le type plus commun infectant la population étudiée) sur du sang total, la quantité de TNF produite est plus élevée chez les sujets malades que chez les témoins, suggérant que l'évolution vers des complications serait la conséquence de l'action répétée de l'infection par ce sérotype. Mais cet effet est maximal sur le sang des sujets homozygotes TNF-308AA. Peut-on extrapoler à l'infection naturelle ? Les polymorphismes régulateurs du locus pourraient différer selon les conditions de stimulation. Seul, un des deux haplotypes associés au trichiasis est défini par le TNF-308A, haplotype 3, qui est dans ce cas un bon marqueur, sinon la cause directe. Le risque associé à l'haplotype 2 suppose des mécanismes multiples, associant ou non le TNF, et au moins deux déterminants génétiques dans cette région du génome voisine de TNF. *IkBL* et *LTA* sont fonctionnels et pourraient intervenir, en affectant les voies de signalisation du TNF, ou en induisant l'expression de molécules adhésives VCAM1 et ICAM1. Des variations selon l'ethnicité sont probables et l'étude n'a porté que sur des malades de Gambie. Quoi qu'il en soit, l'existence d'haplotypes de cette région du CMH associés à des évolutions différentes vers le trichiasis doit encourager la poursuite des études génétiques pour une meilleure prophylaxie. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

¹ Inversion des cils à l'intérieur de la paupière et entropion-trichiasis entraînant lésions de la cornée et cécité.



> Les amyloïdoses à protéine A (AA) qui

s'observent au cours d'inflammations chroniques, en particulier dans les arthrites rhumatoïdes, sont dues à l'accumulation de la protéine sérique amyloïde A (SAA), sécrétée par le foie sous le contrôle d'interleukines (IL-1, IL-6, TNF). Après clivage de SAA, un fragment amino-terminal de ~ 76 résidus forme des agrégats fibrillaires qui se déposent dans le rein, le foie et la rate. Ce processus s'apparente à celui qui se produit au cours des encéphalopathies spongiformes. Ce même phénomène a pu être induit chez la souris par un processus inflammatoire. Pour évaluer *in vivo* le rôle d'une alimentation riche en amyloïdes (AEF, *amyloid enhancing factor*), des chercheurs américains et suédois ont utilisé un modèle expérimental : des souris exprimant de façon conditionnelle le gène *IL-6* humain [1]. L'amyloïde AA apparaît spontanément chez

1. Solomon A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 10998-1001.

2. Wall JS, et al. *Amyloid* 2005 ; 12 : 149-56.

3. Monsellier E, Chiti F. *EMBO Rep* 2007 ; 8 : 737-42.

ces souris après ~ 5 mois, initialement dans les régions périfolliculaires de la rate, puis envahit les autres organes, et entraîne la mort après ~ 8-9 mois. L'injection intraveineuse d'une dose unique exogène de 100 µg de fibrilles AA entraîne une accélération du processus : premiers dépôts amyloïdes après 3 semaines, évolution létale en 2 mois [2]. Des dépôts amyloïdes sont communs dans le foie de certains volatiles aquatiques, tel le canard de Pékin ; ils sont amplifiés chez les canards et les oies par le gavage pratiqué pour la production de foie gras. Dans leur travail, les auteurs ont démontré la production d'AEF chez les souris ayant reçu du foie gras *per os* ou par voie intraveineuse. Deux grou-

Du danger du foie gras

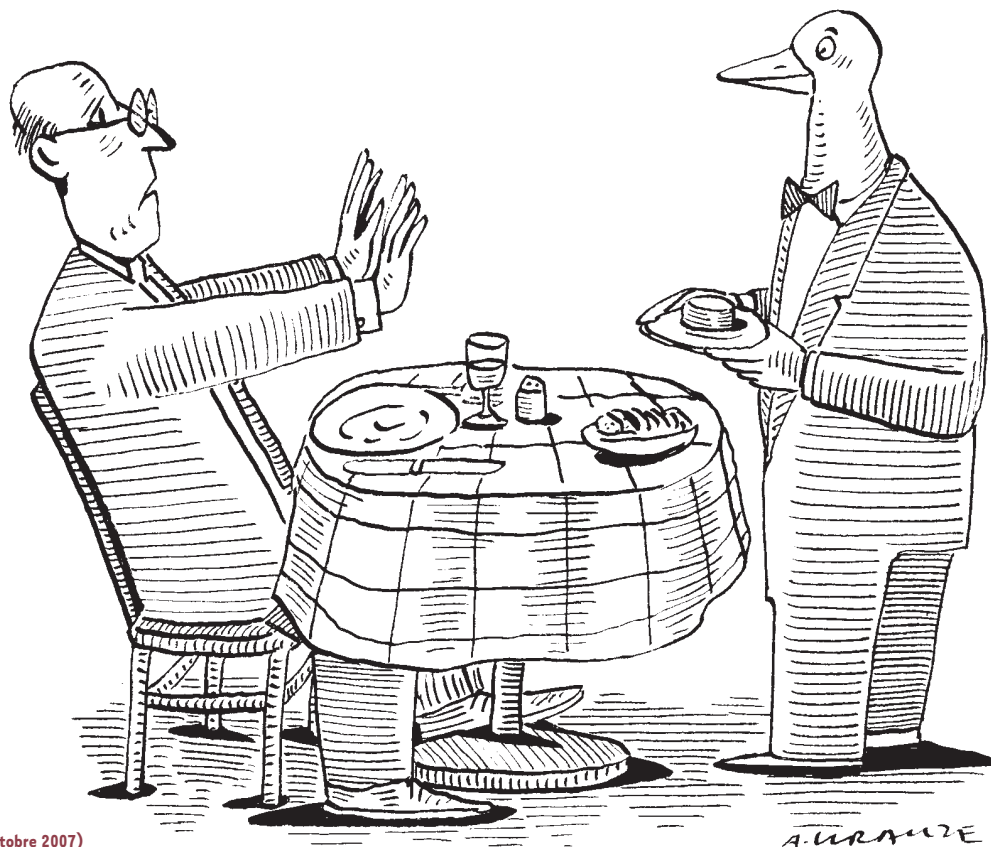
pes de souris, MT-1/hIL-6 et H2/hIL-6, ont reçu une injection intraveineuse de 100 µg d'extrait de foie gras ; 8 semaines plus tard une infiltration de multiples organes était

constatée à l'autopsie, comparable à celle qui est induite par un processus inflammatoire. Les résultats étaient analogues après administration *per os* pendant 5 jours. La cuisson a pour effet de réduire l'activité AEF, mais ne l'abolit pas. Dans les populations humaines, la prévalence des amyloïdoses est mal connue. Dans les pays développés, elles semblent être causées par les arthrites chroniques juvéniles mais avec une grande variabilité géographique (plus élevée en Europe qu'aux États-Unis). Elles sont très fréquentes dans certaines régions de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Il est probable que des facteurs génétiques interviennent (gènes codant des molécules inflammatoires, protection contre l'agrégation) [3]. C'est pourquoi les auteurs recommandent d'éviter la consommation de produits riches en amyloïdes, tels que le foie gras ou même les viandes de moutons ou de bovins, chez les sujets atteints d'arthrite rhumatoïde, ainsi que chez des sujets enclins à des processus inflammatoires, atteints de maladie d'Alzheimer ou de diabète de type II. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Andrzej Krauze (© octobre 2007)

Hème oxygénase-1 et paludisme cérébral

> Le paludisme cérébral est responsable du décès d'environ un million d'enfants chaque année en Afrique subsaharienne.

