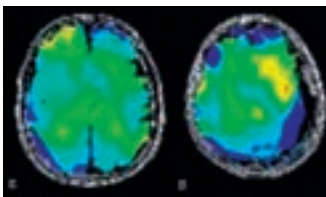




1. Dumas-Duport C, et al. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 247-53.
2. Parsons DW, et al. *Science* 2008 ; 321 : 1807-12.
3. Yan H, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 765-73.
4. Bleecker FE, et al. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 7-11.
5. Balss J, et al. *Acta Neuropathol* 2008 ; 116 : 597-602.

> **Les gliomes** constituent le principal groupe de tumeurs primitives du système

nerveux central de l'adulte. Elles sont classées par l'OMS en quatre grades de malignité sur la base de critères neuropathologiques et cliniques très controversés. Il existe également une classification de l'hôpital Sainte-Anne (Paris, France) qui intègre l'imagerie cérébrale et sépare les tumeurs en grade A sans néoangiogenèse et donc sans prise de contraste à l'IRM, et grade B avec l'apparition de néovaisseaux [1]. Un séquençage à haut débit de l'ensemble du génome de 22 glioblastomes (forme de plus haute malignité) avait révélé une mutation de l'isocitrate déshydrogénase de type 1 (IDH1, une déshydrogénase à NAD qui intervient dans le cycle de Krebs, oxyde l'isocitrate en oxalosuccinate et réduit le NAD<sup>+</sup> en NADH) dans 12 % des cas, au codon R132 [2]. Le même consortium, alliant principalement les universités Duke (Durham, Caroline du Nord, États-Unis) et John Hopkins (Baltimore, Maryland, États-Unis), vient d'étendre cette étude à 936 tumeurs, 445 du système nerveux central et 494 d'autres organes [3]. La mutation IDH1 n'est retrouvée que dans le système nerveux central, ce que confirme une autre étude, et seulement au codon R132 [4]. Plus frappant encore, cette mutation distingue clairement deux groupes de tumeurs, en accord avec une étude de taille plus restreinte [5]. Dans les formes évolutives, celles qui débutent au bas grade pour évoluer vers le glioblastome dit « secondaire », la mutation est retrouvée dans 70 % à 100 % des cas. L'enzyme homologue, IDH2, a été trouvée mutée dans 9 cas où IDH1 était



## Une mutation très fréquente d'IDH1 dans les tumeurs cérébrales

intacte. La mutation porte sur le codon R172 correspondant au même locus du site actif de l'enzyme que dans le cas d'IDH1. Pour les glioblastomes, la mutation IDH1 est présente dans seulement 5 % des 123 glioblastomes primaires testés. La mutation de IDH1 est généralement associée à une mutation de TP53. Lorsque le nombre de patients est suffisant pour permettre des comparaisons, on trouve que les formes mutées d'IDH1 sont présentes chez les sujets plus jeunes et que leur médiane de survie est meilleure. Enfin, les auteurs ont transfecté les formes mutées et testé la fonction de l'enzyme par mesure de la réduction du NADP<sup>+</sup> en NADPH. La mutation induit une perte de fonction, mais les auteurs n'excluent pas la possibilité que cette perte de fonction soit sélective pour l'isocitrate et que l'enzyme puisse rester active, mais utiliser dans ce cas un autre substrat qui resterait à identifier, mais constituerait dès lors une cible thérapeutique attractive. ♦

**Hervé Chneiweiss**

Inserm U894-Paris Descartes-CHSA

Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

[Herve.Chneiweiss@inserm.fr](mailto:Herve.Chneiweiss@inserm.fr)

## Transmission des maladies à prions par transfusion ?

1. Houston F, et al. *Blood* 2008 ; 112 : 4739-45.
2. Anstee DJ. *Blood* 2008 ; 112 : 4369.

> **Les encéphalopathies** spongiformes transmissibles (TSE), dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD), font peur : maladies rares, mais d'évolution toujours fatale, dont nombre de paramètres restent mystérieux, dont une période d'incubation qui se compte en années. Une épidémie de la forme bovine (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*) a été observée en Angleterre, et 166 cas de transmission humaine d'un variant vCJD ont été recensés jusqu'à présent, qui pourraient s'avérer beaucoup plus nombreux dans les années à venir. Peut-on identifier des porteurs éventuels ? Leur sang est-il infectieux et les lymphocytes susceptibles de transmission iatrogène par transfusion ou via l'utilisation d'instruments chirurgicaux ? Une stratégie a été tentée chez le mouton pour essayer de répondre à ces questions ; le mouton présente une forme spontanée de TSE, la scrapie, dont le mode d'infectivité et les lésions moléculaires, la distribution de la protéine prion PrP<sup>Sc</sup>, sont voisins de ce que l'on observe en pathologie humaine [1]. Le mouton est un

