



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 929 • Un peigne pour les chauves sur le chromosome 11
- 930 • ADN mitochondrial : le boulet de canon de l'éosinophile
- 930 • Stabiliser la phénylalanine hydroxylase : un nouveau traitement de la phénylcétonurie
- 931 • *Toll like receptor*, l'arme des bactéries commensales contre les germes résistants
- 931 • Comment *Shigella flexneri* bouleverse l'immunité innée de l'épithélium intestinal
- 932 • Mucoviscidose, enfin un bon modèle animal
- 932 • La dégénérescence maculaire liée à l'âge chez le macaque peut-elle éclairer la pathologie humaine ?
- 933 • Le mécanisme complexe de transmission du virus de la rougeole
- 933 • Fibrose pulmonaire et télomères courts
- 934 • Une petite piquête reprogrammante ?
- 934 • La prééclampsie accroît le risque d'insuffisance rénale chronique terminale
- 935 • Les secrets des odeurs de feuille verte
- 935 • Les secrets des fleurs de tabac
- 936 • L'évasine des tiques
- 936 • Préserver l'activité autophagique des lysosomes permet de mieux vieillir
- 937 • Et de trois... VEGFR-3 : une nouvelle cible thérapeutique dans l'angiogenèse tumorale ?
- 937 • Sclérose tubéreuse de Bourneville : la piste de la polarité neuronale
- 938 • La mucoviscidose traitée par trans-complémentation avec un gène tronqué

Un peigne pour les chauves sur le chromosome 11

► Il existe maintes formes d'alopecie déjà évoquées dans *Médecine/Sciences* [1, 2]. L'alopecie androgénique touche environ 40 % des hommes. Elle élargit d'abord les tempes puis s'étend progressivement au sommet du crâne et peut devenir totale. De nos jours, elle doit de plus en plus être perçue comme un préjudice esthétique si l'on en juge par la multiplication des onguents et des lotions (non remboursables) qui fleurissent sur le marché, sans compter les onéreux implants capillaires dont le succès va croissant. Le coût de la lutte des chauves pour retrouver leur « capital cheveux » dépasserait 405 millions de dollars par an. Souvent familiale, la calvitie androgénique (qui peut aussi atteindre les femmes) semble relever d'une hérédité polygénique encore incomplètement connue. Elle est liée à certains allèles du gène *AR* (*androgen receptor 3*) et elle est transmise par la mère puisque ce gène est porté par le chromosome X en q11-12. Une étude récente sur des hommes chauves d'un isolat du centre de la Sardaigne (Italie) a attribué un rôle au gène *EDA2R* - localisé en 11q11 - qui code un récepteur de l'ectodysplasine [3] et intervient dans l'épaisseur du cheveu des Asiatiques [4]. Mais ce travail vient d'être infirmé [5]. En revanche, deux



publications récentes aboutissent à la même conclusion : il existe un locus de susceptibilité en 20p11, et il semble jouer un rôle majeur dans les populations européennes

[5, 6]. Il s'agit de deux analyses d'association génome-entier avec des Snip provenant de deux firmes différentes (Illumina et Affymetrix). L'étude allemande, sur 296 sujets avec calvitie à début précoce, et a été complétée par une étude sur 291 Australiens ayant le même type de calvitie. Elle montre une forte association d'un allèle avec la calvitie, mais sans interaction avec le locus *AR* lié à l'X. L'autre étude, qui comporte plus de 1 100 individus regroupant trois cohortes (Suisse, Anglais-Hollandais, et Islandais), aboutit aux mêmes conclusions avec une localisation plus précise en 20p11.22 dans une région où se situent les gènes *PAX1* et *FOXA2*. Il est encore trop tôt cependant pour savoir si le variant observé influence l'expression d'un de ces gènes. Mais dès maintenant, il est possible de prédire qu'un sujet d'origine européenne porteur à la fois de ce variant en 20p11 et de celui porté par le gène *AR* sur l'X a un risque 7 fois plus élevé de devenir chauve

qu'un sujet de la population générale. Étant donné la répartition différente des calvities androgéniques dans les pays asiatiques [7], il est souhaitable de refaire ce même type d'étude dans ces pays afin de vérifier les résultats. Comme il a été démontré que les follicules pileux contiennent des cellules souches [8], les auteurs envisagent déjà la perspective d'une thérapie génique... Est-ce bien nécessaire ? ♦

François Flori
médecine/sciences

fflori@medecinesciences.org

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 481.
2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 481.
3. Fujimoto A, et al. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 835-43.
4. Prodi DA, et al. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 2268-70.
5. Hillmer AM, et al. *Nat Genet* 2008 ; 12 octobre online.
6. Richards JB, et al. *Nat Genet* 2008 ; 12 octobre online.
7. Paik JH, et al. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 95-9.
8. Claudinot S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14677-82.

> **Les polynucléaires éosinophiles sont des** cellules granulocytaires peu fréquentes, impliqués dans la défense contre les parasites. Majoritairement présents dans la moelle osseuse, et les organes lymphoïdes, ils infiltrent aussi le tube digestif [1], mais leur fonction y était encore incomplètement comprise. Une équipe de l'université de Berne (Suisse)

a étudié leur rôle dans le système immunitaire gastro-intestinal [2]. Chez des sujets présentant une maladie de Crohn, les auteurs ont constaté une infiltration du côlon au sein de laquelle ils détectaient de nombreuses extrusions d'ADN, qui semblaient provenir de probables éosinophiles exprimant les protéines granulaires cationiques (ECP) et basiques (MBP) caractéristiques. Ces cellules ne présentaient aucun signe d'apoptose, et étaient absentes chez les témoins. Les mêmes cellules étaient présentes dans un cas de spirochètose gastro-intestinale et dans des infections à schistosomes au voisinage immédiat de bactéries. Pour comprendre

la relation entre éosinophiles et relargage d'ADN extracellulaire, des éosinophiles sanguins ont été activés *in vitro* par l'IL-5 ou l'interféron- γ (IFN- γ), puis stimulés par des lipopolysaccharides (LPS), l'éotaxine, ou la fraction C5a du complément ; on observe alors une libération d'ADN qui n'a pas lieu en l'absence de préactivation, ou si l'on bloque les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Comme *in vivo*, il y a colocalisation extracellulaire de l'ADN



ADN mitochondrial : le boulet de canon de l'éosinophile

1. Straumann A, Simon HU. *Allergy* 2004 ; 59 : 15-25.
2. Yousefi S, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 949-53.
3. Meio RC, et al. *J Leukoc Biol* 2008 ; 83 : 229-36.
4. Gougerot-Pocidal MA, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 464-5.
5. Leavy O. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 658.

et des protéines granulaires ECP/MBP. Mais l'ADN n'est pas un ADN nucléaire, sa libération est immédiate, en moins d'une seconde, le mécanisme est différent de celui qui est impliqué dans le processus de dégranulation [3]. La rapidité de la réaction suggère qu'il s'agit d'ADN mitochondrial et non nucléaire, ce que confirme l'étude de sa séquence. Enfin la présence de bactéries collées à cet ADN évoque l'action bactéricide de l'ADN. Cela a été confirmé dans des souris transgéniques (tg)-*IL-5*, qui développent une éosinophilie massive. Une infection intestinale a été créée par ligation et perforation du cæcum (CLP). On constate chez ces animaux une très rapide réponse inflammatoire à éosinophiles, qui n'est pas observée chez la souris témoin non transgénique soumise à une CLP. Cette dernière meurt d'un syndrome septique alors que la souris tg-*IL-5* survit plus longtemps et que la charge bactérienne y est nettement plus faible. Les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes aussi peuvent relarguer des extrusions d'ADN (nucléaire dans ce cas), mais dans le cadre d'un processus apoptotique qui n'est pas retrouvé ici [4]. Le « tueur » est bien ici l'ADN mitochondrial libéré par les éosinophiles, l'immédiateté de sa libération a justifié qu'on le désigne comme « ADN en catapulte » [5]. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Stabiliser la phénylalanine hydroxylase : un nouveau traitement de la phénylcétonurie

