



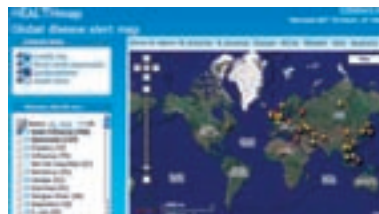
## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 811 • Épidémiologie à l'heure d'internet, les nouveaux systèmes d'alerte
- 812 • Pokémon Œil...
- 812 • Le facteur de transcription EKLF et le phénotype érythrocytaire Lu(a-b-)
- 813 • Pourquoi la persistance du norovirus GII.4 ?
- 813 • Depuis quand nos ancêtres ont-ils bu du lait ?
- 814 • Des marqueurs biologiques précliniques de la maladie de Huntington
- 814 • MitoCarta, tout ce que vous voulez savoir sur la mitochondrie
- 815 • Comment raccourcir CD45
- 815 • Un nouveau rôle pour TP53, gardien de l'intégrité ribosomique
- 816 • Maladie de Marfan : un traitement plus ciblé
- 816 • *ALK*, un gène prédisposant pour le neuroblastome familial
- 817 • Ovulation et *Lrh1*
- 817 • Hépatite virale et sérotonine ne font pas bon ménage...
- 818 • Comment l'insulino-résistance mène-t-elle à la lithiase vésiculaire ?
- 818 • L'irradiation avant la greffe est seule efficace dans le traitement du syndrome d'Alport
- 819 • Une nouvelle piste thérapeutique dans le traitement des syndromes progéroïdes
- 819 • BILBO1, protéine essentielle à la survie du trypanosome

### Épidémiologie à l'heure d'internet, les nouveaux systèmes d'alerte

► Les 30 dernières années ont été marquées par l'émergence ou la ré-émergence toujours plus rapide d'un nombre toujours croissant d'agents pathogènes : VIH, coronavirus du SARS, grippe aviaire, chikungunya, fièvres hémorragiques entre autres... Dans le même temps, la surveillance et la diffusion des données épidémiologiques « chaudes » font classiquement appel à des réseaux nationaux ou internationaux ou des réseaux institutionnels qui peinent à couvrir les zones du globe les plus

vulnérables à ces infections. Cette constatation a amené un certain nombre de professionnels à développer depuis 10 ans des outils fondés sur la communication électronique à partir de structures locales, par exemple sous la forme de réseaux d'experts en ligne comme ProMED-Mail [1]. Dans un article passionnant récemment publié dans *PLoS Medicine*, Brownstein *et al.* détaillent le système *HealthMap* mis en place depuis 2 ans et qui se révèle un formidable outil d'alerte et de transmission d'information [2]. Ce système informatique entièrement automatisé repose sur le principe que l'émergence épidémique d'un pathogène est souvent précocement identifiée et signalée dans des sources d'information électroniques comme des forums de discussion, des réseaux *mails*, des sites d'information comme « *Google news* » ou des sites officiels gouvernementaux. Ils fournissent des informations sur une situation locale d'actualité y compris pour les régions qui échappent aux « mailles du filet de surveillance épidémiologique ». Le système recueille les données d'un équivalent de 20 000 sites Internet, en continu et en temps réel. Les données sont catégorisées par région



et pathogène, analysées automatiquement pour éliminer les doublons et les intégrer éventuellement aux épidémies déjà identifiées (distinction épidémie/bruit de fond). Ce système présente plusieurs limites que soulignent les auteurs. La première est la fiabilité variable des sources, nécessitant une pondération de l'information en fonction de son origine (par exemple OMS *versus* signalement local). Il existe également des biais liés à la surreprésentation des informations sur des pays à haut niveau de couverture logistique Internet et médiatique. Les infections à haute morbi-mortalité souffrent d'un biais de sous-déclaration par rapport à celles dont le retentissement économique et social est élevé : les gastroentérites sont 10 fois plus citées que la peste, par exemple.

Mais la force de ce système capable de collecter, trier, classer filtrer et rendre visible l'information épidémique mondiale est sa très grande lisibilité *via* un site gratuit et accessible librement. *HealthMap* permet ainsi de relayer une information d'alerte sur une maladie infectieuse émergente auprès de voyageurs et de professionnels de santé publique, et fournit une vision globale et actualisée de l'information sanitaire mondiale. ♦

**Caroline Charlier-Woerther**

Service des MIT,  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
Caro\_charlier@yahoo.fr

### > Les photorécepteurs de la rétine sont des neurones

hautement spécialisés capables de convertir l'énergie lumineuse en signal électrique et ainsi de transférer l'information visuelle aux cellules ganglionnaires par l'intermédiaire de neurones appelés cellules bipolaires. Il a été proposé qu'un découplage entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires au niveau de leur synapse spécialisée, appelée synapse à ruban, puisse être responsable des perturbations visuelles rétinienne observées chez certains patients atteints de dystrophies musculaires [1]. L'équipe de T. Furukawa à Osaka (Japon) vient de franchir un pas important dans la compréhension de la formation de cette synapse à ruban en identifiant une nouvelle protéine nécessaire à la formation correcte de cette synapse et ainsi à la transmission de l'information visuelle [2]. En fabriquant des souris déficientes en cette protéine, ces chercheurs japonais ont montré une localisation incorrecte des dendrites des cellules bipolaires au niveau de ces synapses à ruban, entraînant une modification de la transmission synaptique et de la fonction visuelle évaluée par différents tests électrophysiologiques. De plus, les mouvements du globe oculaire sont plus lents chez ces souris que chez les souris normales. Cette protéine a été ainsi nommée Pikachurin, en

## Pokémon Œil...

1. Pillers DA, et al. *Hum Genet* 1999 ; 105 : 2-9.
2. Sato S, et al. *Nat Neurosci* 2008 ; 8: 923-31.



référence au mythique Pokémon jaune, Pikachu, doté de mouvements agiles et rapides. D'un point de vue biochimique, la Pikachurin a été identifiée au niveau de la synapse à ruban comme le ligand physiologique du dystroglycane, une glycoprotéine associée à la dystrophine, dont certains défauts peuvent être responsables de myopathies. La connaissance précise du rôle de cette interaction dystroglycane-Pikachurin dans l'apposition des terminaisons des photorécepteurs et des cellules bipolaires pourrait ainsi encore faire progresser la compréhension des mécanismes moléculaires liés aux anomalies électrophysiologiques rétinienne observées

dans les dystrophies musculaires. ♦

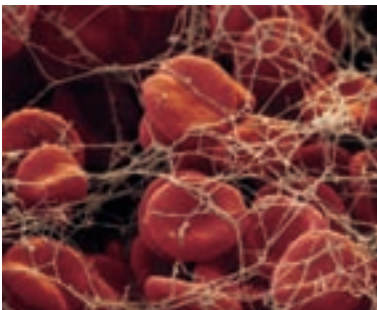
**Olivier Goureau**

Département de Développement, Institut de la Vision,  
Inserm UMR S592, UPMC-Paris 6

[olivier.goureau@inserm.fr](mailto:olivier.goureau@inserm.fr)

## Le facteur de transcription EKLF et le phénotype érythrocytaire Lu(a-b-)

> Le rôle du facteur de transcription à doigts de zinc EKLF dans la différenciation érythroïde terminale a été décrit en 1993, on sait létale la forme homozygote d'inactivation [1]. Outre la régulation de la  $\beta$ -globine, EKLF est impliqué dans l'expression d'autres gènes érythroïdes, et un travail récent de l'Université de Bristol (Royaume-Uni), met en évidence son rôle dans un phénotype érythrocytaire rare, Lu(a-b-) [2]. On avait montré que ce phénotype pouvait être dû à 3 causes différentes : mutation homozygote du gène *Lutheran*, inactivation par un gène suppresseur lié à l'X, le plus souvent inactivation par un gène suppresseur autosomique *InLu* [3]. Les auteurs ont abordé la recherche de ce dernier gène en comparant à des témoins normaux les transcriptomes d'érythroblastes In(Lu) obtenus en culture [4]. À des étapes successives de la culture, les érythroblastes ont été triés par cytométrie en flux, l'ARN extrait et analysé par puces Affymetrix. Des différences, quantitatives (contrôlés par PCR quantitative) et non qualitatives, sont observées à J6 et à J11. Dans les 2 séries, 373 gènes ont une expression accrue, 389 gènes une expression diminuée, le tout plus accentué dans les érythroblastes In(Lu). Parmi les gènes surexprimés dans les érythroblastes In(Lu), les gènes du CMH (*HLA*) ; mais surtout,



la diminution d'expression touche plusieurs gènes

1. Miller J, Bieker J. *Mol Cell Biol* 1993 ; 13 : 2776-80.
2. Singleton BK, et al. *Blood* 2008 ; 112 : 2081-8.
3. Shaw MA, et al. *Ann Hum Genet* 1994 ; 48 : 229-37.
4. Southcott MJ, et al. *Blood* 1999 ; 93 : 4425-35.