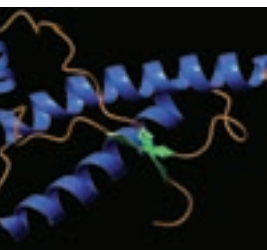
gros animal chez lequel des transfusions comparables à la pratique humaine sont possibles. Les auteurs, dont le travail a duré 9 ans, ont déterminé par séquence le génotype des animaux au niveau de 3 codons variables, et transfusé les moutons avec du sang d'animaux infectés par la BSE et la scrapie. Dans le cas de la BSE, les animaux donneurs étaient infectés par voie orale (14) ou intracérébrale (1), des témoins positifs l'avaient été par voie IV (10), des témoins négatifs (12) étant transfusés par un sang non

infecté. Le sang a été collecté à des dates correspondant chez le donneur à un stade préclinique de l'infection (J629 à J2131 après l'infection, n = 17 receveurs) ou au stade clinique (n = 5 receveurs). Concernant la scrapie, les donneurs étaient des animaux naturellement infectés (11) au stade préclinique (10). La transmission par transfusion des 2 agents TSE s'est avérée positive (BSE, 36 % des cas, scrapie 43 %), mais souvent après de très longues périodes sans signes cliniques. Si l'on évalue les facteurs influençant la transmission, on trouve d'abord le stade d'incubation du donneur : la transmission est nulle si le donneur est au début de l'incubation, mais elle atteint 80 % de transmission au-delà de la moitié du temps d'incubation (729 ± 99 jours). Un autre facteur important de susceptibilité est le contexte génétique, au niveau des codons 136, 154, 171, déjà connus, et 168. L'important est la mise en évidence d'une infection infraclinique ou préclinique prolongée (> 2000 jours chez certains moutons) [2]. Dans les études britanniques, une transmission transfusionnelle explique 3 cas humains de vCJD. L'extrapolation des résultats de l'animal fait présumer une infectivité possible chez l'homme 6 ans avant l'apparition de signes cliniques. Comment répondre à ce défi ? La leucodéplétion des concentrés globulaires est une mesure impérative, d'autres sont à l'étude, filtration de prions ou mise au point d'un test diagnostique. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

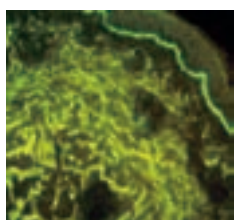


## L'absence d'intégrine $\alpha 3$ protège de la fibrose pulmonaire

> Outre l'activation des fibroblastes résidents, la fibrose pulmonaire résulte de la transformation en fibroblastes des cellules épithéliales alvéolaires du poumon, processus complexe comportant la perte de la polarité de ces cellules, leur détachement de la membrane basale et leur migration. Le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) est impliqué dans la fibrose et la transition épithélio-mésenchymateuse. Dans les alvéoles pulmonaires, la matrice extracellulaire est un déterminant important de la réponse des cellules au TGF- $\beta$ ; mais le mécanisme responsable reste à élucider. Les intégrines (hétérodimères composés d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$ ) étant les récepteurs des composants de la matrice dans la membrane cellulaire, Kim *et al.* [1] ont fait l'hypothèse selon laquelle elles influençaient la voie de signalisation du TGF- $\beta$  et, ainsi, agissaient sur la plasticité des cellules épithéliales. Ils ont utilisé dans ce but des souris transgéniques dites FASC (*floxed/alpha 3 integrin/surfactant/cre recombinase*) chez lesquelles le gène de l'intégrine  $\alpha 3$  peut être excisé de façon conditionnelle dans les cellules épithéliales alvéolaires. Ces souris FASC répondent en aigu à la bléomycine, un toxique connu pour induire une fibrose pulmonaire, de manière semblable aux souris sauvages mais, contrairement à ces dernières, elles sont protégées de la fibrose qui se développe 3 semaines plus tard, comme en témoigne la quasi-absence de myofibroblastes et de collagène à l'examen histologique. Afin de corréler l'absence d' $\alpha 3$  intégrine à celle des myofibroblastes, les auteurs ont croisé des souris FASC avec des souris exprimant de façon condi-