> **La phénylcétonurie est une maladie héréditaire de transmission autosomique et récessive** due à l'inactivation de la phénylalanine hydroxylase (PH) par mutation de son gène. Cette enzyme hydroxyle la phénylalanine en tyrosine. Son inactivation a pour conséquence l'accumulation de phénylalanine toxique pour le cerveau dans le plasma des nouveau-nés atteints. La phénylcétonurie est dépistée systématiquement à la naissance par dosage de la phénylalanine dans le plasma. Un régime sans phénylalanine - coûteux et contraignant - utilisant des préparations artificielles, et prolongé jusqu'à l'adolescence, permet à l'enfant un développement psychomoteur normal. Ce même régime est prescrit aux femmes enceintes porteuses de la mutation. Plus de 500 mutations ont été identifiées chez l'homme, la plupart entraînant un repli défectueux de la protéine qui accélère son catabolisme *in vivo*. Pey et al. [1] ont exploré si la correction de la structure tertiaire de la protéine pouvait être une alternative thérapeutique. Ils ont recherché des molécules chaperonnes capables de stabiliser la PH recombinante en lui assurant une conformation tétramérique normale préservant son activité. Ils ont pour cela criblé plus de 1 000 molécules provenant d'une banque commerciale de composés chimiques potentiellement stabilisateurs. Le pouvoir stabilisateur fut apprécié par l'évalua-

tion de la courbe de dénaturation (perte de la structure repliée) de la protéine, après marquage avec un composé fluorescent. Quatre composés furent identifiés qui augmentent la stabilité de la PH tout en maintenant son activité enzymatique. L'étude fut poursuivie en étudiant l'effet des molécules sélectionnées sur la conformation à la fois de la molécule naturelle et de quelques uns de ses mutants. Deux composés furent retenus *in fine* : le 3-amino-2-benzyl-7-nitro-4-(2-quinolyl)-1,2-dihydroisoquinoline-1-one et le 5,6-diméthyl-3-(4-méthyl-2-pyridinyl)-2-thioxo-2,3-dihydrothiényl [2,3-d]pyrimidine-4(1H)-one. Ces deux composés ont augmenté de façon



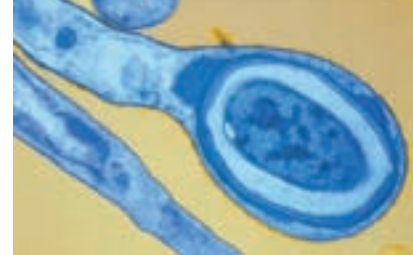
1. Pey AL, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2858-67.

significative l'activité et les concentrations de PH stable dans des cellules embryonnaires rénales humaines transfectées soit avec le gène de la PH naturelle soit avec ceux de ses mutants. De plus, l'administration *per os* à des souris de ces composés pendant 12 jours a augmenté l'activité de la PH hépatique. On doit noter que l'affinité de ces deux composés pour la PH peut être plus basse avec certaines des enzymes mutées qu'avec l'enzyme normale, ce qui devrait conduire à étudier d'autres composés pour cou-

vrir l'ensemble des mutations et à tester leur pouvoir stabilisateur sur la mutation à traiter. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



1. Rice LB. *Am J Infect Control* 2006 ; 34 : S11-9.
2. Brandl K, et al. *Nature* 2008 ; 455 : 804-7.
3. Brandl K, et al. *J Exp Med* 2007 ; 704 : 1891-900.

Toll like receptor, l'arme des bactéries commensales contre les germes résistants

coques résistants à la méthicilline (MRSA), entérocoques à la vancomycine (VRE), est une préoccupation majeure chez les sujets hospitalisés [1]. La prolifération des VRE et leur dissémination ultérieure dans la circulation se font à partir de l'intestin dont la flore commensale a été éliminée par un usage extensif d'antibiotiques. Mais quel lien entre ces deux événements ? occupation des niches libérées par les bactéries commensales, disponibilité accrue de nutriments, ou effet bactéricide direct des bactéries commensales, comme cela a été récemment suggéré ? L'étude de ce mécanisme fait l'objet d'un travail pluricentrique coordonné au *Sloane Kettering Institute* (NY, États-Unis) [2]. En utilisant un modèle murin de prolifération bactérienne (ligation d'une boucle de l'iléon), les auteurs ont révélé le rôle crucial de la voie TLR (*Toll-like receptor*)-MyD88^{-/-} (protéine adaptatrice de la voie de signalisation de presque tous les TLR) de l'immunité innée intestinale dans la restriction de la prolifération des VRE. L'élimination des VRE était en effet plus efficace chez l'animal sauvage que chez un mutant MyD88^{-/-}. L'effecteur est une lectine bactéricide, RegIII γ , sécrétée par les cellules intestinales en réponse au signal TLR-MyD88 [3], et de fait, l'injection d'un anticorps anti-RegIII γ bloque l'élimination des VRE. Or, l'administration d'AB entraîne la chute rapide du taux d'ARNm et de protéine RegIII γ dans l'iléon de souris. Cette diminution est due à la disparition de bactéries commensales Gram-, qui expriment le ligand de TLR4 à leur surface, et déclenchent

la synthèse de RegIII γ dans les cellules épithéliales intestinales auxquelles elles se lient. L'administration de RegIII γ exogène en présence d'AB restaure l'effet bactéricide vis-à-vis des VRE. Le lipopolysaccharide (LPS, le principal composant de la membrane externe des germes Gram-) a le même effet, alors que l'acide lipoteichoïque (LTA, un glycolipide de la membrane des germes Gram) n'agit pas. L'administration de LPS 4 jours après le début du traitement AB est encore efficace. L'action du LPS est dépendante d'une voie TLR-MyD88 intacte, et s'explique par l'induction de RegIII γ . RegIII γ n'est sûrement pas le seul effecteur de l'immunité innée en jeu, et d'autres restent à identifier. Peut-on, en pratique médicale, envisager l'administration de ligands des TLR lors d'un traitement antibiotique polyvalent ? Si les risques d'une réaction cytokinique pro-inflammatoire aiguë excluent leur administration par voie générale, en revanche, une administration digestive pourrait être bénéfique en augmentant la défense immunitaire innée à la surface de la muqueuse intestinale. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

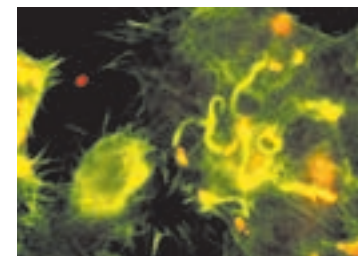
labie@cochin.inserm.fr

Comment *Shigella flexneri* bouleverse l'immunité innée de l'épithélium intestinal

duction de facteurs antimicrobiens cationiques, en particulier les β -défensines (hBD-1-4, hBD-3 étant particulièrement actives) et les cathélicidines, LL37. Ces molécules perméabilisent la membrane des pathogènes et inhibent la synthèse d'ARN. Elles ont aussi une activité chimiotactique et facilitent le recrutement de cellules immunes, monocytes et cellules dendritiques (DC), et la production de cytokines. *Shigella flexneri*, responsable de dysenteries bacillaires, est un germe Gram négatif très contagieux, qui ne peut attaquer l'épithélium intestinal par la surface apicale, mais doit gagner les cryptes en traversant les cellules M. Les effecteurs bactériens injectés dans la cellule via le TTSS (*type III secretion system*), et contrôlés par un activateur transcriptionnel MxiE, orchestrent le processus de pénétration qui détruit la cohésion de la barrière intestinale [1]. Confrontés au système de défense immun de surface, ils exercent une fonction de régulation négative sur hBD et LL37. Un travail de l'Institut Pasteur, Paris, et de l'Université Washington (St Louis, MO, États-Unis), a étudié les mécanismes en cause *in vitro* et *in vivo* [2]. Sur des cultures de cellules intestinales polarisées, et infectées par *S. flexneri*, les auteurs observent une stratégie de survie par inhibition de transcription des peptides cationiques antimicrobiens, en particulier hBD-3. Le rôle régulateur de MxiE sur les effecteurs de virulence est prouvé par l'utilisa-