L'hémoglobine (Hb), hémolysée par le *Plasmodium*, est oxydée, entraînant la production d'hème libre cytotoxique dans la circulation. Dans le globule rouge, le *Plasmodium* réagit par la production d'hémozoïne. On sait, par ailleurs, que les cellules de l'hôte (humain ou murin) réagissent à la présence d'hème libre par une expression accrue de l'hème oxygénase-1 (HO-1), qui catabolise l'hème en fer, biliverdine et CO. Une équipe portugaise a fait l'hypothèse que l'administration de CO pourrait empêcher le développement d'un paludisme cérébral [1]. Les auteurs ont observé, chez la souris C57BL/6 infectée par *P. berghei*, un syndrome clinique expérimental (ECM) comparable au paludisme cérébral humain. La souris BALB/c, en revanche, réagit par une expression accrue de HO-1, n'évolue pas vers un ECM, mais plus tard vers une anémie profonde. L'inhibition de cette action enzymatique entraîne un décès rapide, alors que l'induction pharmacologique de HO-1 chez la souris C57BL/6 prévient le développement de ECM. L'étude histologique montre que HO-1 et CO s'opposent à une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et au syndrome inflammatoire qui s'ensuit. En se fixant à Fe²⁺ de l'Hb, CO s'oppose à la libération d'hème par l'Hb oxydée. Les auteurs ont aussi montré que l'administration d'hème s'oppose à l'action protectrice de CO, entraîne une ECM et augmente la perméabilité de la BHE chez la souris infectée. Le rôle de HO-1 est donc net dans ce modèle murin. Il est intéressant de noter qu'un effet similaire

a été décrit par action du NO dans d'autres affections hémolytiques, suggérant que CO et

NO pourraient agir de façon interdépendante. Dans quelle mesure des résultats observés chez la souris sont-ils extrapolables à l'homme ? Le rôle des cytokines, en particulier *TNF*, est comparable dans les deux cas [2] et le rôle de HO-1, anti-inflammatoire puissant, est probable chez l'homme. Son expression est quantitativement variable selon un polymorphisme du promoteur, (GT)_n (n variant de 12 à 40), qui contrôle la transcription et qui est de distribution bimodale [3]. La forme courte (< 28) à l'état homozygote induit un niveau élevé de HO-1 chez les sujets qui meurent de paludisme cérébral. Cette donnée, apparemment paradoxale, s'expliquerait par l'expression de HO-1 dans le foie aux premières étapes de l'infection, donc à différentes étapes et dans différents tissus. Le rôle de HO-1 est établi dans le développement d'une ECM. D'autres gènes protecteurs pourraient interagir avec HO-1 dans les formes sévères de paludisme humain. La modulation de HO-1 ouvre-t-elle une voie pour le traitement du paludisme cérébral par le CO ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Une approche structurale du génome de *Aedes aegypti*

> Les moustiques sont les vecteurs d'un nombre important de maladies graves. Il peut s'agir de maladies parasitaires, filarioses, et surtout paludisme, transmis par *Anopheles*, ou de maladies virales telles que le virus du Nil Occidental transmis par un *Culex*. *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue, de la fièvre jaune et du Chikunguya, est un des mieux identifiés ; son isolement, l'étude de ses propriétés, ont été facilités par le fait que son passage est possible du terrain à la culture en laboratoire. Une meilleure connaissance pourrait aider à un abord thérapeutique, et un travail a été entrepris par des dizaines de scientifiques, étatsuniens et de divers pays européens, pour en déterminer la structure génomique [1]. Comparé à celui d'*Anopheles gambiae*, vecteur du paludisme, son génome de ~1,38 Gpb est 5 fois plus grand. L'augmentation porte tant sur la taille des gènes que sur celle des espaces intergéniques. Les deux espèces ont 3 paires de chromosomes. La synténie et l'ordre des gènes orthologues sont partiellement conservés. Une spécificité surprenante d'*Aedes Aegypti* est le fait que la différence de taille est due à la présence de milliers d'éléments transposables (ET). La majorité de ces ET semblent dégénérés, mais un nombre significatif comporte des séquences

codantes (ORF), suggérant une transposition récente. Ces ET sont de tous les types connus (*LTR*, *long terminal repeat*, *MITE*, *miniature inverted repeat transposable element*, et en grand nombre les éléments brefs *SINE*, *short interspersed nuclear element*...). En raison de ces éléments répétitifs dans tout

le génome les données obtenues restent fragmentaires, et la prédiction de structure approximative. Les ET, présents dans les introns ou les structures intergéniques, compliquent la détermination de séquence des gènes codants. Une amplification est observée entre autres pour les gènes codant les récepteurs d'odorat, le cytochrome P450 et les domaines de la cuticule. Ces différences avec *A. gambiae* pourraient expliquer, en particulier, la résistance aux insecticides. On peut aussi prédire un profil métabolique, les canaux ioniques et les récepteurs de cassettes ATP. Ces données aideront à élucider au niveau moléculaire l'interaction entre le moustique et le pathogène transmis. Comprendre la biologie du moustique permettra de mieux contrôler la maladie en ciblant le vecteur. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





> **La découverte d'*Helicobacter pylori* en 1982 a valu à ses auteurs le prix Nobel en 2005.** Elle a suscité, et suscite encore, de nombreux travaux sur lesquels une revue récente vient de faire le point [1]. On sait que *H. pylori* colonise l'estomac de plus de 50 % de la population mondiale ; il est responsable d'innombrables maladies ulcéreuses, de lymphomes de la muqueuse et d'adénocarcinomes gastriques (592 000 cancers gastriques en 2002 [2, 3]). *H. pylori* est la bactérie qui présente le taux le plus élevé de variabilité : chaque individu semble porteur d'une souche spécifique, ou même de plusieurs souches. Cette variabilité allélique est due à des mutations successives et à des recombinaisons intraspécifiques chez les sujets présentant une infection mixte. Comme il n'existe pas de réservoir animal, on explique cette extraordinaire survie par ces remarquables possibilités d'adaptation, de diversification et d'évasion immunitaire. La bactérie interagit avec l'hôte par la production de molécules adhérentes à la muqueuse ou solubles. Trois groupes de gènes auraient permis cette adaptation : (1) ceux qui permettent les mutations intrabactériennes ; (2) ceux qui favorisent les interactions entre bactéries ; (3) ceux enfin qui modulent l'interaction avec l'hôte (adhérence et réponse immunitaire). L'étude

1. Suerbaum S, Josenhans C. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 441-52.
2. Parkin DM. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 3030-44.
3. Balloux F. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 705-6.

des séquences de plusieurs gènes a montré une distribution géographique spécifique en accord avec ce que l'on sait de migrations humaines [3]. Les souches des Amérindiens dérivent de celles des Asiatiques, reflétant la migration par le détroit de Béring il y a