érythroïdes : *ALAS2* (delta-aminolévulinate synthase 2), *AHSP* (protéine stabilisatrice de l' $\alpha$ -globine), *GPA* (glycophorine) *SLC4A1* (bande 3). Les auteurs ont alors fait l'hypothèse du rôle d'un facteur de transcription et en ont exploré plusieurs dont GATA1, FOG1, EKLF... Chez 21/24 sujets, ils détectent des mutations du gène *EKLF*, n'existant chez aucun des témoins. Ces mutations ne touchent qu'un seul allèle qu'elles rendent non fonctionnel par divers mécanismes : mutation d'un site de fixation GATA sur le promoteur, codon stop, décalage du cadre de lecture, perte des doigts de zinc - et donc de la fixation normale à l'ADN -, l'autre allèle étant normal. On a observé 8 mutations différentes, sans doute sporadiques, invalidant le gène *EKLF* et coïncidant avec la sérologie Lu(a-b-). L'ensemble des résultats permet aux auteurs de présenter le phénotype rare Lu(a-b-) comme dû à la perte de fonctionnalité d'un allèle *EKLF*. Ce phénotype, non pathologique, recoupe les observations faites chez la souris après invalidation d'un gène *Eklf*. Il y a là la première mise en évidence de mutations spontanées de *EKLF*, et de leur responsabilité directe dans le phénotype d'un groupe sanguin particulier. ♦

**Dominique Labie**

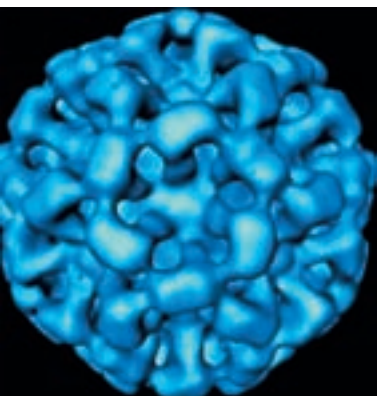
Institut Cochin

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



## Pourquoi la persistance du norovirus GII.4 ?

tro-entérites humaines, dites « grippe intestinale », qui touchent toutes les collectivités, avec des périodes de stase entre de nouvelles épidémies. L'étude des séquences a permis de définir 2 génogroupes GI et GII, et de multiples génotypes, le génotype GII.4, identifié dans les années 1990, étant le plus fréquent. Une équipe de l'Université de Caroline du Nord (Chapel Hill, États-Unis), a étudié les mécanismes de cette persistance [1]. Les mêmes auteurs avaient montré une relation entre l'infection par le norovirus Norwalk et un gène fonctionnel codant pour l'alpha-1,2-fucosyltransférase (FUT2), les sujets dits « sécréteurs positifs » exprimant sur les muqueuses les antigènes HBGA très hétérogènes du groupe histo-sanguin ABH, alors que les sujets « sécréteurs négatifs » étaient protégés, mais pouvaient être infectés par d'autres norovirus [2]. Une étude



phylogénétique a montré une évolution sur 20 ans des gènes de capsid du virus Norwalk, linéaire dans le temps. Des sites P1 et P2 sont les sites de fixation aux HBGA, la variation antigénique du site exposé P2 étant l'explication de la spécificité. La modification conformationnelle de ce site permet la fixation du virus à d'autres HBGA malgré l'établissement d'une immunité, puis le début d'une nouvelle épidémie [3]. L'existence d'un système de culture du virus fait défaut, mais les résultats expérimentaux ont été validés par leur coïncidence avec la sérologie. Cette dérive anti-

### > Les norovirus, virus ARN

simple brin de la famille des *Caliciviridae*, sont la cause majeure des gas-

trique avec évation immunitaire est tolérée en raison du grand nombre de récepteurs

HBGA, similaires mais distincts, s'adaptant au remodelage d'architecture du virus ; elle est comparable à ce qui est connu du virus de la grippe dont la dérive est liée à des variabilités de l'hémagglutinine susceptible de se lier aux variants de l'acide sialique. Comme pour la grippe, les épidémies causées par le norovirus ont souvent un caractère saisonnier d'hiver. La fabrication d'un vaccin est rendue difficile et suscite des réticences liées au fait que la maladie est le plus souvent bénigne. Un article amusant signale la fréquence d'apparition de nouveaux variants au cours de croisières de printemps et d'été, favorisées par une étroite collectivité [4]. Ces variants, se retrouvant au cours des épidémies de l'hiver suivant, pourraient servir d'indicateurs précoces. La recherche de l'origine épidémiologique reste toujours difficile [5]. Enfin un travail original a été mené par des auteurs japonais [6]. La recherche de norovirus chez des sujets travaillant à la manutention d'aliments, mais asymptomatiques, a révélé chez 12 % d'entre eux l'existence de norovirus de type GII.2 ou GII.3. Cela prédit-il des épidémies à venir ? ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

### > Les débuts de l'agriculture se situent au VIII<sup>e</sup> millénaire av.-J.C. dans le croissant fertile.

La domestication de bovins, ovins et chèvres remonte à la même époque. On date moins bien l'utilisation de ce qu'on peut appeler produits dérivés, le lait, la laine, la traction, qui sont d'intérêt économique évident et ne tuent pas l'animal. Ces usages ne sont représentés que tardivement, on en a déduit que la viande, les peaux avaient été longtemps le but de la domestication, et qu'il avait fallu attendre 2000-4000 ans de plus pour que la production laitière soit exploitée. L'interprétation s'est souvent fondée sur des travaux faits en Angleterre [1]. Un groupe de chercheurs britanniques a récemment repris la question au Proche-Orient, en Turquie et dans le Sud-Ouest de l'Europe en collaboration avec les universités locales [1]. La recherche a été menée dans 23 sites différents sur 2225 fragments de poteries, par extraction de résidus lipidiques. L'examen a été isotopique, le  $\delta^{13}\text{C}$  datant les fragments utilisés, et biochimique, le nombre de carbones et de doubles liaisons des acides gras diffé-



rant entre le lait et la graisse de carcasse. On avait ainsi prouvé la consommation de lait au V<sup>e</sup> millénaire en Angleterre et en Roumanie [3]. Des fragments plus anciens ont été trouvés en Anatolie et au Levant, dont la concentration lipidique variait de 0,54-1,74 mg/g de poterie. De longues chaînes cétoniques attestaient une combustion [4]. La biochimie constatait aussi la préparation fréquente de produits dérivés du lait, permettant

1. Copley MS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 1524-9.
2. Evershed RP, et al. *Nature* 2008 ; 6 août online.
3. Craig OE, et al. *Antiquity* 2005 ; 79 : 882-94.
4. Hansel FA, et al. *Tetrahedr Lett* 2004 ; 45 : 2999-3002.
5. Copley MS, et al. *Antiquity* 2005 ; 79 : 895-908.