> La fonction de barrière de l'épithélium intestinal est liée à la pro-

duction de fragments intestinaux humains infectés à des souris. On observe alors la modulation d'expression de 46 gènes humains ; cette régulation transcriptionnelle et traductionnelle, contrôlée par MxiE, bloque l'expression des défensines hBD-1 et -3 et de la chimiokine CCL20. Elle coïncide avec la progression de *S. flexneri* vers les cryptes, en même temps qu'est compromis le recrutement des DC vers la *lamina propria* des tissus infectés, interférant avec le système immun inné et adaptatif. Une évasion immunitaire comparable a été signalée, concernant *Salmonella enteritidis* [3] ou *Neisseria gonorrhoeae* [4], il s'agit donc d'un mécanisme général. Cette stratégie de défense correspondrait à une co-évolution des pathogènes et de l'hôte pour surmonter la défense immunitaire [5]. L'injection de TTSS dans les cellules cible des étapes spécifiques des voies NF- κ B et MAPK et déprime l'expression de gènes dont les promoteurs contiennent des motifs NF- κ B et AP-1, en particulier les HBD. L'affaiblissement de l'immunité innée permet alors la survie bactérienne et la colonisation de l'intestin. Un abord thérapeutique ou vaccinal devra, en même temps qu'un contrôle de l'inflammation, viser à déconnecter ce mécanisme d'immunosuppression. ♦



1. Le Gall T, et al. *Microbiology* 2005 ; 151 : 951-62.
2. Sperandio B, et al. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1121-32.
3. Salzman MH, et al. *Infect Immun* 2003 ; 73 : 1109-15.
4. Bergman P, et al. *Cell Microbiol* 2005 ; 7 : 1009-17.
5. Peschel A, Sahl HG. *Nat Rev Microbiol* 2006 ; 4 : 529-36.

tion de mutants, MxiE contrôle donc les signaux de l'immunité innée. Les expériences *in vivo* sont faites après xénotrans-

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas** est connue depuis le Moyen Âge en raison du goût salé de la peau de l'enfant. C'est la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations

d'origine européenne et elle touche environ un nouveau-né sur 2 500 naissances en Europe et en Amérique du Nord. Le gène en cause a été identifié en 1989, il code une protéine multifonctionnelle appelée CFTR. Depuis, bien que de nombreux travaux aient permis de progresser dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de cette affection chronique sévère (l'espérance vie se situe actuellement aux alentours de 24 ans), de nombreuses questions restent sans réponse en raison de l'absence d'un modèle animal reproduisant la pathologie humaine. En effet, le souriceau *CFRT^{-/-}* ne présente aucun des troubles pancréatiques, hépatiques, intestinaux et pulmonaires observés chez le nouveau-né humain. Mais une équipe de l'Iowa (États-Unis) vient de produire un modèle porcin qui semble très prometteur : les porcelets nouveau-nés déficients en CFTR présentent une symptomatologie très proche de celle des nouveau-nés humains [1]. Pour obtenir ces animaux homozygotes *CFRT^{-/-}*, le gène *CFTR* a été invalidé dans des cultures de fibroblastes par recombinaison homologue. Puis un transfert nucléaire a été effectué dans des ovocytes de truies. Les animaux hétérozygotes ont ensuite été croisés entre eux, ce qui a permis d'obtenir 20 porcelets *CFTR^{-/-}*, 26 *+/-* et 18 *+/+* à la première génération. La mesure de la différence de potentiel (DDP) de l'épithélium nasal révèle une hyperpolarisation. Un iléus

1. Rogers C, et al. *Science* 2008 ; 321 : 1837-41.

Mucoviscidose, enfin un bon modèle animal

méconial est présent à la naissance, l'obstruction étant située à la jonction iléo-cæcale. L'intestin est atrésique dans sa partie distale et, pour certains porcelets, des perforations sont survenues soit *in utero*, soit dans les premiers jours. L'examen anatomopathologique du pancréas révèle les changements caractéristiques de l'insuffisance pancréatique exocrine et celui du foie un début de processus cirrhotique (hyperplasie ductulaire, fibrose). Comme chez le nouveau-né humain, l'examen des poumons ne révèle aucun signe d'infection et il n'existe aucune obstruction des canaux déférents, responsable chez l'homme d'un pourcentage élevé de stérilité. Il sera donc intéressant d'étudier l'évolution de la maladie chez les porcs, de rechercher les complications survenant ultérieurement et d'essayer sur eux des stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de la mucoviscidose humaine. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

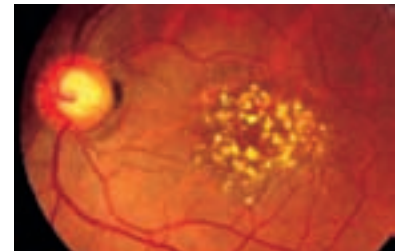
La dégénérescence maculaire liée à l'âge chez le macaque peut-elle éclairer la pathologie humaine ?

1. Klein ML, Francis P. *Ophthalmol Clin North Am* 2003 ; 16 : 567-74.
2. Dewan A, et al. *Science* 2006 ; 114 : 989-92.
3. Yang Z, et al. *Science* 2006 ; 114 : 992-3.
4. Umeda S, et al. *FASEB J* 2005 ; 19 : 1683-5.
5. Francis PJ, et al. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 2673-80.

> **La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)** est la cause la plus fréquente de perte progressive de la vision

(~25 % des cas après 75 ans). Elle se caractérise par l'apparition de dépôts blanchâtres (*drusen*) lipido-protéiques, une néo-vascularisation et la dégénérescence de l'épithélium rétinien. C'est une maladie complexe [1] dans laquelle des sites polymorphes (SNP) associés au développement de la maladie ont été mis en évidence : l'un au niveau du *facteur H du complément* en 1q, et deux autres dans un locus en 10q comprenant une séquence de fonction inconnue, *LOC387715/ARMS2* et le promoteur du gène adjacent *HTRA1*, qui code une sérine protéase [2, 3], ces deux derniers en déséquilibre de liaison complet. Rien ne permettait de trancher entre un rôle causal de ces SNP ou de simples marqueurs. On cherchait donc un modèle animal plus facile à explorer. L'œil du macaque rhésus ressemble énormément à l'œil humain, sa rétine comporte une *macula*, avec une dépression, correspondant à l'acuité maximale, riche en cônes photorécepteurs, ce qui ne s'observe en dehors de l'homme que chez certains singes, ceux de l'ancien monde et les anthropoïdes. On a aussi constaté chez les macaques l'évolution vers la DMLA [4]. Récemment une équipe de Portland (OR, États-Unis), constatant chez le macaque une zone orthologue du 10q de l'homme, a cherché chez cet animal la base génétique de la susceptibilité à la DMLA [5]. Comme chez l'homme, *LOC387715/ARMS2* et le promoteur