13 000 ans ; celles qui sont communes en Amérique ont leur origine dans la traite des esclaves à partir de l'Afrique ; et les migrations à partir du

Helicobacter pylori, un agent très changeant

Moyen-Orient et de l'Asie centrale expliquent les souches vues en Europe. L'étude structurale d'*H. pylori* serait un outil d'anthropologie supérieur même à l'ADN mitochondrial. Les mécanismes à l'origine de la variabilité ont été disséqués, liés à un grand nombre de séquences répétitives qui favorisent les réarrangements. Par des études longitudinales, on a pu montrer que les recombinaisons se produisent *in vivo* et que la différence entre les souches porte non seulement sur les séquences codantes, mais sur l'ensemble du génome. On constate gains et pertes de gènes dont la fonction est encore inconnue. Outre les variations décrites plus haut, il en existe d'autres modifiant des sites de phosphorylation, ou les domaines carboxy-terminaux, qui varient selon les régions géographiques. En Europe, on observe actuellement un déclin de la prévalence d'*H. pylori* qui pourrait être dû à la modification de l'environnement, hygiène, conditions de vie, antibiotiques. Peut-on espérer qu'il disparaîtra ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> Rien de plus usuel que de donner du fer

à un enfant anémique. On le donne dans nos pays avec des résultats satisfaisants sous la forme de sels ferreux. Les enfants

anémiques sont plus fréquents, et leur anémie plus profonde, dans des pays en développement. Un groupe de chercheurs de L'Université de Californie à Los Angeles (États-Unis) a étudié l'administration de fer à des enfants du Kenya dont le maïs est l'aliment principal [1]. Les auteurs ont évalué le degré d'absorption du fer selon qu'on ajoutait le fer à ce maïs sous forme d'un sel ionisé ou sous forme chélatée NaFeEDTA. L'essai a été mené chez des enfants de 3 à 8 ans auxquels on donnait 5 jours par semaine une portion de porridge de maïs, préparé avec une farine non blutée. Quatre groupes ont été répartis au hasard : porridge nature, addition de fer ionisé électrolytique (56 mg), addi-



tion de NaFeEDTA à deux doses différentes (56 mg et 28 mg). L'évaluation des résultats comportait la mesure de la concentration en Hb, les dosages de ferritine plasmatique et du récepteur de transferrine au début de l'essai et après 5 mois, en tenant compte de la présence possible d'une drépanocytose, d'une α -thalassémie, ou d'infection paludéenne, mais aussi de l'existence ou

Pourquoi un fer chélaté plutôt qu'un sel ferreux

non d'une anémie ferriprive au départ. Les modifications observées sont nettes chez les 505 enfants suivis. Tous les indicateurs du statut en fer ont été améliorés chez ceux qui étaient anémiques et qui ont reçu la dose forte de NaFeEDTA ; ils ne le sont que partiellement ou peu chez qui ont reçu la demi-dose et pratiquement pas sous l'effet du fer ionisé. Cette différence avec ce qu'on observe en pays industrialisés, correction d'une anémie par les sels ferreux, est due aux farines utilisées. Le blanchiment de la farine extrait en majorité les phytates dont le taux élevé dans une farine non blutée lie le fer électrolytique. L'ajout d'un chélateur s'est avérée efficace si le traitement est prolongé assez longtemps. Le seul effet pervers pourrait être un déficit en zinc auquel il faudra veiller. L'administration d'un médicament aussi courant que le fer doit donc tenir compte de l'alimentation de base. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

La longévité : un héritage paternel...

et la sénescence cellulaire, celui reliant cette sénescence répliquative *ex vivo* et la longévité d'un organisme est plus incertain et débattu, particulièrement chez l'homme. Pour participer au débat, une équipe américaine a étudié la longueur moyenne des télomères des globules blancs dans une population d'Amisch de Pennsylvanie comprenant 356 hommes et 551 femmes âgées de 18 à 92 ans [1]. L'intérêt d'une telle étude est naturellement de diminuer les biais introduits par les différences d'environnement et de modes de vie, sachant que distribution et longueur moyenne des télomères dans la population concernée sont comparables à celles d'une population américaine caucasienne d'un âge équivalent. Ce travail conforte clairement dans cette population choisie, une corrélation inverse entre la taille des télomères et la durée de vie. De nombreuses études avaient déjà rapporté que les télomères de la femme sont en moyenne plus longs que ceux d'hommes du même âge, donnant ainsi un argument moléculaire à la longévité moyenne supérieure des femmes. Dans la population des Amisch, la durée de vie moyenne est identique entre hommes et femmes, ce que corrobore une longueur moyenne des télomères équivalente entre les deux sexes. Lorsque l'influence génétique parentale sur la longueur des télomères a été recherchée, seule une corrélation positive entre la longueur des

> S'il existe un lien entre le raccourcissement des télomères au cours des divisions

télomères de la descendance et celle du père a

été retrouvée. De plus, les auteurs ont observé une corrélation entre la longueur des télomères des filles et la longévité de leur père et non celle de leur mère. L'ensemble de ces données conforte donc l'importance génétique de la longueur des télomères et laisse supposer un rôle de l'empreinte parentale plutôt que d'une transmission génétique liée à l'X, comme cela avait été suggéré précédemment. Aucune association n'ayant été retrouvée entre la durée de vie des parents et celle des fils, il est possible que d'autres facteurs génétiques liés au sexe tels que des facteurs hormonaux interviennent. On sait que le complexe Shelterin comprenant six sous-unités (TRF1, TRF2, TIN2, Rap1, TPP1 et POT1) est reconnu comme le gardien des télomères humains [2]. Une dizaine d'autres gènes participent également à la régulation de ces extrémités chromosomiques. La prochaine étape sera donc d'identifier ceux des gènes qui sont soumis à empreinte ou modulés par le sexe. ♦

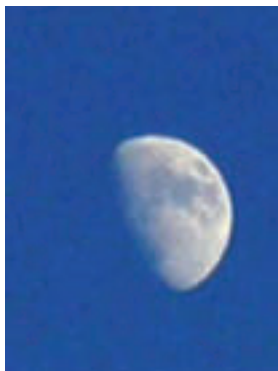
Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

> Le rythme circadien règle la vie des mammifères. Il est régi par un oscillateur central, localisé dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui coordonne des horloges périphériques dans différents organes. Une désorganisation globale se traduit par des troubles du sommeil et un métabolisme perturbé comme lors de l'inactivation du gène *Clock*. L'analyse d'une voie située en aval devrait permettre une approche plus détaillée du mécanisme. Pour que la régulation post-transcriptionnelle soit rythmique, il faut que les ARNm concernés aient une demi-vie brève ou un changement d'état de l'adénylation pendant le cycle journalier. L'étude de la Nocturnine (*Ccrn4* ou *Noc*) par une équipe de Charlottesville (VA, États-unis) a pu mettre en évidence cette régulation des ARNm [1]. L'expression de *Noc* dans de nombreux tissus est rythmique, avec un maximum au début de la nuit. Les souris invalidées pour le gène *Noc* ont un rythme circadien normal, ce qui suggère que l'action du gène se situe en aval de la régulation centrale. Il est

intéressant de noter que ces souris *Noc*^{-/-}, dont l'activité n'est pas augmentée, ne réagissent pas à une surcharge alimentaire par le développement d'une obésité. Leurs troubles métaboliques ne sont pas les mêmes que ceux qu'entraîne une dérégulation globale. À la différence des lipodystrophies, elles ont une chute du poids corporel, avec diminution du stockage des lipides dans les viscères, mais sans stéatose hépatique, ni élévation des triglycérides dans la circulation, et elles ont une sensibilité accrue à