## Depuis quand nos ancêtres ont-ils bu du lait ?

leur stockage et l'alimentation ultérieure, ce qui avait été observé dans les sites néolithiques britanniques [5]. Une variabilité impor-

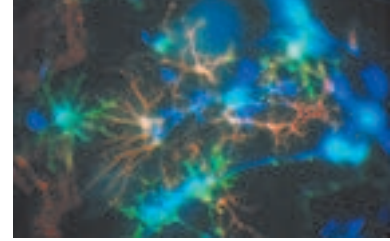
tante existait d'un site à l'autre, l'usage le plus ancien étant constaté dans le Nord-Est de l'Anatolie (6500-5000 av.-J.C.). Des traces de graisse animale ont été notées dans 15 % des fragments étudiés, correspondant dans 75 % des cas à du lait. Une corrélation intéressante est la comparaison avec l'âge des animaux tués, sacrifiés plus jeunes par les populations qui recherchent la viande que par celles qui veulent le lait. L'ensemble

des résultats permet de dater approximativement l'usage du lait sur les différents sites. Ce n'est pas dans le croissant fertile, mais dans une zone assez éloignée qu'apparaît la première preuve de cet usage. Il existait déjà des différences régionales culturelles et alimentaires à l'époque néolithique et au début de l'âge du bronze. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



## Des marqueurs biologiques précliniques de la maladie de Huntington

dominante d'évolution fatale, due à l'expansion d'un triplet CAG du gène *huntingtine*. Outre les troubles neurologiques, elle comporte des anomalies systémiques dont une dérégulation immunitaire précédemment documentée par une étude protéomique des plasmas. Une équipe internationale coordonnée en Suède montre aujourd'hui que des modifications immunologiques sont présentes bien avant l'apparition de signes cliniques [1, 2]. Quelle était la relation - causale ou indépendante - entre le syndrome inflammatoire périphérique et les modifications inflammatoires de la microglie observées par imagerie au cours de l'évolution ou constatée *post-mortem* [3, 4] ? Le travail a été mené sur des malades, mais aussi sur des modèles murins de HD. L'examen de 194 plasmas a montré, corrélée à l'évolution, une élévation des taux d'interleukine (IL)-6 et IL-8 (activées par NF- $\kappa$ B), témoin d'une réponse immunitaire innée, puis d'IL-4, IL-10 et TNF $\alpha$ , impliquées dans la réponse adaptative [5]. L'IL-6, modifiée initialement, est sécrétée par les monocytes/macrophages, lesquels expriment la huntingtine mutée ; la stimulation de monocytes HD isolés à la phase préclinique a montré un degré d'activation très supérieur à celui obtenu chez des témoins. Cette hyperactivité était-elle le fait du mutant HD ? Le contrôle a été effectué sur les monocytes murins porteurs de la mutation, et différant par la longueur de la séquence polyglutamine. Une hyperactivité a

> **La maladie de Huntington (HD)** est une maladie neurodégénérative autosomique

été constatée, mais seulement en cas d'une séquence longue. Les auteurs ont aussi vérifié la corrélation d'évolution des taux de cytokines IL-6 et IL-8 dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien ( $p < 0,0001$ ). Il existe donc une activation du système immunitaire central et périphérique précédant de beaucoup (15 ans) les signes cliniques de la maladie. Malgré une élévation ultérieure de l'IL-4 et de l'IL-10, le taux normal des immunoglobulines reste normal, arguant contre une réponse adaptative généralisée. Aucune altération de la barrière hémato-encéphalique n'a été détectée, et il semble que la dysfonction soit parallèle aux niveaux central et périphérique. Les anomalies précoces constatées dans les monocytes reflètent sans doute une pathologie similaire de la microglie, les troubles immunitaires fonctionnels étant un élément de la pathogénie HD. Un tel parallélisme serait-il retrouvé dans d'autres maladies dégénératives, comme la maladie de Alzheimer ? et la mise en évidence d'un désordre immunologique précédant jusqu'à 15 ans le début de la maladie peut-elle ouvrir une fenêtre thérapeutique permettant de ralentir le processus dégénératif ?  $\diamond$

1. Björkqvist M, et al. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1869-77.
2. Dalrymple A, et al. *J Proteom Res* 2007 ; 6 : 2833-40.
3. Tai YF, et al. *Brain* 2007 ; 130 : 1759-66.
4. Pavese N, et al. *Neurology* 2006 ; 66 : 1638-43.
5. Khoshnan A, et al. *Neurosci* 2004 ; 24 : 7999-8008.

> **Outre son rôle de centrale énergétique, la mitochondrie est le siège de nombreuses fonctions essentielles à la vie cellulaire.** Ces organites sont impliqués dans le métabolisme des acides aminés et des lipides, l'homéostasie, la signalisation et l'apoptose. Plus de 50 maladies sont dues à des dysfonctionnements de la mitochondrie. Certains conduisent à une mortalité néonatale, d'autres à une neuro-dégénérescence chez l'adulte ou contribuent à certains cancers, mais peu ont des désordres génétiques identifiés. Si 13 protéines sont codées par le génome mitochondrial, 99 % des protéines mitochondriales sont le fait de gènes nucléaires. Pagliarini et ses collaborateurs ont identifié 1 098 protéines mitochondriales ; un quart n'a pas de fonction identifiée [1]. Les études les plus récentes faisaient état de presque 700 protéines sur environ le double de protéines présumées [2]. La force de cette nouvelle étude est de combiner plusieurs stratégies à grande échelle : l'analyse en spectrométrie de masse de mitochondries purifiées à partir de 14 tissus de souris différents, l'analyse bioinformatique, l'analyse de la littérature et enfin, l'étude en microscopie de la localisation mitochondriale du produit de 470 gènes associés à la mitochondrie (via l'expression de protéines de fusion avec la GFP), et pour lesquels aucune donnée expérimentale n'est disponible [1]. Les auteurs établissent une carte de distribution des 1 098 gènes mitochondriaux en fonction des tissus ou encore des 500 espèces séquencées à ce jour. Ils la nomment MitoCarta. Un exemple d'utilisation de cette carte est l'identification de

## MitoCarta, tout ce que vous voulez savoir sur la mitochondrie

nouveaux facteurs d'assemblage du complexe I de la chaîne respiratoire grâce à l'étude d'une histoire commune de l'évolution de certains gènes. En effet, seulement 3 facteurs d'assemblage étaient connus alors que les données cliniques suggéraient l'existence de nombreux autres. Ce complexe I est perdu quatre fois au cours de l'évolution, or les espèces qui perdent le complexe I doivent également perdre les facteurs d'assemblage. Ainsi, 19 gènes partageant la même histoire sont identifiés. Parmi eux, C8orf38 est muté chez deux patients atteints du syndrome de Leigh, une maladie héréditaire se traduisant par un dysfonctionnement du complexe I<sup>1</sup>. La MitoCarta va donc ouvrir la voie à l'identification de nombreux autres complexes ou sous-compartiments fonctionnels de la mitochondrie donnant l'espoir d'une meilleure compréhension des maladies de la mitochondrie.  $\diamond$

**Valérie Lallemand-Breitenbach**  
CNRS UMR7151,  
Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France  
valerie.lallemand@univ-paris-diderot.fr

<sup>1</sup> Syndrome de Leigh ou encéphalomyopathie nérosante subaiguë : maladie neurologique progressive caractérisée par des lésions neuropathologiques associant en particulier une atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base. Source Orphanet.





## Comment raccourcir CD45

par excellence de toutes les cellules hématopoïétiques nucléées, y compris les cellules souches ? Mais cette molécule très abondante et fortement glycosylée est autrement plus fascinante : c'est une tyrosine phosphatase, essentielle à la transduction du signal déclenchée dans les lymphocytes T par la fixation de l'antigène au récepteur TCR, notamment *via* ses substrats de la famille des Src kinases. En revanche, son rôle dans les cellules myéloïdes est inconnu, et aucun ligand extracellulaire n'est connu. Plusieurs isoformes résultent de l'épissage de trois exons (sur 34 au total), et deux sont célèbres qui distinguent les états naïf et mémoire des lymphocytes T, respectivement CD45RA - forme longue incluant les exons 4 à 6 - et CD45RO - forme courte excluant ces trois exons. Le *switch* de CD45RA à CD45RO survient rapidement lors de l'activation des lymphocytes T, les transcrits CD45RA étant indétectables à 24 heures. Rappelons que les exons 4 à 6 codent pour le domaine extracellulaire, alors que les domaines phosphatases sont intracytoplasmiques, et le mécanisme des différences d'activité enzymatique des formes CD45RA et CD45RO est encore controversé [2]. Une équipe de Harvard [1] vient d'identifier, *via* l'inhibition par ARN interférence ou la surexpression des ADNc d'une banque de facteurs d'épissage, que hnRNPLL (*L-like*), un membre de la famille des hnRNP (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein*), à