HTRA1 sont contigus ; des SNP existent, différents de ceux de l'homme, 2 dans la 1^{re} séquence et 6 dans le promoteur *HTRA1*. L'homozygote CC (allèle sauvage T) dans la 1^{re} séquence, ainsi que l'homozygote AA (allèle sauvage C) dans *HTRA1*, étaient associés au développement de taches maculaires. L'alignement des séquences nucléotidiques de l'homme et du macaque a montré une identité de 90 % de l'exon 1 de *LOC387715/ARMS2*, alors qu'il y a un décalage d'épissage et de terminaison au niveau de l'exon 2. L'identité est aussi retrouvée au niveau de *HTRA1*. L'étude fonctionnelle a montré de façon répétitive un niveau d'expression double de *HTRA1* en cas d'homozygotisme AA. Cette même expression accrue avait été observée dans la mutation du promoteur *HTRA1* chez l'homme [2]. Il se pourrait aussi que les mutations de *LOC387715/ARMS2* aient une fonction *enhancer* à distance et influencent la transcription de *HTRA1*. L'ensemble des données retrouvées dans un modèle animal plaide en faveur d'un rôle de ces gènes sur la fonction de la *macula* ; permettront-elles une meilleure compréhension et un ciblage thérapeutique de la maladie humaine ? ♦



Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Le mécanisme complexe de transmission du virus de la rougeole

► La rougeole est une maladie très contagieuse, responsable de morbidité et de mortalité infantiles. Une dépression immunitaire et des surinfections secondaires expliquent sa gravité. On sait que le *measles virus* (MV), un membre de la famille *Morbillivirus* des Paramyxovirus, est transmis sous forme d'aérosols au tractus respiratoire du nouvel hôte. Le dogme veut que l'étape initiale soit l'infection des cellules épithéliales respiratoires lumenales, avec diffusion secondaire aux tissus lymphoïdes. Un premier *hic* est que si la réplication virale des morbillivirus est active dans le tissu lymphatique (surtout amygdales et bouche), elle n'a jamais été identifiée dans les cellules épithéliales. À la suite de l'identification de SLAM (*signaling lymphocytic activation molecule*, CD150) comme un récepteur de MV à la surface des cellules immunes lymphatiques [1], un modèle « inverse » a été proposé : le virus infecterait d'abord les cellules lymphatiques, *via* SLAM, et seulement après, pénétrerait dans les cellules épithéliales respiratoires *via* un récepteur putatif du pôle basal (EpR), avant d'être éliminé de l'hôte *via* le pôle apical. Rappelons aussi l'existence d'un corécepteur humain, le CD46, spécifique des souches utilisées en vaccination. Restait à apporter la preuve expérimentale du récepteur épithélial basal EpR pour totalement valider ce modèle. C'est chose faite avec le travail du groupe de R. Cattaneo (*Mayo Clinic*, Rochester, MN, États-Unis) [2, 3], qui a précédemment identifié SLAM comme récepteur MV. Après avoir identifié les acides aminés de l'hémagglutinine virale (HA) responsables de la fixation à SLAM et à EpR, les auteurs introduisent des mutations dans le génome viral inhibant la fixation du virus à l'un ou l'autre des récepteurs, et analysent la virulence de ces mutants chez le singe. *In vivo* chez des macaques infectés par voie nasale, les virus ne reconnaissant pas EpR sont virulents et induisent un syndrome de rou-

1. Tatsuo H, et al. *Nature* 2000 ; 406 : 893-7.
2. Leonard VHJ, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2448-58.
3. Takeda M. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2386-9.

geole avec éruption et anorexie ainsi qu'une virémie élevée, et une réponse immunitaire humorale adaptée ; mais, contrastant avec la virémie élevée, aucun virus ne put être détecté par aspiration trachéale, indiquant son relargage inefficace. Un modèle *in vitro* d'épithélium respiratoire stratifié humain polarisé confirme ce trafic unidirectionnel : les virus contenant les aa fixant l'EpR putatif infectent les cellules sur leur face basolatérale, et ce indépendamment de la présence de SLAM ; le lavage régulier des cellules révèle que ces virus sont relargués préférentiellement au pôle apical (10⁴ PFU/ml au pôle apical *versus* 50 PFU/ml au pôle basal). Si EpR existe, reste à le démasquer, ce qui ne saurait être long : on sait déjà qu'il n'existe que dans les cellules ciliées à jonctions serrées, probablement déstabilisées par leur interaction avec HA, permettant le passage de particules virales et de cellules immunes infectées dans les aérosols lors d'épisodes de toux. L'ensemble des données obtenues *in vitro* et *in vivo* suggère un virus porteur de résidus se fixant successivement à 2 récepteurs différents, le récepteur SLAM des cellules lymphatiques, le récepteur EpR des cellules épithéliales, ce dernier étant indispensable au relargage du virus à l'extérieur. Potentiellement rassurant pour la diffusion de ces virus dont certains pourraient être des vecteurs d'immunothérapie anticancéreuse. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Fibrose pulmonaire et télomères courts

1. Armanios M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 15960-4.
2. Armanios MY, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1317-26.
3. Hoareau-Aveilla C, et al. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 390-8.
4. Hao LY, et al. *Cell* 2005 ; 123 : 1121-31.
5. Alder JK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 13051-6

► L'évolution des pneumonies interstitielles idiopathiques (IIP), dont la forme la plus fréquente est la fibrose pul-

monaire, se fait vers une insuffisance respiratoire, mais leur étiologie reste inconnue. Des cas familiaux (IPF) de transmission dominante avec anticipation font supposer une composante génétique, mais d'autres cas sont sporadiques sans que la symptomatologie en soit différente [1]. Des mutations des composants *hTERT* (domaine catalytique) et *hTR* (composant ARN) de la télomérase ont été identifiées dans 8-15% des cas familiaux, entraînant un raccourcissement accéléré des télomères [2]. De telles mutations sont également rencontrées dans la dyskératose congénitale (DC), dont l'évolution peut comporter pneumonie interstitielle et déficit respiratoire [3] (→). Les mutations des composants du complexe télomérique entraîneraient donc des manifestations hétérogènes, et le raccourcissement télomérique serait responsable d'une prédisposition aux fibroses parenchymateuses, témoignant de l'anomalie de régénération, à l'instar des aplasies dans les DC. C'est la longueur des télomères, et non le type de mutation, qui explique la perte de la capacité de régénération des tissus [4], et est un marqueur prédictif de l'âge de début de la maladie et de sa sévérité. Cette même équipe de la *John Hopkins University* à Baltimore (MD, États-Unis) a

(→) Voir l'article de
C. Hoareau-Aveilla et al.,
m/s avril 2008, page 390

récentement étudié les cas sporadiques d'IIP [5]. Les auteurs ont observé des télomères courts dans les leucocytes périphériques ainsi qu'au niveau de l'épithélium alvéolaire. Mais, contrastant avec l'association quasi constante des télomères courts avec une mutation de la télomérase dans les cas familiaux, les mutations sont exceptionnelles (1%) dans les cas sporadiques. Chez les mêmes sujets, enfin, il existe souvent une cirrhose hépatique à l'état cryptique. Les auteurs ont aussi recherché sans succès des mutations de *NOPI10* et *TIN2*, décrites dans des cas de DC. Ils en concluent que peut-être les cas sporadiques d'IIP identifient une frange d'individus de la population normale ayant des télomères courts sans anomalie génétique décelable, ou ayant une prédisposition au développement précoce d'un processus de vieillissement qui survient inévitablement physiologiquement. C'est en tout cas un facteur de risque important, car une perte irréversible de la capacité des tissus à se renouveler pourrait précipiter la fibrose en cas de lésion ou agression toxique surajoutée. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Une petite piqûre reprogrammante ?