Nocturnine : rythme circadien et métabolisme lipidique

l'insuline. Le mécanisme en cause serait donc une modification générale de l'absorption des lipides, prouvant que la prise de nutriments, leur métabolisme, leur stockage sont sous contrôle de l'horloge circadienne. Contrastant avec l'inactivation de *Clock* (ou de *Bmal1*), la perte de *Noc* n'affecte qu'un sous-groupe en aval de l'horloge. L'activité de *Noc* est celle d'une déadénylase qui cible la séquence polyA des ARNm, et entraîne ainsi leur dégradation [2]. Il est tentant de penser que cette déadénylation atteint au début de la nuit des ARNm spécifiques dont la destruction nocturne se traduit par une transition métabolique. Cette étude permet une approche de l'interaction entre rythme circadien et homéostasie nutritionnelle. En raison du nombre croissant d'obésités dans nos pays où les horaires sont irréguliers et peuvent peut-être rompre le rythme circadien, les souris *Noc*^{-/-} pourraient représenter un modèle d'étude des relations entre rupture du cycle circadien et obésité. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Génétique des impatiences : homéoboîtes et coccinelle

> Le syndrome des jambes sans repos (RLS) est resté jusqu'à présent une énigme. Ce désordre neurologique qui transforme le patient en « promoteur nocturne » est fréquent, environ 10 % de la population en serait atteinte en Amérique du Nord et en Europe. Dans ces deux continents, les malades ont formé des associations [1]. Les « impatiences », provoquant un irrésistible besoin de bouger les jambes, altèrent considérablement la qualité de vie et entraînent un manque de sommeil car elles surviennent surtout le soir et la nuit. Ce syndrome a tendance à apparaître vers la cinquième décennie, mais peut toucher des sujets jeunes (40 % des cas environ). De nombreux traitements ont été tentés sans succès et seuls, les agents dopaminergiques utilisés dans la maladie de Parkinson ont une certaine efficacité, sans qu'il ait été possible jusqu'à présent d'en comprendre le mécanisme thérapeutique. Une composante génétique, pressentie depuis longtemps, a permis de découvrir plusieurs locus, dont l'un, découvert à partir de jumeaux monozygotes et de familles québécoises, se situe sur le chromosome 12 (en q12-q21) [2]. Tout récemment, un groupe international a entrepris une étude sur génome entier de 396 malades (et plus de 1 000 témoins) et trouvé des variants communs dans trois régions en 2p, 6p, et 15q [3]. Il s'agit respectivement d'associations significatives entre le RLS et des variants introniques de *MEIS1*, *BTBD9*, et d'une région portant un gène codant la MAP kinase, *MAP2K5* et un facteur de transcription *LXBCOR1*. *MEIS1* est un gène homéotique qui code une protéine de la famille TALE (essentielle au cours du développement pour la formation des membres). Le gène *BTBD9* (appartenant aux BDB pour *broad complex*, *tramback* et *bric à brac*) joue un

rôle important chez la drosophile dans le développement embryonnaire, la métamorphose et la formation de l'œil et des membres. Enfin, le locus situé en 15q englobe la partie 3' terminale de *MAP2K5* (pour *mitogen activated protein*) et le corépresseur de *LBX* (pour *ladybird-like homeobox*) qui interagit dans la régulation du destin des cellules de la corde dorsale de la moelle épinière chez la souris [4]. Deux études séparées dans la population canadienne et la population allemande ont montré que chacun des variants entraîne une augmentation du risque de RLS de 50 %. Bien que ces gènes interviennent au cours du développement, on ignore encore le rôle des variants dans les différents types de RLS, mais leur fonction au cours du développement ouvre de nouvelles voies de recherche pour comprendre le mécanisme de cette maladie. Des études complémentaires doivent être entreprises en classant par groupe les malades selon les variants impliqués. Enfin, il sera intéressant de vérifier si ces locus interviennent dans d'autres désordres dopaminergiques comme la maladie de Parkinson, le TDAH ou trouble déficit de l'attention/hyperactivité ou certains troubles du sommeil. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

L'hypoplasie dermique en aires, plus qu'une maladie dermatologique

> L'hypoplasie dermique en aires (HDA ou syndrome de Golz) est une affection d'origine génétique due à un trouble de développement de l'ectoderme et de l'endoderme. Dans les plages où le derme est absent (dont la topographie suit grossièrement les lignes de Blaschko), le tissu cellulaire sous-cutané fait saillie. La présence éventuelle de papillomes, ongles dysplasiques et cheveux cassants vient compléter le tableau clinique. Cette maladie atteint essentiellement les filles (90 %) et les garçons atteints se présentent toujours comme des cas sporadiques. L'hypothèse d'une maladie dominante liée à l'X a été retenue. Les cas de pères peu atteints dont les filles présentent toutes une HDA sévère ont été expliqués par un mosaïcisme somatique chez ces hommes. Mais jusqu'à présent le gène responsable restait inconnu. Il vient d'être découvert simultanément par deux équipes, l'une européenne et l'autre américaine (États-Unis et Mexique) [1, 2]. Il s'agit de l'homologue humain du gène porc-épic décrit chez la drosophile [3] et très conservé dans l'évolution des espèces. Chez la souris, on a pu montrer que ce gène *Porcn* possède 5 transcrits variants qui codent pour des O-acyltransférases, enzymes qui modulent la palmitoylation et la sécrétion des protéines Wnt (Wnt1, Wnt3A, Wnt4, Wnt5 et Wnt7B). Elles interviennent dans la voie Wnt avec une certaine redondance fonctionnelle et des profils d'expression temporo-spatiale chevauchants. Les deux équipes

ont procédé de façon analogue : après avoir identifié par CGH (hybridation génomique comparative) une délétion chez certaines malades dans la région