1. Oberdoerffer S, et al. *Science* 2008 ; 321 : 686-91.

2. Hermiston ML, et al. *Ann Rev Immunol* 2003 ; 21 : 107-37.

lui seul, et sans modification du

taux de transcription de CD45,

contrôle cette transition. L'expression forcée de hnRNPLL est capable d'induire l'épissage des transcrits CD45RA en CD45RO dans des lymphocytes B qui n'expriment que la forme longue CD45RA. CD45 n'est pas la seule cible de hnRNPLL, et un criblage par *exon array* réalisé dans les cellules dépourvues de hnRNPLL, détecte pour 132 gènes la persistance d'exons normalement épissés. Citons, outre les exons 4 à 6 de CD45, l'exon 10 de CD44 et l'exon 5 de STAT5A. L'épissage des transcrits de ce dernier gène n'est probablement pas anodin, puisque les cellules T n'exprimant pas hnRNPLL prolifèrent moins bien que les cellules contrôles en présence d'interleukine-2. hnRNPLL est donc certainement le facteur clé de l'épissage de CD45 induit par l'activation lymphocytaire T ; peut-être est-il plus que cela et permet-il aussi le *switch* rapide d'autres transcrits pour assurer une prolifération efficace des lymphocytes T et les protéger de l'apoptose. ♦

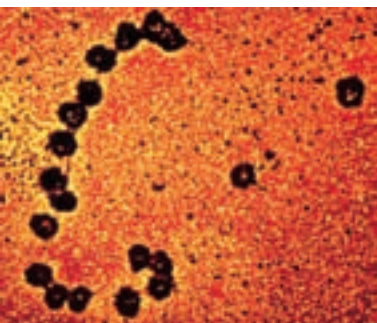
Laure Coulombel

médecine/sciences

loulombel@medecinesciences.org

## Un nouveau rôle pour TP53, gardien de l'intégrité ribosomique

> La biogenèse des ribosomes est un processus vital, et l'on peut s'étonner de la grande diversité des phénotypes tissulaires engendrés par des mutations hétérozygotes des gènes codant les protéines ribosomales (la délétion homozygote est létale). L'anémie de Blackfan-Diamond (BD), associée à des mutations de *RPS19*, *RPS17*, *RPS24* chez 25 % des patients, est emblématique chez l'homme [1]. Chez la souris, comme le montre un article récent de *Nature Genetics* [2], c'est un phénotype cutané qui prédomine : des mutations ponctuelles hétérozygotes des gènes *Rps6*, *Rps19* et *Rps20* entraînent une hyperpigmentation épidermique, due à une production excessive de mélanocytes en période post-natale ; mais les anomalies hématologiques sont discrètes. Ce phénotype « *dark skin* » (*dsk*) est reproduit par l'ablation conditionnelle d'un allèle de ces gènes *Rps* spécifiquement dans les kératinocytes, alors que la même délétion dans les mélanocytes a l'effet inverse et réduit la coloration, illustrant l'importance du contexte cellulaire. Dans les kératinocytes, les mutations induisent une



production excessive du ligand de ckit, le *stem cell factor*, dont on connaît l'action paracrine essentielle sur les mélanocytes. Mais surtout une analyse plus large à l'échelon transcriptionnel et protéique a révélé une augmentation de l'expression de TP53 (x 73) dans la couche basale de l'épiderme des mutants *Rps6*, *Rps19Dsk3* et *Rps20Dsk4*. De fait, l'expression, dans les kératinocytes, d'une forme active de TP53 résistante à la dégradation suffit à induire

une hyperpigmentation ; inversement, la perte de TP53 chez les mutants *Rps* atténue la pigmentation et restaure une croissance normale.

T. Magnaldo avait discuté dans ces colonnes [3] les résultats d'une étude montrant l'induction P53-dépendante d'une pigmentation cutanée en réponse aux UV. La voie TP53 étant à l'affût de toute agression cellulaire, son activation dans les cellules porteuses de mutations des gènes *Rps* était presque prévisible. Elle vient d'ailleurs d'être confirmée dans un modèle de zébrafish où les mutations de *RPS19* miment le phénotype hématologique BD humain [4]. Cette observation qui confère à TP53 un rôle de gardien de l'intégrité ribosomique a plusieurs conséquences : elle peut offrir un début d'explication à la diversité des phénotypes cellulaires : l'activation de P53 déclenchée par la perte de fonction des *Rps* entraînant une hypersécrétion du ligand de ckit dans les kératinocytes mais une apoptose dans les progéniteurs érythroïdes. Surtout, elle invite à analyser sans tarder le statut de P53 dans les progéniteurs érythroïdes des patients atteints de BD, maladie humaine pour laquelle nous sommes bien dépourvus, et envisager avec quelque optimisme qu'on puisse un jour cibler cette protéine dans l'espoir d'améliorer l'érythropoïèse. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

loulombel@medecinesciences.org

## Maladie de Marfan : un traitement plus ciblé

sur 10 000. Due à un défaut du tissu conjonctif, elle résulte de mutations du gène codant la fibrilline-1. Il s'agit d'une atteinte polysystémique, et les patients se caractérisent cliniquement par une grande taille, une hyperlaxité articulaire et diverses atteintes tissulaires. Mais la complication la plus redoutable est l'anévrisme de l'aorte, qui peut entraîner une mort prématurée par dissection aortique. Un contrôle régulier du diamètre de la racine de l'aorte par surveillance échocardiographique et, depuis plusieurs décennies, l'administration de bêta-bloquants atténuant l'impact du flux systolique sur la média aortique avaient permis de prévenir ou de limiter ce type d'accident. La compréhension toute récente du mécanisme pathogénique vient préciser quelles molécules sont les plus efficaces. En utilisant un modèle murin de Marfan, il avait été démontré que la déficience en fibrilline-1 entraînait une signalisation excessive du TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ) qui pouvait intervenir dans la pathologie, en particulier dans l'augmentation progressive de la racine de l'aorte [1]. Ceci fut confirmé par le fait que les antagonistes de TGF- $\beta$  atténuaient ou même prévenaient la dilatation progressive de celle-ci [2]. Une action analogue est obtenue sous l'effet du losartan qui bloque le récepteur de l'angiotensine II de type 1 et diminue la signalisation du TGF- $\beta$ . En revanche le propranolol, bêta-bloquant non sélectif, est inefficace sur l'évolution de la dilatation

1. Neptune ER, et al. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 407-11.
2. Habashi JP, et al. *Science* 2006 ; 321 : 117-21.
3. Brooke BS, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2787-93.

> **La maladie de Marfan**, de transmission autosomique dominante, touche environ une personne

aortique. Une première étude vient d'être réalisée chez l'homme [3]. Dix-huit enfants atteints de maladie de Marfan, âgés de 14 mois à 16 ans et choisis en raison du caractère rapidement évolutif de la dilatation aortique (surveillée par échocardiographies) ont été traités et suivis sur une période de deux ans. La diminution de la dilatation du diamètre à la racine de l'aorte est statistiquement significative ainsi que celle de la jonction sino-tubulaire. Le médicament n'a pas d'action sur l'aorte ascendante distale (qui ne se dilate pas dans le syndrome de Marfan). Aux doses adaptées au poids, aucun effet secondaire notable n'a été observé. Cette étude ne porte que sur un petit nombre de cas, mais elle semble prometteuse. Un essai clinique international randomisé, débuté pendant l'hiver 2007, est en cours. Il devrait permettre, selon toutes probabilités, de confirmer ces premiers résultats et de préciser la marche à suivre pour les malades concernés. ♦

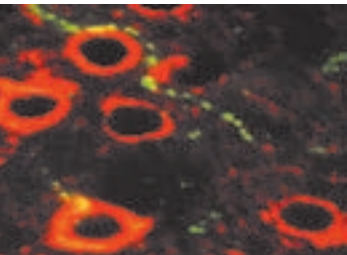
**Simone Gilgenkrantz**

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Paganini par Eugène Delacroix



> **Le neuroblastome est responsable de 15% des décès par cancer chez l'enfant.** Ces tumeurs malignes du système nerveux sympathique surviennent généralement dès la première année. L'évolution clinique est variable (certains régressent même spontanément) mais dans les formes métastatiques, l'espoir de survie est inférieur à 40% en dépit d'une chimiothérapie intensive. L'amplification de l'oncogène