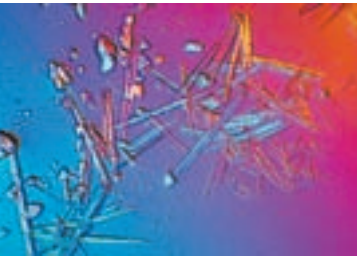
> **Rêvons : si l'on pouvait lorsque se produit une lésion dans un organe, forcer *in situ* les cellules voisines à changer - temporairement - de programme de différenciation pour réparer le tissu, la médecine régénérative aurait fait un grand pas. En quelque sorte une reprogrammation « *a minima* », ne conduisant pas à un état pluripotent, comme dans les iPS (*induced pluripotent stem cells*) [1], mais à l'obtention de progéniteurs spécialisés du tissu d'intérêt ? C'est ce que réalise l'équipe de D. Melton en reprogrammant, qui plus est directement *in vivo*, des cellules exocrines du pancréas en cellules β sécrétrices d'insuline [2]. La stratégie repose toujours sur l'expression forcée de facteurs de transcription (FT) essentiels à la spécification d'une voie de différenciation, ici celle du pancréas endocrine, dans des cellules qui normalement ne les expriment pas, ici les cellules exocrines. Ainsi, trois FT, *ngn3*, *Pdx1* et *Mafa*, dont les ADNc sont transduits directement *in vivo* via l'injection d'adénovirus (CMV-FT IRES GFP) dans le pancréas de souris *Rag^{-/-}*, induisent dès le 3^e jour, une synthèse d'insuline dans des cellules isolées, hors des îlots β de Langerhans. Plusieurs arguments indirects mais convaincants montrent que ces cellules sont des cellules exocrines qui ont été « reprogrammées ». Une analyse détaillée de leur phénotype en microscopie électronique et de leur profil transcriptionnel démontre que la conversion est complète : le phénotype est celui de cellules β typiques, et les gènes exocrines (*amylase*, *Ptf1a*, *CK19*) sont éteints. Néanmoins, ces néo-cellules β restent isolées et ne s'organisent pas en îlots, ce qui compromet leur efficacité, même si, à l'instar de « vraies » cellules β , elles induisent, via leur sécrétion de VEGF, une néoangiogenèse à leur contact, facilitant la diffusion**

systémique de l'insuline synthétisée. De fait, il y a une indiscutable amélioration des paramètres biologiques des souris receveuses rendues diabétiques par l'injection de streptozotocine. Aucune dissémination virale aux tissus voisins n'a été détectée, et les transgènes se sont éteints, la pérennité du phénotype étant assurée par l'induction des gènes *Pdx1* et *Mafa* endogènes, ce relais par les gènes endogènes étant aussi caractéristique de la reprogrammation des iPS [1]. Dans cet exemple, la conversion cellule exocrine-endocrine est directe, rapide (3 jours, donc très inférieure aux 10 jours requis pour les iPS), importante (20 % des cellules transduites), ne requiert curieusement pas de prolifération, ni de retour à une étape de cellule souche pluripotente. On pourrait presque parler de « transdifférenciation » ciblée entre deux types cellulaires assez proches puisqu'ils partagent un ancêtre commun lors de leur développement embryonnaire. L'idée n'est pas novatrice car T. Graf avait déjà reprogrammé des lymphocytes B en macrophages via l'expression forcée de CEBP α [3], et d'autres équipes des fibroblastes en myoblastes via MyoD [4]. Mais tout l'intérêt du travail de Zhou *et al.* - qui n'a cependant pas été prolongé au-delà de 2 mois - est que tout se fait *in situ*, dans l'environnement tissulaire physiologique, une situation certainement beaucoup plus favorable et efficace sur un plan thérapeutique que la greffe de cellules exogènes. ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

1. Coulombel L. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 667-70.
2. Zhou Q, *et al. Nature* 2008 ; 27 août online.
3. Xie H, *et al. Cell* 2004 ; 117 : 663-76.
4. Choi J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 7988-92.



> **La prééclampsie est une maladie survenant après 20 semaines de grossesse caractérisée par une hypertension artérielle et une protéinurie. Elle peut conduire à un accouchement prématuré d'enfant à bas poids de naissance ou à une mort *in utero* avant ou pendant le travail. La prééclampsie est connue comme facteur de risque, à terme, de maladies cardiovasculaires et rénales sans que l'on**

La prééclampsie accroît le risque d'insuffisance rénale chronique terminale

au cours de la 1^{re} grossesse était affectée d'un facteur de risque relatif de x 3,2, la prééclampsie au cours de la 2^e grossesse de x 6, 7 et au cours des 2 de x 6, 4. Chez les femmes ayant eu 3 ou plusieurs grossesses, la prééclampsie au cours d'une grossesse était associée à un facteur de risque de x 6,3 et au cours de 2 ou 3 grossesses de x 15, 5. La naissance à terme d'un enfant hypotrophique ou l'accouchement prématuré accroissait le risque relatif. Il est intéressant de noter que sur les 477 cas d'IRCT, 100 concernaient des femmes avec une maladie rénale héréditaire, la polykystose rénale la plupart du temps, et 68 des diabétiques. Les facteurs de risque restaient semblables qu'il existe ou non une maladie rénale préexistante. Cette étude laisse persister une inconnue majeure : existe-t-il, chez les malades avec prééclampsie étiquetées comme sans maladie rénale préexistante, une maladie rénale infraclinique exacerbée par la grossesse ou bien la prééclampsie crée-t-elle la maladie rénale ? En outre, une telle étude fondée uniquement sur la consultation de registres laisse de côté des facteurs de risque non mentionnés comme le tabagisme ou l'obésité. ♦

Raymond Ardailou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

sache si cette association est la conséquence de la prééclampsie ou s'il existe des facteurs communs à l'origine de la prééclampsie et des maladies ultérieures. Vikse *et al.* [1] ont recherché une association entre prééclampsie et insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), c'est-à-dire nécessitant un traitement par dialyse ou transplantation. Pour cela, ils ont comparé les données de deux registres tenus en Norvège, celui des naissances, qui donne des informations sur la santé de la mère et de l'enfant et celui des insuffisances rénales chroniques terminales, qui inclut tous les malades soignés pour cette maladie. La cohorte retenue est celle des femmes primipares ayant accouché entre 1967 et 1991. Il a été tenu compte des grossesses ultérieures (2^e et 3^e) jusqu'en 2004. L'âge moyen des femmes au 1^{er} accouchement était de 23,5 \pm 4,3 ans. Les femmes furent suivies jusqu'à la fin de l'année 2005 ou jusqu'à leur décès. Une IRCT fut constatée chez 477 des 570 433 femmes étudiées pendant une période de 17 \pm 9 années après la 1^{re} grossesse, soit 3,7 pour 100 000 femmes chaque année. Chez les femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses, la prééclampsie au cours de la 1^{re} grossesse était associée à un facteur de risque relatif de x 4,7. Chez les femmes ayant eu 2 ou plusieurs grossesses, la prééclampsie