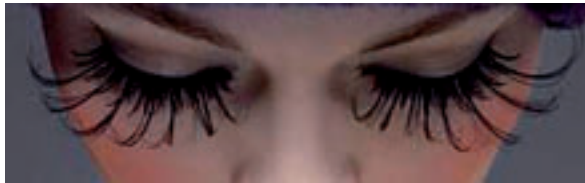
Xp11.23, le gène *PORCN* a été trouvé délété. Puis après séquençage de celui-ci, une recherche de mutation a été effectuée chez les malades ne montrant pas de délétion. Différentes mutations de *PORCN* ont été découvertes (délétions, duplications, insertions) qui ont pour conséquence une perte de fonction. Une étude de l'ARN chez des embryons de souris (à J 12,5 et J 14,5) avec une sonde capable de détecter tous les transcrits variants a montré des profils d'expression différents dans le cartilage des os longs, le squelette de la face, les bourgeons des molaires, et la peau des membres et de la région antérieure du corps (ainsi que plus faiblement dans le cortex et la rétine). La variabilité clinique de la maladie peut être due à des variations dans l'inactivation de l'X. Il est intéressant de noter que, dans les cellules L murines, la perte de fonction de *Porcn* par ARNsi, ou par altération de la sérine dans Wnt3a (S209A) qui entraîne une modification de l'acide palmitoléique chez la souris porc-épic, est associé à une rétention de Wnt3a dans le réticulum endoplasmique [4]. Or, dans les fibroblastes de la peau des malades HDA le réticulum est dilaté et contient des granules [5] mais on ne sait pas encore si ceux-ci correspondent à une rétention de protéines Wnt. Il reste aussi à mieux analyser le mécanisme pathogénique de l'hypoplasie dermique en aires à la lumière de sa pathogénie en étudiant les troubles de la voie de signalisation Wnt au cours du développement chez l'homme. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Grzeschnik KH, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 833-5.
2. Wang X, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 352-8.
3. Caricasole A, et al. *Gene* 2002 ; 288 : 147-57.
4. Takada R, et al. *Dev Cell* 2006 ; 11 : 791-801.
5. Tsuji T, et al. *Cutan Pathol* 1982 ; 9 : 271-81.

> **La dystrophie thoracique asphyxiante (décrite à Lyon par Jeune en 1955) ou JATD** (*Jeune asphyxiating thoracic dystrophy*) est une chondrodysplasie de transmission récessive autosomique qui se caractérise par une étroitesse du thorax (visible en diagnostic prénatal). Dans les formes sévères, une insuffisance respiratoire existe dès la naissance. La JATD s'accompagne parfois de polydactylie. Les analyses familiales ont montré une hétérogénéité génétique, avec un locus en 15q13, sans qu'un gène ait pu être trouvé jusqu'à présent. Une équipe anglaise qui s'est investie dans la recherche des pathologies ciliaires a considéré que le syndrome de Jeune pouvait appartenir à ce groupe des ciliopathies. Après analyse de ségrégation familiale, elle a retenu trois familles (turques et pakistanaises) comportant 12 cas de JATD avec un locus en 3q24-3q26 et deux gènes candidats : *TRIM59* et *IFT80* (*intraflagellar transport*). Des mutations ont été trouvées dans le gène *IFT80* à l'état homozygote chez les malades [1]. Par la suite, 27 autres cas de JATD ont été analysés, mais aucune mutation d'*IFT80* n'a été retrouvée. Afin d'étudier la fonction de ce gène qui code une protéine comportant 7 domaines WD40, composante du complexe B de transport intraflagellaire, plusieurs recherches ont été effectuées : (1) des anticorps contre le gène *Ift80* murin, dans une lignée cellulaire chondrocytaire de souris, ont révélé un marquage de l'axonème ciliaire et du corps basal ; (2) chez le poisson zèbre, l'inactivation d'*ift80* (par morpholino) provoque des reins polykystiques, un



Chondrodysplasie et ciliopathie

œdème péricardique et une queue recourbée. ; (3) enfin, chez le protozoaire cilié *Tetrahymena thermophila* (normalement pourvu de 750 corps basaux et de cils), les mutants sans *ift80* ont une forme plus arrondie, des cils sont courts ou absents, et il existe des troubles de la cytocinèse. On sait que chez la souris, l'inactivation d'un autre *IFT*, *Ift88* entraîne une rupture de la voie Hedgehog. Les auteurs supposent que le même mécanisme est en cause en cas d'atteinte d'*IFT80* et l'étude moléculaire ultérieure des facteurs intervenant dans cette voie sera intéressante pour comprendre le mécanisme pathogénique de JATD, première chondrodysplasie à être une ciliopathie. Comme cette maladie est génétiquement hétérogène, et que tous les gènes n'ont pas été identifiés, il est utile également de chercher des mutations dans d'autres gènes du protéome ciliaire. ♦

1. Beales PL, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 727-9.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.

Soigner le diabète gras en jouant sur le métabolisme lipidique

> **Le diabète de type 2 est-il une pathologie du métabolisme glucidique ou du métabolisme lipidique ?** Cette question est l'objet d'intenses recherches et semble paradoxale. Le diabète de type 2 apparaît lié à l'obésité. Toute drogue risquant de l'aggraver ne devrait pas être utilisée pour soigner cette pathologie. Or les thiazolinediones (rosiglitazone en particulier) sont des petites molécules qui favorisent la différenciation adipocytaire et constituent un traitement de choix dans le diabète de type 2. Ces molécules semblent agir via un des 49 récepteurs nucléaires humains, le PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor* γ). Ce dernier module l'expression de nombreux gènes en se fixant sur des séquences d'ADN spécifiques qui se trouvent en amont de ces gènes, notons qu'il existe plusieurs modules qui peuvent fixer PPAR γ . L'expression de certains de ces gènes a probablement une action bénéfique sur la symptomatologie du diabète gras, mais les thiazolinediones ont de nombreux effets secondaires (prise de poids, effet toxique au niveau rénal et hépatique...). Pour garder l'effet bénéfique des thiazolinediones en évitant les effets secondaires, il faudrait probablement moduler l'expression de certains gènes qui sont sous le contrôle du récepteur nucléaire PPAR γ sans passer par une interaction avec le récepteur. En suivant cette logique, Waki et al. [1] ont développé un essai de criblage qui permet de suivre l'expression du gène reporteur luciférase mis sous le contrôle de l'élément de réponse ap2, un des modules de fixation de PPAR γ que l'on trouve plutôt dans les gènes contrôlés dans le tissu adipocytaire. En utilisant ce test de criblage sur une petite collection de molécules, les auteurs ont

trouvé une molécule naturelle, l'harmine qui induit l'expression du gène reporteur et qui n'interagit pas avec le récepteur nucléaire, PPAR γ . Bien que la cible de cette molécule n'ait pu être identifiée, il semble qu'elle agisse en perturbant le système de régulation Wnt. Celui-ci implique plusieurs couples ligands (des protéines extracellulaires Wnt) et des récepteurs membranaires (particulièrement de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs *frizzled*). Ce système a été impliqué dans la régulation de la différenciation adipocytaire. *In vivo*, l'harmine a montré des effets bénéfiques sur un modèle animal de diabète de type 2, sans entraîner les effets secondaires induits par les thiazolinediones. Bien que l'harmine ne puisse être utilisée en clinique humaine car elle agit sur le système nerveux central, sa découverte ouvre la voie à une recherche de nouveaux antidiabétiques plus spécifiques et moins toxiques. D'un point de vue fondamental, l'harmine est aussi un outil de recherche qui devrait permettre d'aider à mieux comprendre les liens entre diabète de type 2 et métabolisme lipidique. Enfin, ce travail montre qu'avec un crible intelligent et une collection de molécules bien choisies, on peut faire d'une pierre deux coups, à savoir améliorer une thérapie qui présente des effets secondaires, et mieux comprendre les mécanismes moléculaires d'une pathologie. ♦

1. Waki H, et al. *Cell Metab* 2007 ; 5 : 357-70.

Jacques Haiech
UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr



Déplétion lymphocytaire T CD4⁺ sanguine et infection VIH : la fin d'un dogme ?