*MYCN* et/ou les délétions chromosomiques en 1p et en 11q ne sont que des facteurs pronostiques. Bien que la plupart des cas soient sporadiques, il existe des familles avec transmission dominante, mais elles sont rares (1 à 2%) et peu informatives. Une équipe de l'hôpital d'enfants de Philadelphie (PA, États-Unis) qui avait collecté il y a une quinzaine d'années l'ADN d'une famille multiplex a réussi, avec l'aide de généticiens belges, italiens et états-uniens, à rassembler 20 familles. En utilisant une étude de liaison sur génome entier (avec 6 000 Snp), un locus fut trouvé en 2p dans une région contenant 104 gènes dont *MYCN* et *ALK* [1]. Ce dernier a été découvert dans des cellules de lymphomes non hodgkinien ; 1/3 des tumeurs ont une translocation (2;5)(p23;q35) avec fusion de *ALK* codant une protéine kinase non identifiée (appelée *anaplastic lymphoma kinase*) avec le gène *NPM1* (codant la nucléophosmine) [2]. *ALK* a donc retenu l'attention des

1. Mossé YP, et al. *Nature* 2008 ; 24 août online.
2. Morris SW, et al. *Science* 1994 ; 263 : 1281-4.
3. Griffin CA, et al. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 2776-80.
4. Jazii FR, et al. *W J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 7104-12.
5. Soda M, et al. *Nature* 2007 ; 23 : 2918-25.
6. Osajima-Hakomori Y, et al. *Am J Pathol* 2005 ; 167 : 213-22.

## ALK, un gène prédisposant pour le neuroblastome familial

chercheurs car il a aussi été retrouvé impliqué dans de nombreuses autres protéines de fusion (tumeurs myofibroblastiques [3], carcinome

squameux [4], certains types de cancers du poumon [5]) et parce qu'il est amplifié dans les neuroblastomes [6]. Effectivement, le séquençage des exons de *ALK* a montré, chez les patients des familles étudiées, 3 substitutions de bases dans le domaine tyrosine kinase. Ces mutations ségrègent avec la maladie et doivent entraîner une activation de l'oncogène *ALK*. Les auteurs ont alors analysé celui-ci dans 194 neuroblastomes sporadiques à évolution sévère et ils ont retrouvé des mutations somatiques dans 12, 4% des échantillons, situées dans des régions critiques du domaine kinase. De plus, sa responsabilité a pu être démontrée *in vitro* : le blocage de l'ARN messager (par ARNsi dirigé contre *ALK*) a pour conséquence une inhibition de la multiplication cellulaire dans des lignées établies à partir de neuroblastomes. Cette découverte sera utile pour le dépistage des enfants porteurs de la mutation dans les cas de neuroblastomes familiaux. Mais ceux-ci ne sont qu'une infime partie de ces tumeurs. Pour les autres neuroblastomes, cette étude est intéressante du point de vue conceptuel. *ALK* doit intervenir dans un mécanisme à deux étapes dans certains cancers. Il faut à présent rechercher les ligands de ce récepteur et - les récepteurs tyrosine kinase étant des cibles thérapeutiques -, de nouvelles possibilités de traitement sont à espérer. ♦

**Simone Gilgenkrantz**

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> **Dans l'ovaire des mammifères, la rupture du follicule mature libère un ovocyte** fertilisable : ce processus d'ovulation est le résultat d'événements biologiques dont certains éléments (pic préovulatoire de l'hormone hypophysaire lutéinisante ou LH, suivi de l'augmentation du récepteur de la progestérone ou PRG) sont bien connus. Le sont moins les nombreux gènes dont l'expression est spécifiquement modulée par PRG, comme l'endothéline ET-2 qui agit sur le follicule préovulatoire pour entraîner la libération de l'ovocyte [1]. Deux hormones régissent ce processus, elles ont des fonctions conjointes mais différentes : œstradiol pour la croissance folliculaire et la lutéinisation, progestérone pour l'ovulation. Quant à l'ensemble des mécanismes et des facteurs contrôlant cet événement, il est loin d'être élucidé. Récemment, des chercheurs de l'Université de Montréal et de Strasbourg ont réussi à mettre en évidence chez la souris le rôle essentiel de *Lrh1* (pour *liver receptor homolog 1*) [2]. Initialement identifié dans le foie où il participe à la régulation du catabolisme du cholestérol, ce gène, *Lrh1*, plutôt appelé *Nr5a2*, appartient à la sous-famille des NR5A (*nuclear receptor 5*). Fortement exprimé dans les cellules de la granulosa et du corps jaune [3], il semblait avoir un rôle possible dans la stéroïdogénèse et dans la synthèse des hormones sexuelles *in vitro*, mais aucune étude n'avait pu être réalisée *in vivo* pour le prouver du fait de la létalité embryonnaire des souris invalidées pour *Lrh1*. Ceci est désormais possible grâce à un nouveau modèle doté d'une invalidation somatique ciblée dans les cellules de la granulosa (*Lrh1<sup>GC-/-</sup>*). Il a été obtenu par croisement de souris porteuses des allèles *Lrh-1* (exons 3 et 4) flanqués de sites LoxP [4] avec des souris exprimant la Cre-

recombinase sous le contrôle du locus du récepteur 2 de l'hormone anti-mullérienne (*Amhr2<sup>Cre/+</sup>*). Par microdissection laser et par immu-

1. Sriraman V, et al. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 348-61.
2. Duggavathi R, et al. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 1871-6.
3. Zhao H, et al. *Front Biosci* 2007 ; 12 : 3398-405.
4. Coste A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 13098-103.

histochimie des ovaires et de la granulosa de ces souris (*Lrh1<sup>GC-/-</sup>*), on constate que le stimulus pré ovulatoire n'entraîne ni expansion du cumulus ni rupture folliculaire. La transactivation réduite du gène cible de *Lrh1*, codant la NOS3 (*nitric oxide synthase 3*), entraîne une augmentation du taux d'œstradiol intrafolliculaire. Il s'ensuit un dysfonctionnement des cascades de signalisation de la prostaglandine et de l'acide hyaluronique avec interruption de l'expansion du cumulus. Le manque de *Lrh1* agit aussi sur la synthèse de la progestérone ; l'expression des protéases de la matrice extracellulaire - essentielle pour l'ovulation - est compromise. *Lrh1* est donc un régulateur pléiotrope indispensable au développement folliculaire et à l'ovulation. Cette étude présente un double intérêt : (1) certaines stérilités humaines résultent peut-être du dysfonctionnement de ce facteur, ce qui mérite d'être recherché ; (2) en tant que récepteur nucléaire, il pourrait représenter une cible pharmaceutique pour des inhibiteurs qui agiraient comme contraceptifs, abolissant à la fois l'ovulation et la lutéinisation. ♦

## Ovulation et *Lrh1*



Le beau monde (1962), René Magritte

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

## Hépatite virale et sérotonine ne font pas bon ménage...

du foie, son rôle délétère dans la toxicité mitochondriale de la stéatose hépatique non alcoolique, voici que la sérotonine aggrave désormais l'hépatite virale. Les hépatites virales chroniques B et C touchent 500 millions de personnes dans le monde. La réponse immunitaire adaptative, en particulier les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), joue un rôle majeur à la fois dans l'élimination virale mais aussi dans la pathologie hépatique lors d'une infection persistante. Une équipe américaine avait montré en 2005 que les plaquettes étaient capables de recruter des CTL dans le foie, participant ainsi à la physiopathologie de cette affection [1]. Une collaboration entre équipes suisses, allemandes et canadienne vient de montrer, dans un modèle murin d'hépatite virale induite par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), la part de la sérotonine dans ce processus [2]. Les auteurs ont tout d'abord confirmé dans ce modèle qu'une réponse T CD8<sup>+</sup> retardée (par l'utilisation d'un anticorps déplaçant transitoirement en CTL) était associée à une réplication virale prolongée et des lésions hépatiques accrues. Ils ont par la suite démontré par microscopie intravitale que l'infection par le LCMV entraînait une réduction de la microcirculation sinusoidale du foie, celle-ci

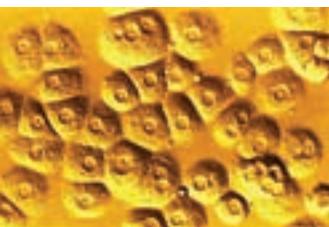
> **On connaît** son rôle positif dans la régénération

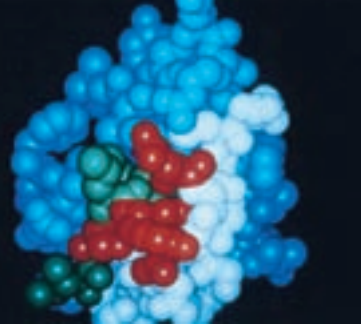
étant associée à l'activation des plaquettes. 1. Iannacone M, et al. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1167-9.