1. Vikse BE, *et al. N Engl J Med* 2008 ; 359 : 800-9.



Arabidopsis thaliana

Les secrets des odeurs de feuille verte

► Pour protéger les plantes cultivées des nombreuses attaques auxquelles elles sont soumises, les agriculteurs ont recours à des pesticides. Mais de tout temps, les plantes sauvages ont réussi à établir des défenses naturelles dont il importe à présent de connaître les mécanismes pour les favoriser. Les études déjà réalisées permettent de comprendre la cascade d'évènements cellulaires aboutissant à la résistance, connue sous le nom de réaction d'hypersensibilité. L'induction de cette résistance s'accompagne de signaux de défense qui peuvent être volatiles comme les GVL (*green leaf volatiles*) et l'acide jasmonique [1]. Il s'agit souvent d'oxylipines, vaste famille de substances synthétisées en réponse à des stress divers [2]. L'allène oxyde synthétase (AOS ou CYP74A) et l'hydroperoxyde lyase (HPL ou CYP74B) sont deux enzymes qui interviennent dans la production de ces molécules volatiles et font partie de la famille des cytochromes P450 : AOS pour la synthèse des jasmonates (odeur de jasmin) et HPL pour la synthèse des GVL. Les GVL, outre l'arôme caractéristique qu'elles donnent aux plantes (odeur d'herbe coupée) ont la capacité de les protéger des insectes herbivores en attirant leur prédateurs, souvent de façon très spécifique. Ces deux enzymes (AOS et HPL) viennent d'être étudiées chez *Arabidopsis thaliana* (l'arabette des dames), une des plantes préférées des biologistes moléculaires [3, 4]. Après avoir établi la structure cristalline de l'AOS d'*A. thaliana*, les sites d'interactions

1. Kessler A, Baldwin IT. *Science* 2001 ; 292 : 2141-4.
2. La Camera S, et al. *Immunol Rev* 2004 ; 198 : 267-84.
3. Bevan M, Walsh S. *Genome Res* 2005 ; 15 : 1632-42.
4. Lee DS, et al. *Nature* 2008 ; 20 août online.

ont été étudiés. La substitution d'un acide aminé (F137L) sur les 500 que compte la protéine est à la fois nécessaire

► Dans des régions irriguées du Désert des Mojaves au sud de la Californie (États-Unis) pousse une plante à fleurs blanches, *Nicotiana attenuata*, (proche de *Nicotiana tabacum*, le tabac commun). Elle attire et repousse tout à la fois les colibris (*Archilochus alexandri*) et les papillons de nuit (*Hyles lineata* ou sphinx livournien) qui lui rendent visite. Elle les attire grâce à une quinzaine de molécules odorantes, dont l'acétate de benzyle, qui, libéré la nuit, est le plus attractif. Elle les repousse par son nectar qui contient de la nicotine que les pollinisateurs n'apprécient guère, ce qui les conduit à écourter leurs visites. Une étude récente à l'aide de plants transgéniques a pu fournir tous les éléments pour comprendre le comportement ambivalent de cette variété de solanacée [1]. À l'aide d'ARNi, des variétés ont été produites où la biosynthèse de l'acétate de benzyle, de la nicotine, ou des deux, est bloquée. Toutes les précautions ont été prises pour que ces plants transgéniques ne contaminent pas les plants sauvages. Une surveillance par vidéo des visites des pollinisateurs a été effectuée pour tous les plants. Les résultats montrent que les pollinisateurs (surtout les papillons) délaissent les plants dont les fleurs ne sont pas odorantes. Dans les plants où le nectar contient de la nicotine, les colibris et les papillons ne s'attardent pas, mais ils reviennent plus souvent en consommer un peu, sans doute en raison de leurs besoins caloriques. En revanche, ils s'abandonnent

longtemps sur les fleurs dont le nectar ne contient pas de nicotine, ce qui a pour effet de dimi-

1. Kessler D, et al. *Science* 2008 ; 321 : 1200-2.
2. Kessler D, Baldwin IT. *Plant* 2007 ; 49 : 840-54.
3. Euler M, Baldwin IT. *Oecologia* 1996 ; 107 : 102-12.

Les secrets des fleurs de tabac

longtemps sur les fleurs dont le nectar ne contient pas de nicotine, ce qui a pour effet de dimi-

et suffisante pour transformer l'AOS-At en HPL. Un résultat analogue peut être obtenu chez le riz cultivé (*Oriza sativa*). Il s'agit donc d'un phénomène ancien (les deux plantes ont divergé il y a 140 millions d'années). Il serait donc possible d'améliorer les capacités de défense selon les besoins en induisant la production de GVL qui les protégeraient des insectes herbivores. En recherchant dans les données informatiques et biochimiques, les chercheurs ont retrouvé des enzymes analogues chez des animaux (HPL dans une rhizobactérie stimulant la croissance des plantes, AOS dans des coraux et chez l'amphioxus). Des gènes de biosynthèse des oxylipines étaient donc présents dans le dernier ancêtre commun des plantes et des animaux et auraient été perdus dans tous les lignages des métazoaires (à l'exception des cnidaires, des placozoaires et des céphalochordés où ils sont présents). De telles recherches apportent l'espoir de pouvoir accroître la résistance des plantes cultivées et ainsi de diminuer les quantités de pesticides utilisés dans les cultures. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

✉ sgilgenkrantz@medecinesciences.org

nuer l'allopollinisation, donc d'appauvrir le génome. L'étude des graines montre que ce sont les plants sauvages qui donnent les meilleurs résultats : la fréquence des visites des pollinisateurs accroît l'allopollinisation. Celle-ci améliore la taille et la qualité des graines ainsi que leur résistance.

Cet atout n'est pas mince dans une région désertique où la germination est très aléatoire. C'est donc grâce à ce jeu attraction-répulsion que cette plante annuelle a atteint son but : avoir le plus de chances de perpétuer son lignage. Sans la création de plants transgéniques, l'explication des avantages des plants sauvages, que laissent toutefois pressentir les travaux antérieurs [2, 3], n'aurait pu être aussi clairement obtenue. Ce n'est pas la première fois que l'on observe les ruses des plantes vis-à-vis de leurs pollinisateurs : certaines orchidées, par exemple, n'ont pas de nectar, afin que les pollinisateurs ne s'attardent pas, ce qui multiplie les visites et favorise l'allopollinisation. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

✉ sgilgenkrantz@medecinesciences.org





► On connaît l'habileté des virus et autres agents infectieux pour détourner nos défenses immunes en interférant avec les cytokines ou chimiokines de l'hôte. Les tiques, ces petites bêtes noires dont la recrudescence inquiète les promeneurs des forêts du Limousin, sucent notre sang et transmettraient la redoutable maladie de Lyme. Leur arsenal de protéines

anti-inflammatoires, anti-coagulantes, et analgésiques rend les jeunes tiques indétectables par l'hôte et son système immunitaire. Elles sécrètent notamment des protéines liant les chimiokines (CHBP) CXCL8, CCL3, et CCL5, bloquant ainsi leur liaison à leurs récepteurs, et donc l'infiltration bienfaitrice des cellules effectrices de l'immunité. Une équipe dirigée par Amanda Proudfoot identifie, dans un article du *J Clin Invest* [1], plusieurs de ces protéines, qu'elle dénomme *Evasins*. Une stratégie de clonage par expression, dont les résultats ont été confirmés par l'analyse protéomique de la salive de tiques, révèle au moins 4 *Evasins*, fixant chacune 3-4 chimiokines avec une spécificité particulière, et bloquant leur action. Ainsi, *in vivo*, dans des souris naïves, mais également après induction de réponses Th1 ou Th2, l'évasine-1 bloque l'adhésion et la migration de leucocytes, induites par l'injection de la chimiokine MIP-1 α . Les évasines sont de très petite taille, 66-110 aa et 7-12 kDa de poids moléculaire, proche de celle des *nanobodies* ou des anticorps simple chaîne (utilisés dans les stratégies de *drug-design in silico* pour mimer les domaines de liaison protéiques des anticorps naturels), et curieusement, compte tenu de la similitude de leur taille et fonction, il n'y a aucune analogie de séquence