> La déplétion des lymphocytes T CD4⁺ sanguins est l'une des caractéristiques majeures de l'infection par le VIH, responsable du tableau clinique d'infections opportunistes récidivantes. Les mécanismes sous-tendant cet épuisement lent et progressif du pool lymphocytaire CD4⁺ chez les malades ne sont pas éclaircis à ce jour. L'hypothèse largement admise jusqu'à présent était celle du *tap and drain* ou « robinet et tuyau d'évacuation » [1]. Dans ce modèle, l'infection virale entraînerait soit directement (phénomène lytique) soit indirectement (réponse immune dirigée contre les cellules infectées) une élimination massive des lymphocytes T CD4⁺ circulants infectés (« tuyau d'évacuation ouvert »), dont le remplacement serait assuré par une production homéostatique centrale démultipliée, mais progressivement épuisée et mise en échec : robinet ouvert, qui vide le réservoir. D'autres mettent plutôt en avant l'activation immunologique chronique de cellules non infectées pour expliquer cette déplétion lymphocytaire, soulignant que le niveau d'activation cellulaire T est l'indice le plus solide de la vitesse de progression vers le stade SIDA. Dans une étude publiée récemment dans *Plos Medicine* [2], une équipe britannique bouleverse totalement cette manière d'analyser la déplétion lymphocytaire au cours de l'infection par le VIH. Grâce à un modèle mathématique simple, les auteurs ont étudié la dynamique du pool lymphocytaire T CD4⁺ en intégrant comme variables les taux d'infection, de division homéostatique et d'activation immunologique



cellulaires induits par le VIH. Dans un premier modèle, le pool lymphocytaire mémoire CD4⁺ (cellules au repos, en division et infectées) déclinait jusqu'à un point d'équilibre inversement corrélé à l'infektivité virale, et cet équilibre était atteint en quelques semaines à mois en fonction du taux de division cellulaire. Dans un deuxième modèle plus complexe intégrant les lymphocytes activés par le virus, le délai pour atteindre ce point d'équilibre n'était pas sensiblement modifié. De manière très surprenante, le phénomène du *tap and drain* semblerait conduire à un épuisement du pool lymphocytaire bien plus rapide que ce qui est observé en pratique. Il ne permet donc pas d'expliquer la cinétique de déplétion lymphocytaire observée à la phase chronique de l'infection. Pour les auteurs, d'autres mécanismes sont mis en jeu, dont la nature reste à déterminer. Il pourrait s'agir notamment d'une adaptation virale progressive aux cellules de l'hôte : l'amélioration progressive des capacités d'infection/activation immunologique par le virus lui permettrait alors de détruire les défenses immunitaires du malade. ♦

Caroline Charlier

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

Caro_charlier@yahoo.fr

> On sait maintenant pas mal de choses

sur le mécanisme moléculaire de la fusion des membranes, notamment le rôle central des protéines SNARE pour rapprocher les membranes. Malgré cela, tout est loin d'être compris, notamment comment est franchie la haute barrière énergétique de la fusion des bicouches lipidiques. L'une des approches fructueuses dans ce domaine, la plus proche possible de ce qui se passe dans nos cellules, consiste à utiliser des membranes artificielles pour reconstituer la fusion des membranes en tube à essai. Le groupe de H.T. McMahon (MRC-Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Royaume-Uni) montre dans un article récent publié dans la revue *Science* [1] que la synaptotagmine, une protéine des vésicules synaptiques, senseur du niveau de calcium et impliquée dans la libération des neurotransmetteurs, joue un rôle actif dans le processus de fusion des membranes. Les auteurs montrent que la synaptotagmine abaisse la barrière énergétique de la fusion en se liant à la membrane cible (qui est la membrane plasmique dans le cas de l'exocytose) en induisant une courbure positive sous l'effet de l'augmentation du calcium. L'action de

Courber pour fusionner

la synaptotagmine permettrait ainsi de réduire la distance entre la vésicule sécrétoire et la membrane plasmique. D'après les auteurs, la barrière énergétique serait ainsi réduite de moitié. Ils proposent que ce système puisse fonctionner de manière universelle chez les eucaryotes, car il existe d'autres protéines avec des domaines C2 multiples, liant le calcium, de la levure à l'homme. Selon l'affinité du senseur de calcium, on obtiendrait des mécanismes plutôt constitutifs (haute affinité, fonctionnant par calcium proche du niveau de base) ou régulés par le calcium (basse affinité, fonctionnant pour un niveau de calcium élevé comme dans le cas de la libération des neurotransmetteurs). Une régulation du même type pourrait être due à l'otoferline, une protéine des cellules auditives ciliées de l'oreille interne — découverte par l'équipe de C. Petit (Institut Pasteur, Paris, France) [2] — dont des mutations entraînent la surdité. ♦

Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

1. Martens S, et al. *Science* 2007 ; 316 : 1205-8.

2. Roux I, et al. *Cell* 2006 ; 127 : 277-89.

Ciliopathies : un nouveau gène pour les COR

Kartagener (avec dextrocardie et bronchectasie) avait été envisagée de longue date par les cliniciens. Par la suite, l'implication des gènes du protéome ciliaire a été découverte dans de nombreuses autres maladies : syndromes de Bardet-Biedl, de Meckel, de Joubert, ainsi que dans les néphronoptises, l'amorause congénitale de Leber et le syndrome de Senior-Loken. C'est la raison pour laquelle une base, *the ciliary proteome database* [1], a été créée pour fournir toute information sur les données protéomiques des corps basaux et des cils. Tout récemment, deux équipes, l'une française [2] et l'autre hollandaise [3] viennent simultanément de découvrir un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Joubert ou plus généralement dans les COR : syndromes cérébro-oculo-rénaux. Dans le syndrome de Joubert, trois gènes avaient déjà été identifiés : *AH1* (*Abelson helper integration site 1*), *NPHP6*, et *NPHP1* (dont les délétions sont responsables de la plupart des néphronoptises juvéniles¹). Ces derniers appartiennent à un groupe de six gènes *NPHP* (pour néphronoptise). Un autre gène *RPGRIP1* (pour *retinitis pigmentosa gtpase regulator-interacting protein*) responsable d'une forme d'amauro-

> **L'hypothèse d'une dyskinésie ciliaire** dans le *situs inversus* et le syndrome de

se de Leber, se lie à la néphrocystine-4, protéine qui, à son tour interagit avec *NPHP1* qui code la néphrocystine [4]. Le nouveau gène découvert, *RPGRIP1L*, présente des similitudes avec *RPGRIP1*, en particulier dans le domaine C2 qui, dans *RPGRIP1*, se lie à la néphrocystine-4. Il est exprimé de façon ubiquitaire



et co-localise au niveau du corps basal et du centrosome avec les produits de *NPHP4* et *NPHP6*. Des mutations entraînant une perte de fonction ont été trouvées chez des sujets atteints de syndrome de Joubert et de Meckel qui représentent des formes cliniques d'un même mécanisme pathogénique. Il est possible

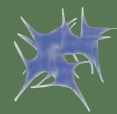
toutefois que, dans le syndrome de Meckel, la présence de gènes modificateurs, encore inconnus, vienne expliquer la plus grande sévérité phénotypique. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Maladie kystique de la médullaire avec reins de petite taille, kystes à la jonction cortico-médullaire, tubules atrophiés.