2. Lang PA, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 756-61. Des souris déficientes en tryptophane hydroxylase, enzyme requise pour la synthèse de la sérotonine périphérique plaquettaire, ont une perfusion sinusoidale normale malgré une activation plaquettaire équivalente après infection par LCMV. Le foie de ces mutants est également moins lésé avec une moindre activation des cellules étoilées (cellules impliquées dans la fibrogenèse). Enfin, cette amélioration est corrélée à une moindre persistance du virus 8 jours après l'infection, contrairement aux animaux sauvages. Pour démontrer l'importance de la sérotonine dans l'aggravation du phénotype, des souris sauvages ont été traitées avec de la sérotonine exogène. Six jours après l'infection virale, l'arrivée des cellules T CD8<sup>+</sup> est retardée et la réplication virale augmentée chez les animaux traités par la sérotonine. Ainsi, la sérotonine est-elle responsable d'un défaut de microcirculation sinusoidale lui-même à l'origine d'un retard d'infiltration par des cellules T CD8<sup>+</sup> activées, empêchant ainsi le contrôle de la virémie et favorisant l'induction d'une hépatite chronique. ♦

**Hélène Gilgenkrantz**  
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr





1. Bidding SB, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 778-82.

> Depuis plus de 100 ans, l'obésité est connue comme un facteur de risque des calculs vésiculaires. Plus récemment, on associe la lithiase vésiculaire au simple syndrome métabolique, qui comprend notamment une insulino-résistance ou un diabète, une stéatose hépatique et/ou des facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension et la dyslipidémie. Comment relier l'insulino-résistance et la formation de calculs ? C'est ce qu'a essayé de comprendre l'équipe de CR Kahn (Boston, États-Unis) [1]. Les auteurs ont tout d'abord montré que des animaux présentant une invalidation conditionnelle spécifiquement hépatocytaire du récepteur à l'insuline (LIRKO), qui sont par définition insulino-résistants, étaient prédisposés au développement de calculs. Ils ont ensuite étudié, chez les animaux mutants sous régime normal, l'expression de différents gènes du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires. Les souris LIRKO présentent une diminution de 30 à 80 % des taux de Cyp7a1, Cyp7b1, Cyp8b1 et Cyp27a1 (enzymes de la synthèse des acides biliaires). Cyp7b1 semble une cible intéressante car elle permet la production de muricholates qui sont protecteurs vis-à-vis de la formation de calculs cholestéroliques. Les animaux mutants ont également une baisse des taux protéiques de FXR (*farnesoid X receptor*), dont l'action antilithogène était déjà connue. Toutefois, le traitement par des agonistes de FXR n'améliore pas le phénotype des animaux mutants, suggérant une résistance partielle à ce récepteur. Enfin, on note une augmentation de 2 à 3 fois des transporteurs du cholestérol ABCG5 et ABCG8. Comment l'hyperinsulinémie et la résistance à sa voie de régulation modulent-elles

## Comment l'insulino-résistance mène-t-elle à la lithiase vésiculaire ?

ces gènes ? En culture, l'insuline diminue l'expression d'Abcg5 et 8, suggérant un effet direct de cette hormone sur la sécrétion biliaire du cholestérol. En étudiant des délétions du gène *Abcg8*, une région essentielle à cette régulation négative a été identifiée au sein de l'élément de réponse à l'insuline qui lie également le facteur Foxo1. Or, la surexpression de Foxo1 est capable d'augmenter l'expression d'ABCG5 et 8 et donc de diminuer la capacité de l'insuline d'inhiber ces gènes. Enfin, des souris transgéniques surexprimant Foxo1 dans le foie présentent des signes de syndrome métabolique dont une hyperglycémie et une hyperinsulinémie, associés à l'augmentation de l'expression des gènes *Abcg5* et 8. Ainsi, l'insulino-résistance induit-elle la formation de calculs vésiculaires par différentes voies : en diminuant l'expression d'enzymes de synthèse des acides biliaires, en induisant une résistance partielle au récepteur FXR et enfin en désinhibant Foxo1 qui augmenterait la sécrétion de cholestérol biliaire via *Abcg5* et 8. En attendant les répercussions thérapeutiques de cette découverte, la meilleure prévention reste encore ... le régime ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

## L'irradiation avant la greffe est seule efficace dans le traitement du syndrome d'Alport

> Le syndrome d'Alport est une néphropathie héréditaire touchant le collagène IV de la membrane basale glomérulaire. Il existe un syndrome d'Alport lié à l'X par mutation de la chaîne  $\alpha 5$  du collagène IV et une forme autosomique récessive par mutations des chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 4$ . Des modèles animaux ont été utilisés pour mettre au point des traitements comme la thérapie génique chez le porc ou la greffe de moelle chez les souris invalidées (KO) pour le gène de la chaîne  $\alpha 3$  du collagène IV (*Col4a3<sup>-/-</sup>*), cette dernière technique dans l'espoir que l'apport des cellules souches de la moelle conduirait à la régénération des cellules glomérulaires. Katayama et al. [1] ont repris cette dernière technique afin d'en évaluer l'efficacité par la mesure de la durée de vie des souris KO greffées avec de la moelle osseuse soit de souris identiques, soit de souris sauvages. Après une irradiation totale de 8 Gy non létale, les cellules du donneur étaient injectées par voie veineuse dans les 12 heures. La durée de vie de l'ensemble de ces souris greffées ainsi que celle de souris sauvages et de souris KO subissant la même irradiation sans greffe subséquente furent mesurées sur une période de 200 jours. Les souris transplantées des 2 groupes survécurent environ 1,5 fois plus longtemps que les souris KO non traitées ( $125 \pm 4$  et  $135 \pm 5$  versus  $82 \pm 1$ ) alors que la différence entre les 2 groupes greffés n'était pas significative. Le temps de survie des souris irradiées sans être greffées était plus élevé que celui des souris non traitées. Les concentrations d'urée et de créatinine dans le plasma des souris KO étaient plus élevées que celles des souris sauvages. Ces concentrations diminuèrent après irradiation

1. Katayama K, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2008 ; 19 : 1692-700. et greffe quelles que soient

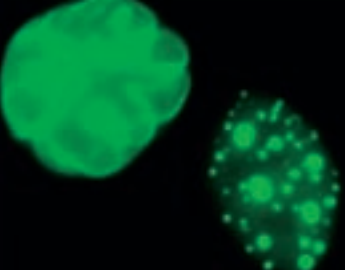
les souris donneuses. Il en fut de même pour les souris irradiées et non greffées. L'index de sclérose glomérulaire et celui de fibrose interstitielle n'étaient pas différents dans les 2 groupes transplantés. Ces index étaient plus bas que chez les souris KO non traitées. L'irradiation seule diminuait l'index de sclérose glomérulaire. Les cellules transplantées représentaient plus de 10% des cellules glomérulaires à la 8<sup>e</sup> semaine ; mais, il ne fut pas possible de détecter la chaîne  $\alpha 3$  du collagène IV par immunofluorescence ou *Western blot* dans les membranes basales glomérulaires des 2 groupes transplantés alors que la présence de l'ARNm de *Col4a3* était démontrée par RT-PCR (transcription inverse suivie d'amplification en chaîne) seulement dans le groupe greffé à partir de souris sauvages. Le fait que les greffes de moelle de souris sauvages et de souris KO apportent la même amélioration suggérait déjà qu'un autre facteur que la greffe devait intervenir. Les résultats obtenus avec l'irradiation seule conduisent à penser qu'elle représente le facteur responsable de la meilleure survie chez les animaux greffés que chez ceux dont la maladie évolue spontanément. Cette hypothèse est confirmée par la forte corrélation entre survie et dose reçue entre 3 et 7 Gy chez les souris irradiées sans être greffées. Il reste à montrer le mécanisme de cet effet et à le concilier avec les données bien connues sur les néphropathies par irradiation. ♦



Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr





> **Les syndromes** de vieillissement prématuré encore appelés progéroïdes (syndrome de Hutchinson-Gilford-HGPS, dysplasie acromandibulaire ou dermatopathie restrictive) sont liés à des défauts de maturation de la lamine A, notamment par accumu-

## Une nouvelle piste thérapeutique dans le traitement des syndromes progéroïdes

1. Lévy N, et al. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 833-40.
2. Varela I, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 767-72.

lation de son précurseur farnésylé ou par mutation du gène *ZMPSTE24* qui code l'une des enzymes majeures de la maturation de la lamine A [1] (→).