1. Deruaz M, et al. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 2019-31.

entre les évasines 1 et 3. Elles n'ont pas homologie structurale avec des protéines connues chez l'homme, et diffèrent des CHBP précédemment identifiées chez les virus ou *S. mansoni* par leur petite taille et la sélectivité de leurs ligands. Si ces évasines sont si efficaces pour l'infectiosité de ces tiques, à notre tour d'en tirer habilement parti ; elles pourraient s'avérer d'excellents anti-inflammatoires. Les auteurs ont ainsi testé toute une panoplie de situations inflammatoires *in vivo* chez

l'animal, pathologies cutanées (psoriasis-like), pulmonaires (lésions induites par la bléomycine) ou articulaires, et démontré que l'administration d'évasines 1 ou 3 réduisait très significativement l'accumulation de polynucléaires et la mortalité. Même si la prudence s'impose dans l'extrapolation à l'homme des données obtenues chez la souris, les tiques pourraient, sûrement sans le vouloir, nous proposer une nouvelle source d'anti-inflammatoires puissants et de structure originale. Restera à résoudre le problème de leur possible immunogénicité ; Promenons-nous dans les bois... ♦

L'évasine des tiques

Laure Coulombel
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

► L'autophagie médiée par un chaperon est un processus par lequel les lysosomes dégradent des protéines cytosoliques contribuant ainsi à l'élimination des protéines altérées, et il est indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire. Ces protéines

sont reconnues par un chaperon, la protéine de choc thermique de 70 kDa (hsc70). Le complexe formé se lie à un récepteur situé sur la membrane des lysosomes, la protéine 2A membranaire associée aux lysosomes (LAMP-2A). La protéine liée au chaperon traverse ainsi la membrane et est dégradée dans les lysosomes. Ce processus décroît avec l'âge, ce qui contribue à l'accumulation de déchets conduisant au déficit fonctionnel caractéristique des tissus du vieillard. Zhang *et al.* [1] ont recherché quel était le mécanisme du déclin de l'autophagie et si le maintien d'une activité autophagique normale prévenait le vieillissement. Ils ont constaté une diminution de la concentration de LAMP-2A dans les lysosomes de souris âgées et, afin de vérifier si la préservation d'une concentration normale au cours de la vie retardait les symptômes du vieillissement, ils ont étudié une lignée, obtenue par croisement, de souris porteuses de 2

Préserver l'activité autophagique des lysosomes permet de mieux vieillir

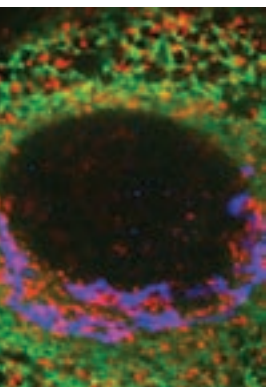
1. Zhang C *et al.* *Nat Med* 2008 ; 14 : 959-965.

transgènes, le gène *Lamp2A* de la souris sous le contrôle de l'élément répondeur à la doxycycline (tTA) et ce même gène *tTA* sous le contrôle du promoteur de l'albumine. L'expression de la LAMP2A dans le foie était inhibée sous traitement par la doxycycline et augmentée de 2 à 4 fois lorsque ce traitement était interrompu. Les souris transgéniques reçurent de la doxycycline jusqu'à 6 mois, puis aucun traitement jusqu'à 22-26 mois. À cet âge, la concentration de LAMP-2A dans le foie était semblable à celle de souris sauvages de 6 mois et supérieure à celle de souris de 22 mois sauvages ou transgéniques restées sous traitement. Les auteurs montrèrent une parfaite corrélation entre la concentration de LAMP-2A

et l'activité autophagique des lysosomes hépatiques jugée sur la dégradation de la [¹⁴C] GAPDH (glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase). L'étape suivante fut de montrer quelles étaient les conséquences pour les fonctions cellulaires du maintien de l'activité autophagique. Ils constatèrent dans le foie des souris âgées transgéniques une diminution importante des protéines oxydées et des agrégats de protéines. De même, l'examen histologique du foie montra l'absence de signes de vieillissement cellulaire (gouttelettes lipidiques, altération du réticulum endoplasmique et des mitochondries) et la présence en quantité de vacuoles autophagiques. Alors que la quantité de protéines hépatiques totales après 6 heures de jeûne, témoin de l'activité autophagique, restait élevée chez les souris âgées sauvages, elle était semblable à celle des souris jeunes chez les souris transgéniques âgées. Enfin, une épreuve fonctionnelle hépatique, la clairance de la zoxazolamine, montra que la fonction hépatique était conservée chez ces souris alors qu'elle déclinait chez les souris sauvages du même âge. Jusqu'à présent, le traitement du vieillissement a reposé uniquement sur des mesures d'hygiène de vie (équilibre nutritionnel, activité physique et intellectuelle). A-t-on avec la conservation de l'activité autophagique une nouvelle piste à explorer ? ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillo@academie-medecine.fr



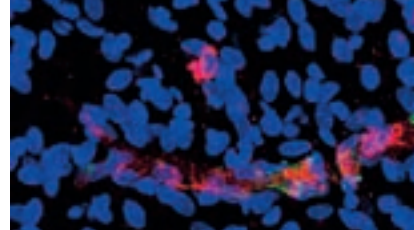


Et de trois... VEGFR-3 : une nouvelle cible thérapeutique dans l'angiogenèse tumorale ?

1. Tammela T, et al. *Nature* 2008 ; 454 : 656-60.
2. Suchting S, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 347-8.

> **L'angiogenèse est le procédé** par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins sont formés à partir de vaisseaux préexistants. D'importants efforts ont été faits ces dernières années pour développer des inhibiteurs de l'angiogenèse dans le traitement de tumeurs et de maladies oculaires. Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), connus pour leur capacité à promouvoir l'angiogenèse, se lient à des récepteurs ayant une activité tyrosine kinase. Jusqu'à ce jour, le principal récepteur décrit était le VEGFR-2, mais une étude montre aujourd'hui l'importance du VEGFR-3 dans le développement vasculaire sanguin [1]. Si la signalisation par le VEGFR-3 est nécessaire à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au cours du développement et dans les tumeurs, son action semblait être restreinte aux vaisseaux lymphatiques chez l'adulte sain. Grâce à l'utilisation d'anticorps neutralisants dans des modèles souris, cet article de *Nature* montre que non seulement le VEGFR-3 est actif pour l'angiogenèse tumorale et au cours du développement, mais également dans la formation post-natale de nouveaux vaisseaux sanguins de la rétine. De plus, la surexpression de VEGF dans la peau de souris transgéniques conduit à une hyperplasie des vaisseaux sanguins cutanés qui est bloquée par ces

mêmes anti-corps. Comme le VEGFR-2, le



VEGFR-3 contribue donc à l'excès d'angiogenèse. Nous avons récemment fait état dans ces colonnes de travaux montrant que la liaison du récepteur Notch à son ligand Delta-like 4, tous deux exprimés par les cellules endothéliales, supprime l'excès de ramification des vaisseaux angiogéniques via une dérégulation des VEGFR1 et 2 [2]. Les auteurs montrent ici que cette voie bloque aussi l'expression de VEGFR-3 et, inversement, que le VEGFR-3 est un effecteur important de l'hyperplasie vasculaire induite par l'inhibition de Notch. L'effet coopératif de l'utilisation conjointe d'anticorps bloquant le VEGFR-2 et -3 dans ces modèles d'angiogenèse ouvre la voie à d'intéressantes perspectives thérapeutiques. En particulier, le traitement par des inhibiteurs de la signalisation induite par le VEGFR-3 pourrait concerner les tumeurs résistantes au traitement par les inhibiteurs classiques de l'angiogenèse, qui ciblent le système VEGFR-2. ♦

Valérie Lallemand-Breitenbach

CNRS UMR7151

Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France

valerie.lallemand@univ-paris-diderot.fr

Sclérose tubéreuse de Bourneville : la piste de la polarité neuronale

1. Knox S, et al. *PLoS One* 2007 ; 4 : e375.
2. Von der Brélie C, et al. *Eur J Neurosci* 2006 ; 23 : 686-92.
3. Choi YJ, et al. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 2485-95.