Les cellules souches pour accélérer la recherche de nouveaux médicaments



> **La phase de découverte de nouveaux médicaments passe nécessairement** par une étape de criblage afin de découvrir une molécule qui atténue ou éradique les symptômes d'une pathologie. Selon le niveau d'intégration du test utilisé pour le criblage, on peut considérer trois grandes classes d'essais : (1) essais moléculaires recherchant des produits qui interagissent ou modifient l'activité d'une protéine purifiée, protéine dont on a montré l'implication dans la pathologie visée ; (2) essais cellulaires où le modèle utilisé comporte un phénotype considéré comme représentatif de la pathologie ; (3) enfin, essais sur des modèles animaux qui ont été développés pour présenter les mêmes symptômes que ceux observés en pathologie humaine, dans la maladie étudiée. Les essais cellulaires utilisent majoritairement des lignées plus ou moins bien caractérisées, rarement d'origine humaine et souvent transformées. En revanche, les cellules souches humaines – et surtout les cellules souches embryonnaires – représentent une source de cellules capables de différenciation, offrant la possibilité de développer des tests cellulaires bien plus pertinents que les lignées cellulaires actuellement utilisées. En effet les cellules souches humaines permettent de prendre en compte les variations génétiques dans l'effet des molécules. Toutefois, plusieurs défis doivent être relevés afin d'en faire des modèles de choix dans le

développement d'essais cellulaires à la recherche de nouveaux médicaments. Sont nécessaires la mise en place de protocoles normalisés pour l'expansion et la différenciation des cellules souches, l'établissement d'une banque de cellules souches

bien caractérisées tant sur le plan génétique que fonctionnel, la

mise au point de biomarqueurs permettant de suivre le devenir de cellules différenciées dans une population cellulaire... Pouton et Haynes [1], dans *Nature Reviews Drug Discovery*, viennent de faire le point sur les potentialités des cellules souches ainsi que sur l'insuffisance de nos connaissances actuelles pour pouvoir les utiliser en pharmacologie et aussi, de manière plus générale, en biologie cellulaire. Le génopole d'Évry et l'AFM ont pris la mesure de ce défi et ont engagé un important programme dans ce domaine. Espérons donc que la France ne manquera pas le rendez-vous des cellules souches comme elle a manqué la révolution de la biologie moléculaire et de l'ingénierie génétique dans les années 1970-1980, et a failli manquer celle de la génomique et de la génomique fonctionnelle dans les années 1980-1990. ♦

1. Pouton CW, Haynes JM. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 605-16.

Jacques Haiech
UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr



Mieux vaut manger des oméga-3 en cas de prédisposition au cancer de la prostate

> **La mortalité par cancer de la prostate, élevée en Europe et Amérique du Nord**, est plus faible en Asie alors que la fréquence des cancers de la prostate latents découverts à l'autopsie est identique. On peut donc penser que des facteurs environnementaux contribuent au développement des tumeurs et expliquent ces différences. D'où l'hypothèse de Berquin *et al.* [1] d'incriminer des variations dans le régime alimentaire et, en premier, dans leur teneur en acides gras polyinsaturés, oméga-3, abondants dans les poissons gras, et oméga-6, abondants dans les huiles végétales. Afin de vérifier cette hypothèse, ces auteurs ont étudié des souris invalidées, spécifiquement dans la prostate, pour le gène *Pten* suppresseur de tumeur. Les souris mâles qui restent immunocompétentes développent spontanément un cancer de la prostate en position orthotopique. Trois régimes différents selon le rapport oméga-3/oméga-6 (1, 20 et 40, respectivement) ont été donnés aux animaux divisés en 3 groupes, sauvages (*Pten*^{+/+}), hétérozygotes (*Pten*^{+/-}) et homozygotes (*Pten*^{-/-}). Les souris furent sacrifiées entre la 5^e et la 24^e semaine et leurs prostates examinées. Le poids des prostates des souris *Pten*^{-/-} était plus élevé que celui des souris des autres groupes ; mais, l'augmentation de poids resta plus faible chez les animaux nourris avec le régime riche en oméga-3. Chez les souris *Pten*^{-/-}, on n'observa aucune lésion de la prostate ou des lésions bénignes lorsque elles recevaient un régime riche en oméga-3 alors que des lésions avancées de cancer invasif étaient présentes chez celles recevant un régime riche en oméga-6. Cent pour cent des souris *Pten*^{+/+} et *Pten*^{+/-} étaient vivantes à la fin de l'étude ; au contraire, toutes les souris *Pten*^{-/-} ingérant le régime riche en oméga-6 étaient mortes et

1. Berquin IM, *et al.* *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1866-75.

60 % seulement parmi celles ingérant le régime riche en oméga-3. L'introduction du gène codant pour l'oméga-3 désaturase, enzyme convertissant les oméga-6 en oméga-3, chez les souris *Pten*^{-/-} ingérant le régime riche en oméga-6 réduisit le développement tumoral au niveau de celui constaté chez les souris ingérant le régime riche en oméga-3. Comme le gène *Pten* code pour une phosphatidylinositol phosphatase qui inhibe la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt et ainsi la prolifération et la survie cellulaire, les auteurs ont étudié l'expression, dans la prostate, d'Akt et des agents de signalisation situés en aval. Si la fraction d'Akt phosphorylée, index de l'activation d'Akt, était plus élevée chez les souris *Pten*^{-/-}, elle n'était pas ou peu modifiée dans ce groupe par le régime. En revanche, la protéine proapoptotique Bad, un des effecteurs d'Akt, fut trouvée à une concentration plus élevée chez les souris *Pten*^{-/-} que chez les souris *Pten*^{+/+} lorsqu'elles recevaient un régime riche en oméga-3. Il en était de même pour le rapport Bad phosphorylé/Bad total et pour le nombre de cellules en apoptose. L'invalidation du gène codant pour Bad supprima l'effet du régime riche en oméga-3 sur l'index d'apoptose et l'introduction de Bad exogène restaura cet effet. Ces travaux ont le grand intérêt de fournir un exemple de l'interaction entre génome et environnement dans le développement des cancers. Ils éclairent, de plus, le mécanisme par lequel les oméga-3 exercent leurs propriétés anticancéreuses. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

> **On a longtemps pensé, sur la base des expériences réalisées dans une lignée de cellules de rein de chien (la fameuse lignée MDCK), que la petite GTPase Rab8 régula le transport vésiculaire vers la membrane plasmique basolatérale des cellules épithéliales.** Patatras ! L'invalidation du gène codant pour Rab8 chez la souris, réalisée par l'équipe d'Akihiro Harada (Université de Gunma, Japon), montre un effet restreint au pôle apical des cellules épithéliales avec une localisation des peptidases et des transporteurs normalement apicaux dans les lysosomes chez les souris *Rab8*^{-/-}. Cette mauvaise localisation entraîne des défauts d'absorption des nutriments par l'intestin grêle et conduit à la mort en moins d'un mois. Les auteurs observent des inclusions de membranes plasmiques apicales, donc incluant des microvillosités à l'intérieur des cellules dans les souris mutantes [1]. Des inclusions du même type avaient d'ailleurs été vues par Lionel Rémy (Inserm, Lyon, France) dans des cellules épithéliales cancéreuses il y a plus de vingt ans [2]. Ici, les auteurs montrent que des patients atteints de la maladie d'inclusion des microvillosités