(→) Voir l'article de N. Lévy et al., page 833 de ce numéro.

Des études antérieures avaient montré l'intérêt thérapeutique d'inhibiteurs de farnésyl-transférase (FTI). Cependant, si les FTI réduisent l'incidence des anomalies nucléaires, l'effet thérapeutique ne touche ni les anomalies osseuses ni celles de la réparation de l'ADN. Une collaboration franco-espagnole vient de montrer l'intérêt d'une autre approche pharmacologique combinant statines (pravastatine) et biphosphonates (zolétronate) [2]. Les auteurs ont tout d'abord montré que la prélamine A et la progérine sont prénylées (addition d'un groupement géranyl-géranyl) en présence de FTI, ce qui pourrait expliquer leur faible efficacité thérapeutique. Ils ont ensuite testé d'autres drogues utilisées respectivement dans la dyslipidémie et l'ostéoporose, les statines et les aminobiphosphonates. Celles-ci sont en effet connues pour bloquer la voie métabolique de synthèse du farnésyl pyrophosphate. Ce traitement combiné inhibe la prénylation de la progérine et de la prélamine A de cellules *HGPS* ou *Zmpste 24<sup>-/-</sup>* tout en améliorant leur morphologie nucléaire (disparition des agrégats de lamine A et C). Cet effet passe par le blocage de la prénylation car l'addition de farnésol ou de géranyl géraniol abolit l'effet bénéfique. Enfin, cette association thérapeutique est également responsable d'une diminution des foyers nucléaires d'agrégation

de la protéine  $\gamma$ H2AX phosphorylée, caractéristique de la sénescence cellulaire associée aux dommages de l'ADN. Manquait naturellement une étude *in vivo*. Les résultats sont assez spectaculaires puisque le double traitement (et non chaque drogue prise séparément) entraîne une augmentation de la densité osseuse, de la graisse sous-cutanée, une baisse de la cyphose et de l'alopécie et enfin et surtout un allongement de la durée de vie des mutants *Zmpste 24<sup>-/-</sup>*, celle-ci passant d'une survie médiane de 101 jours chez les non traités à 179 jours chez les mutants traités. Aucun effet thérapeutique n'est en revanche obtenu chez des mutants *Lmna<sup>-/-</sup>* qui présentent un phénotype similaire mais sans accumulation de prélamine A prénylée. Pour quelles raisons l'effet de ces 2 drogues est-il additif ? On peut émettre deux hypothèses : leur action est séquentielle sur la voie du mévalonate ou ces deux drogues ont des effets supplémentaires indépendants de leur action anti-prénylation, comme par exemple sur la synthèse du cholestérol, ou l'immunomodulation pour les statines et sur l'ostéoporose ou l'angiogenèse pour les aminobiphosphonates. Ces deux types de traitement ayant relativement peu d'effets secondaires, tous les critères semblent donc réunis pour proposer un essai thérapeutique de phase I/II dans les syndromes progéroïdes. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

## BILBO1, protéine essentielle à la survie du trypanosome

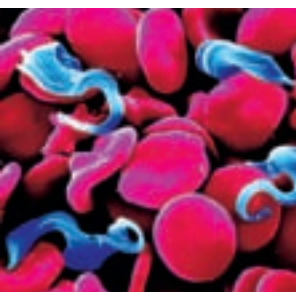
1. Engstler M, et al. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 2105-18.
2. Engstler M, et al. *Cell* 2007 ; 131 : 505-15.
3. Overath P, Engstler M. *Mol Microbiol* 2004 ; 53 : 735-44.
4. Bonhivers M, et al. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : e105.

et d'énormes quantités de bétails. C'est donc un problème majeur de santé publique. Une des propriétés essentielles assurant la survie de ce parasite est le renouvellement de ses protéines de surface ; le site unique de ces échanges qui se font par endocytose et exocytose, est une invagination de la membrane plasmique autour de la base du flagelle dans la partie postérieure de la cellule, constituant la poche flagellaire (FP) [1] ; l'axonème du flagelle sort de FP au niveau d'une zone de constriction (FCP, *flagellar pocket collar*). C'est dans cette poche séquestrée que se trouvent les récepteurs spécifiques, inaccessibles de ce fait à la réaction immunitaire de l'hôte [2]. La FP assure le trafic moléculaire indispensable à la survie du parasite : recyclage des glycoprotéines de surface et de la procycline, clairance des anticorps de l'hôte fixés à la surface cellulaire [3]. Son origine est une structure du cytosquelette avec lequel le FCP garde une liaison physique. La biogenèse d'une nouvelle FP est coordonnée de façon précise dans le temps et l'espace un peu à l'image de la ségrégation du kinétoplast<sup>1</sup>. Le caractère essentiel de FP et FCP a stimulé des recherches, jusqu'à présent surtout d'ultrastructure. Un travail récent de chercheurs bordelais a pour la première fois caractérisé une protéine com-

> **La maladie du** sommeil, transmise par la mouche tsé-tsé et due

à un protozoaire, le *Trypanosoma brucei*, est en Afrique responsable de la mort annuelle de 50 000 personnes

posante du FCP [4]. BILBO1 est essentielle à toutes les fonctions et à la biogenèse de FP, en constituant une charpente sur laquelle se structure FP, et son déficit s'oppose à la survie de la cellule. L'étude menée sur la forme procyclique chez la mouche a montré que l'inactivation de BILBO1 par ARN interférence (ARNi) empêche la biogenèse de FP. Il en résulte une accumulation des déchets provoquant une accumulation de vésicules et un gonflement de l'appareil de Golgi. Le positionnement du flagelle est aberrant lors de la réplication, le processus aboutit à la mort de la cellule privée des échanges nutritifs et incapable de produire une cellule fille. Les auteurs ont spécifié par cette méthode les différentes étapes de la progression du cycle parasitaire et le rôle du cytosquelette dans la biogenèse de FP. À l'appui de cette série de résultats, ils ont montré que la culture des parasites extraits de la circulation sanguine chez l'homme n'est pas viable en présence de l'ARN interférent bloquant la synthèse de BILBO1. Ces résultats, identifiant une étape moléculaire essentielle, pourront-ils permettre l'approche thérapeutique ciblée d'une maladie endémique et grave en pays tropical ? ♦



Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

<sup>1</sup> Petit organite propre à certains protozoaires flagellés dans le prolongement d'une mitochondrie et comportant de l'ADN, et qui joue probablement un rôle dans la motilité de ces micro-organismes.



# Ateliers de formation 2009

Renseignements et inscriptions :  
Ateliers de formation Inserm  
101, rue de Tolbiac — 75654 Paris Cedex 13  
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93  
ateliers@inserm.fr  
www.inserm.fr

## 192 Cellules souches pluripotentes humaines

**Organisateurs :** Claire Rougeulle (UMR Epigénétique et Destin Cellulaire, Paris), Marc Lalonde (Université du Connecticut, Farmington, USA)  
**Phase I • Le point sur...**  
8-10 mars 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Peter Andrews (Sheffield, UK), Lyle Armstrong (Newcastle, UK), Véronique Azuara (London, UK), Annelise Bennaceur (Villejuif, France), Oliver Brüstle (Bonn, Germany), Carine Camby (Paris, France), Chad Cowan (Boston, USA), John de Vos (Montpellier, France), Kevin Eggan (Boston, USA), Alison Murdoch (Newcastle, UK), Marc Peschanski (Evry, France), Benjamin Reubinoff (Jerusalem, Israel), Ludovic Vallier (Cambridge, UK), Ren-He Xu (Farmington, USA), Franck Yates (Villejuif, France), Lorraine Young (Nottingham, UK).