> **La sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC)**, maladie dominante autosomique, se caractérise par des hamartomes (avec prédisposition aux cancers) et surtout, dans de nombreux cas, par un retard mental sévère avec trouble du comportement de type autistique et épilepsie. Elle est la conséquence de mutations avec perte de fonction dans l'un ou l'autre des gènes *TSC1* et *TSC2*. Ceux-ci codent un complexe qui régule une protéine RHEB (*ras homolog enriched in brain*) dont l'activité GTPase agit sur TOR (*target of rapamycin*). La voie TSC-Rheb-TOR est déterminante pour la croissance au cours du développement et elle intervient dans de nombreuses fonctions cellulaires. Il était donc intéressant de comprendre le mécanisme d'action du complexe TSC1/2 dans les neurones. Des études chez la drosophile ont montré que l'expression de Rheb dans les motoneurones favorise la croissance synaptique, alors qu'une réduction de la fonction Rheb compromet le développement des synapses [1]. Chez le rat hétérozygote pour des mutations de *TSC2*, on observe des troubles de fonctionnement de l'hippocampe [2]. Une étude récente vient d'analyser *in vitro* et *in vivo* la polarisation neuronale et le rôle du complexe TSC1/2 [3]. Dans des cultures de neurones provenant d'hippocampes d'embryons de rat, la polarité neuronale se présente de la façon suivante : après s'être fixés sur le support, les neurones émettent des neurites de taille voisine, puis un seul d'entre eux s'allonge et forme l'axone alors que les autres se développent sous forme de dendrites. Alors que la surexpression du complexe empêche la formation de l'axone, sa suppression se traduit par la multiplication d'axo-

nes ectopiques. En immunofluorescence, il apparaît que TSC2 phosphorylé se situe le long de l'axone dans la région où le processus de polarisation s'organise.



Dans la cascade de signalisation, les auteurs ont pu montrer que TSC1/2 agit en amont de TOR. En l'absence de TSC1 ou de TSC2, les neurones d'hippocampe de rat développent de multiples axones. L'absence de TSC2 entraîne spécifiquement une augmentation des SAD kinases (homologues aux kinases nécessaires à la différenciation présynaptique de *Cænorhabditis elegans*). Elles apparaissent comme des médiateurs importants de TSC1/2 dans la formation de l'axone, mais il est probable qu'il existe d'autres cibles de TSC-TOR car l'inactivation de SAD n'empêche pas complètement le phénotype multiaxonal. En les recherchant, il deviendra possible de comprendre à l'échelon moléculaire les troubles neurologiques du syndrome de Bourneville et sans doute aussi d'autres troubles comportementaux de type autistique. Peut-être permettront-elles ultérieurement - de favoriser le développement axonal. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> **La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive due au déficit d'un canal Cl⁻** (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*). Des centaines de mutations du gène *CFTR* ont été décrites, la plus fréquente, observée sur au moins un allèle, est la délétion de la phénylalanine 128 ($\Delta F128$). Le processus est un défaut de maturation de la protéine, retenue dans le réticulum endoplasmique (ER), puis dégradée par le protéasome sans avoir atteint la membrane plasmique. Une glycosylation incomplète est révélée sous la forme d'une bande B, la protéine normale (WT) mûrissant vers une bande C. Une équipe de l'université de Worcester (MA, États-Unis), propose une thérapie génique utilisant un vecteur viral AAV (*adeno-associated virus*) [1]. Des travaux précédents des mêmes auteurs avaient montré que le transfert du gène *CFTR* était impossible, mais qu'un gène tronqué des 264 premiers nucléotides ($\Delta 264$), qui code 4 segments transmembranaires, était fonctionnel *in vitro* dans les ovocytes de *Xenopus*. La protéine $\Delta 264$ corrigeait aussi le processus inflammatoire chez la souris *knock-out* infectée par *Pseudomonas aeruginosa*. Après transfection de *CFTR $\Delta 264$ dans des cellules COS7, la protéine, dégradée, était cependant à peine détectable. Contrairement à ce que l'on observe avec les formes WT et $\Delta 508$, son expression augmentait considérablement en présence d'inhibiteurs du protéasome. La rapidité de la dégradation était aussi observée en présence de cycloheximide. Les auteurs ont fait, et vérifié par coimmunoprécipitation, l'hypothèse d'une interaction entre *CFTR $\Delta 264$ et 2 protéines, VCP et HDAC6 impliquées l'une dans la translocation vers le cytoplasme des protéines destinées à être dégradées par le protéasome, l'autre dans le guidage d'une**

La mucoviscidose traitée par transcomplémentation avec un gène tronqué



dégradation par l'agrégosome, leur rôle étant d'éliminer les protéines mal repliées [2, 3]. La cotransfection de $\Delta 264$ dans des cellules COS7 exprimant de façon stable la forme WT a montré une augmentation nette de son expression. Cotransfectée avec $\Delta 508$, la *CFTR* $\Delta 264$ stimule la maturation de la protéine mutée, ce que traduit la formation de la bande C à partir de la bande B. Les auteurs font l'hypothèse qu'en se liant aux protéines VP et HDAC6, la protéine $\Delta 264$ s'oppose à la dégradation et/ou à l'agrégation de $\Delta 508$, permettant ainsi son extraction et sa migration vers la membrane plasmique. Une transcomplémentation possible de $\Delta 508$ par des fragments de la protéine normale avait déjà été observée [4]. Cette approche semblerait possible dans une perspective thérapeutique car, en s'opposant aux mécanismes de dégradation de $\Delta 508$, la protéine tronquée $\Delta 264$ favorise la maturation de la protéine et sa translocation vers le cytosol [5]. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



CNRS Formation Entreprises

du 9 au 11 mars 2009 Initiation aux différentes techniques synchrotron pour la biologie
à GIF SUR YVETTE (91)

du 16 au 20 mars 2009 Résonance magnétique nucléaire et interactions biologiques
à GIF-SUR-YVETTE (91)

du 16 au 20 mars 2009 Protéomique : introduction aux méthodes de séparation des peptides et des protéines.
à PARIS (75)

du 17 au 19 mars 2009 Application de la microcalorimétrie à l'étude des molécules biologiques
à ORSAY (91)

du 23 au 24 mars 2009 Application du dichroïsme circulaire à l'étude des molécules biologiques
à GIF SUR YVETTE (91)

Le 12 mai 2009 Cryopréparations en microscopie électronique à transmission : cryofixation à haute-pression, cryosubstitution et cryofracture
à PARIS (75)

Le 13 mai 2009 Images filtrées en pertes d'énergie d'électrons en microscopie électronique à transmission : de la cryomicroscopie à la tomographie électronique en biologie
à PARIS (75)

Centre de ressources en formation

Un problème de formation particulier ? N'hésitez pas à nous consulter :
- par mail à ressources@cf.cnrs-gif.fr
- par téléphone au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions : CNRS Formation Entreprises Bât. 31 - Av. de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 Internet : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>