Rab8 est apical : importance pour le syndrome de Bardet-Biedl

ont une expression diminuée de Rab8 sans mutation du gène [1]. Comme en écho, Maxence Nachury (Genentech, San Francisco, États-Unis) trouvent que l'activité de Rab8 régule la formation des cils primaires tels que ceux des cellules de la rétine, du rein, ou des cellules olfactives. Les auteurs ont indentifié un complexe protéique composé de protéines dites BBS (*Bardet-Biedl syndrome*), car elles sont mutées dans cette maladie où les cils primaires sont défectueux. Dans ce complexe, les auteurs identifient Rabin8, un facteur d'échange de Rab8. Des expériences chez le poisson-zèbre suggèrent que Rab8 contrôle la formation des cils primaires [3]. En deux papiers, Rab8 est passé de la face basolatérale à la face apicale, et de nouvelles perspectives se sont ouvertes pour mieux comprendre l'extraordinaire polarité des cellules épithéliales. ♦

1. Sato T, *et al.* *Nature* 2007 ; 448 : 366-9.

2. Remy L. *Biol Cell* 1986 ; 56 : 97-105.

3. Nachury MV, *et al.* *Cell* 2007 ; 129 : 1201-13.

Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

> Une mission essentielle des leucocytes circulants est de traverser la barrière endothéliale capillaire pour rejoindre

les sites inflammatoires tissulaires. Ce processus physiologique de diapédèse intervenait, pensait-on, entre deux cellules endothéliales (paracellulaire), le passage transcellulaire, intuitivement plus agressif, étant l'apanage des cellules cancéreuses. Toutefois le débat dure depuis le début du xx^e siècle, et T. Springer, pionnier de la discipline depuis 25 ans, nous révèle dans un article d'*Immunity* que les leucocytes privilégient la voie transcellulaire, et non la voie intercellulaire, pour franchir les capillaires tissulaires (y compris les lymphatiques), mais choisissent soigneusement leur route [1, 2]. Combinant des techniques d'imagerie *in vivo* et d'analyse ultrastructurale, les auteurs observent, précédant la diapédèse transcellulaire, la formation très rapide sur la face luminale de la membrane endothéliale, de multiples invaginations (on en compte plusieurs dizaines) riches en ICAM-1. Ces invaginations (*podoprints*) sont provoquées par la « palpation » de la membrane par de multiples podosomes leucocytaires. Ces protrusions cylindriques de 0,2 à 1 µm de diamètre, composées d'un manchon d'intégrines β2 (dont αLβ2 ou LFA-1, le récepteur de ICAM-1) et β3, de taline et de vinculine entourant un noyau de F actine, sont identifiées sur des leucocytes, mais aussi des lymphocytes effecteurs ou des monocytes, ou encore des ostéoclastes (dans ces derniers ils scellent la zone de résorption osseuse). Les podosomes leucocytaires s'enfoncent dans la « chair »

Podoprint, le GPS des leucocytes

de la cellule endothéliale à une profondeur très

1. Carman CV, et al. *Immunity* 2007 ; 26 : 484-97.
2. Hidalgo A, Frenette PS. *Immunity* 2007 ; 26 : 753-4.

variable, de 500 nm seulement (la moitié de l'épaisseur d'une cellule endothéliale), voire moins en regard du noyau, à 2 µm, atteignant la membrane basale opposée. Les protéines WASP (protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich) et src kinases sont requises pour la formation des podosomes et pour ce processus de palpation. De multiples vésicules intracytoplasmiques enrichies en protéines fusogènes et SNARE se concentrent au niveau des *podoprints* endothéliaux, facilitant ainsi la progression du podosome dans la cellule et la formation du pore intracellulaire qu'emprunteront leucocytes ou lymphocytes migrants. Tout se passe comme si ceux-ci palpaient la surface de la cellule à la recherche du point de moindre résistance qui leur permettra de la traverser plus facilement. Et il est probable que cette palpation peut aussi s'appliquer à d'autres substrats, matrice extracellulaire notamment, dans des conditions d'invasion métastatique. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lucoulombel@medecinesciences.org

1. Agarwal N, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1813-4.
2. Khuri FR. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2445-8.
3. Sytkowski AJ. *Sci STKE* 2007 ; 395 : pe38.

> Découverte il y a un siècle, l'érythropoïétine (Epo) est surtout connue pour son rôle dans la stimulation de l'érythropoïèse. Mais si l'hormone est aujourd'hui au ban des accusées, ce

n'est pas pour son utilisation frauduleuse dans la « grande boucle », mais pour sa complicité dans la survie de cellules cancéreuses. L'hypothèse de cibles extra-hématopoïétiques de l'Epo, avancée dès les années 1990, avait été à l'époque ignorée, voire rejetée comme un concept hérétique. Désormais le rôle anti-apoptotique de l'Epo sur les cellules endothéliales, certains neurones et d'autres tissus n'est plus contesté, et l'on sait que l'hormone agit dans ces tissus *via* des récepteurs dont la structure est différente (hétérodimérisation avec une chaîne β commune à d'autres récepteurs de cytokines) de celle classiquement rencontrée dans les cellules érythroïdes (homodimères EpoR-EpoR). Si ce rôle protecteur est bénéfique dans les cellules normales, il est inévitable de s'interroger sur une possible stimulation des cellules cancéreuses, l'Epo étant un adjuvant très utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses pour minimiser les conséquences de l'anémie. Or, depuis quelques mois, le doute et la controverse se sont installés [1-3] : plusieurs études rapportent en effet une survie moins bonne et une progression tumorale accélérée chez les patients ayant reçu des doses importantes d'Epo. Ces obser-

Haro sur l'Epo

vations cliniques, même incomplètes et critiquées, associées à l'expression des transcrits (et parfois de la protéine) EpoR et l'activation des voies de signalisation induites par cette hormone (PI3K-Akt, JAK-2-STAT5, ERK) dans certaines cellules tumorales, ont poussé la FDA à intervenir, en recommandant de modérer l'utilisation de l'Epo au décours des chimiothérapies. S'il faut confirmer ce risque, il est aussi important de déterminer si le récepteur exprimé par les cellules tumorales est l'homodimère EpoR-EpoR, ou l'hétérodimère EpoR-non EpoR. En effet, dans le second cas, on pourrait concevoir des mutants d'Epo qui conserveraient la capacité d'activer l'homodimère EpoR-EpoR, et donc de stimuler l'érythropoïèse, mais seraient inactifs sur les hétérodimères EpoR-non-EpoR. Peut-être à l'avenir devra-t-on analyser la structure des récepteurs Epo des cellules tumorales, comme on le fait pour le récepteur des œstrogènes dans les cancers du sein. En attendant, les oncologues sont face à un vrai dilemme. Quant aux coureurs cyclistes... ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lucoulombel@medecinesciences.org