**Phase II • Maîtrise technique •**  
9-13 novembre 2009 • Université du Connecticut, Farmington, USA  
**Date limite d'inscription :** 19 décembre 2008

## 193 Polymorphisme et remaniements génomiques : analyse des données de puces CGH et SNP

**Organisateurs :** Emmanuel Barillot (Institut Curie, Paris), Yves Moreau (Université de Louvain, Belgique)  
**Phase I • Le point sur...**

15-17 avril 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Alain Aurias (Paris, France), Olivier Delattre (Paris, France), Richard Durbin (Cambridge, UK), Janet Fridlyand (San Francisco, USA), Philippe Hupé (Paris, France), Olli Kallioniemi (Turku, Finland), Björn Menten (Ghent, Belgium), Yves Moreau (Leuven, Belgium), H.Hilger Ropers (Munich, Germany), Steven Scherer (Toronto, Canada), Simon Tavaré (Cambridge, UK), Joris Veltman (Nijmegen, The Netherlands), Joris Vermeesch (Leuven, Belgium), Martin Vingron (Munich, Germany), Bauke Ylstra (Amsterdam, The Netherlands).

**Date limite d'inscription :** 6 février 2009

## 194 Ingénierie tissulaire : étude des interfaces cellule/tissu/matériau

**Organisateurs :** Joëlle Amédée (Inserm U577, Bordeaux), Jérôme Guicheux (Inserm U791, Nantes), Didier Letourneur (Inserm U698, Paris)

**Phase I • Le point sur...**  
27-29 mai 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Karine Anselme (Mulhouse, France), Mario Barbosa (Porto, Portugal), Odile Damour (Lyon, France), Nicolas L'Heureux (Novato, USA), Laurent Laganier (Mions, France), Patrice Laquerrière (Reims, France), Philippe Lavalle (Strasbourg, France), Didier Mainard (Nancy, France), Ivan Martins (Basel, Switzerland), Josep A. Planell (Barcelona, Spain), Luc Sensebe (Tours, France), Clemens van Blitterswijk (Enschede, The Netherlands), Pierre Weiss (Nantes, France).

**Phase II • Maîtrise technique •**  
2-4 septembre 2009 • Nantes  
**Date limite d'inscription :** 20 mars 2009

## 195 Nouvelles techniques d'imagerie pour la biologie : super-résolution et super-localisation

**Organisateurs :** Benoît Dubertret (ESPCI, Paris), Olivier Haeberle (Université de Haute Alsace, Mulhouse), Vincent Lorient (ESPCI, Paris)  
**Phase I • Le point sur...**  
3-5 juin 2009 • Saint-Raphaël

Conférenciers presentis : Joerg Bewersdorf (The Jackson Laboratory, USA), Laurent Cognet (Bordeaux, France), Rainer Heintzmann (King's College, UK), Lars Kastrop (Goettingen, Germany), Jérôme Mertz (Boston University, USA), Mark Neil (Imperial College, UK), Raimund Ober (University of Texas, USA), Gleb Shtengel (Howard Hughes Medical Institute, USA), Jean-Baptiste Sibarita (Paris, France), Jean-Luc Vonesch (Strasbourg, France), Tony Wilson (Oxford, UK).

**Phase II • Maîtrise technique •**  
juillet 2009 • Paris/Bordeaux  
**Date limite d'inscription :** 20 mars 2009

## 196 Ubiquitine et protéines apparentées, Protéasomes : fonctions et dysfonctions

**Organisateurs :** Olivier Coux (CRBM, Montpellier), Catherine Dargemont (Institut Jacques Monod, Paris)  
**Phase I • Le point sur...**  
10-12 juin 2009 • Saint-Raphaël

# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Conférenciers presentis : Olivier Coux (Montpellier, France), Catherine Dargemont (Institut Jacques Monod, Paris), Mickaël Glickman (Haifa, Israel), Fred Golberg (Boston, USA), Ron Hay (Dundee, UK), Jon Huibregtse (Austin, USA), Alain Israel (Paris, France), Stefan Jentsch (Munich, Germany), Frauke Melchior (Göttingen, Germany), Martin Scheffner (Constance, Germany), Thomas Sommer (Berlin, Germany), Keiji Tanaka (Tokyo, Japan), William Tansey (Cold Spring Harbor, USA), Rosine Tsapis (Paris, France).

**Date limite d'inscription :** 27 mars 2009

## 197 Exploration métabolique et structurale des mitochondries en pathologie et perspectives thérapeutiques

**Organisateurs :** Jean-Pierre Mazat (Inserm U688, Bordeaux), Vincent Proccacio (University of California, USA), Pascal Reynier (Inserm U694, Angers)  
**Phase I • Le point sur...**

16-18 septembre 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Roderick Capaldi (Eugene, USA), Arnaud Chevrollier (Angers, France), Jean-Paul di Rago (Bordeaux, France), Chittibabu Guda (Rensselaer, USA), Marcia Haigis (Boston, USA), Guy Lenaers (Montpellier, France), Anne Lombes (Paris, France), Carmen Mannela (Albany, USA), Jean-Pierre Mazat (Bordeaux, France), Arnold Munnich (Paris, France), Vincent Proccacio (Irvine, USA), Thierry Rabilloud (Grenoble, France), Manuel Rojo (Bordeaux, France), Pierre Rustin (Paris, France), Douglas Wallace (Irvine, USA).

**Phase II • Maîtrise technique •**  
21-23 septembre 2009 • Bordeaux  
**Date limite d'inscription :** 26 juin 2009

## 198 Protocoles récents en épidémiologie

**Organisateurs :** Nadine Andrieu (Inserm U900, Paris), Michel Chavance (Inserm U780, Villejuif), Pascal Wild (INRS, Nancy)  
**Phase I • Le point sur...**

30 sept.- 2 oct. 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Nadine Andrieu (Paris, France), Norman Breslow (Seattle, USA), Michel Chavance (Villejuif, France), Patrick Farrington (Milton Keynes, USA), Bryan Langholz (Los Angeles, USA), Thomas Lumley (Seattle, USA), Helena Marti-Soler (Villejuif, France), Walter Schill (Brême, Germany), Pascal Wild (Nancy, France).

**Date limite d'inscription :** 17 juillet 2009

## 199 La mémoire humaine et sa pathologie : approche multidisciplinaire

**Organisateurs :** Béatrice Desgranges (Inserm U923, Caen), Francis Eustache (Inserm, U932, Caen), Bernard Laurent (Hôpital de Bellevue, Saint-Etienne)  
**Phase I • Le point sur...**

7-9 octobre 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Hélène Amiéva (Bordeaux, France), Sylvie Belleville (Montréal, Canada), Gaël Chételat (Caen, France, Melbourne, Australia), Julien Doyon (Montréal, Canada), Francis Eustache (Caen, France), Bernard Laurent (Saint-Etienne, France), Stéphane Léhéricy (Paris, France), Pascale Piolino (Caen/Paris, France), Michel Poncet (Marseille, France), Bruno Poucet (Marseille, France), Catherine Thomas-Antérion (Saint-Etienne, France), Julie Snowden (Manchester, UK), Martial van der Linden (Geneva, Switzerland).

**Date limite d'inscription :** 7 juillet 2009

## 200 Organisation fonctionnelle des génomes dans le noyau : des techniques moléculaires aux approches in vivo

**Organisateurs :** Frédéric Bantignies (IGH, Montpellier), Angela Taddei (Institut Curie, Paris)  
**Phase I • Le point sur...**

19-21 octobre 2009 • Saint-Raphaël  
Conférenciers presentis : Geneviève Almouzni (Paris, France), Giacomo Cavalli (Montpellier, France), Xavier Darzacq (Paris, France), Job Dekker (Worcester, USA), Wouter de Laat (Rotterdam, The Netherlands), Christophe Escudé (Paris, France), Thierry Forné (Montpellier, France), Susan Gasser (Basel, Switzerland), Edith Heard (Paris, France), Terumi Kohwi-Shigematsu (Berkeley, USA), Ulrich Laemmli (Geneva, Switzerland), Rolf Ohlson (Uppsala, Sweden), Yijun Ruan (Singapore, Singapore), Remi Terranova (Basel, Switzerland), Bas van Steensel (Amsterdam, The Netherlands).

**Date limite d'inscription :** 10 juillet 2009