### > Une équipe de dermatologues et chercheurs taiwanais vient de publier

des résultats importants pour la compréhension des mécanismes de la nécrolyse épidermique toxique [1]. Il s'agit de la forme la plus grave des réactions cutanées aux médicaments. En 2006, nous avons rappelé dans *Médecine/Sciences* [2] que cette maladie est caractérisée par une apoptose brutale et massive des épithéliums de revêtement de la peau mais aussi de nombreux autres organes (conjonctive, cornée, muqueuses buccale et génitale, trachée et bronche...). Cela lui confère une mortalité et une morbidité considérables. Depuis la description initiale de cette maladie en 1956, ses mécanismes étaient considérés comme mystérieux à l'aune des conceptions physiopathologiques usuelles : absence de lésions vasculaires, absence de dépôts immuns, extrême discrétion de l'infiltration cellulaire. Cependant, il y a quelques années, nous avons pu montrer que les lymphocytes présents dans les lésions étaient des cellules cytotoxiques activées et spécifiques, c'est-à-dire capables de tuer des cellules autologues uniquement en présence du médicament inducteur de la réaction clinique [3]. Cette observation établissait pour la première fois un lien direct entre l'origine médicamenteuse et des cellules immunes capables de tuer des cellules épithéliales. Il restait cependant difficile de comprendre comment un aussi petit nombre de cellules - évalué à l'examen histologique des lésions - pouvait détruire tout un épithélium. Il était donc logique de chercher des facteurs d'amplification, les premiers suspects étant les ligands des récepteurs cellulaires de mort programmée. Tour à tour le TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) puis Fas-ligand ont été incriminés [2]. Ils



restent en vogue même si les arguments en faveur de leur responsabilité n'ont guère résisté aux études ultérieures. La publication de nos collègues de Taiwan attire l'attention sur le rôle d'une cytokine méconnue : la granulysine. Contenue dans les granules sécrétoires des cellules T cytotoxiques et des cellules NK (*natural killer*), la granulysine est surtout connue des microbiologistes pour son rôle dans la lyse de

1. Kim KK, *et al.* *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 213-24.



© CNRS 2007

tionnelle le gène *GFP* (*green fluorescent protein*) dans les cellules épithéliales alvéolaires. Ils constatèrent 18 jours après traitement par la bléomycine l'apparition de marqueurs mésenchymateux dans les cellules épithéliales chez les souris témoins, mais non chez les souris FASC. Le mécanisme de cette différence de réponse entre les 2 lignées de souris fut cherché dans la voie de signalisation du TGF- $\beta$ . Le complexe TGF- $\beta$ /intégrine- $\alpha 3$ /E-cadhérine est nécessaire à la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine. La  $\beta$ -caténine phosphorylée forme un complexe avec pSmad2, un facteur clé de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  qui induit la transition épithélio-mésenchymateuse. Ce complexe n'est pas retrouvé chez les souris FASC, en particulier après traitement *in vivo* par la bléomycine. Finalement, l'examen de tissu pulmonaire provenant de malades atteints de fibrose pulmonaire primitive montra l'accumulation du complexe  $\beta$ -caténine phosphorylée-pSmad2 dans les myofibroblastes. Cette étude démontre clairement l'influence de l'intégrine  $\alpha 3$  sur l'interaction entre la  $\beta$ -caténine et la voie de signalisation Smad du TGF- $\beta$  et suggère la possibilité d'agir sur la fibrose pulmonaire en ciblant les molécules impliquées dans cette voie. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

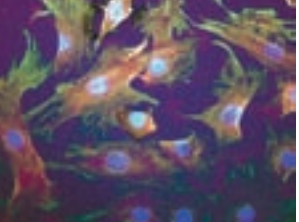
## La granulysine : médiateur clé de la nécrolyse épidermique toxique ?

1. Chung WH, *et al.* *Nat Med* 2008 ; 14 : 1343-50.
2. Roujeau JC, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 188-91.
3. Nassif A, *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1209-15.

bactéries intracellulaires. Chung *et al.* ont montré une augmentation de la transcription du gène de la granulysine dans les lymphocytes présents au site des lésions, dans les bulles. Ils ont établi que la protéine, dans sa forme sécrétée de 15 kDa, est également présente en quantité importante dans le liquide des bulles. Cette concentration (qui peut atteindre ou dépasser 15 000 ng/ml) est très supérieure à celle de toutes les autres cytokines dosées (Perforine, Granzyme B, Fas-Ligand). Enfin les auteurs ont démontré que la granulysine soluble recombinante induisait *in vitro* la mort de cellules épidermiques normales (à une concentration de 4 000 ng/ml) et des lésions de nécrolyse épidermique lorsqu'elle était injectée par voie intradermique chez des souris (à des doses de 5 000 et 50 000 ng par injection). Jamais une démonstration aussi convaincante n'avait été apportée pour aucun des autres facteurs solubles incriminés. Ce travail met donc en évidence un nouveau maillon dans la chaîne des mécanismes effecteurs de la nécrolyse épidermique, déterminant pour la conception d'un traitement curatif possible en inhibant la dégranulation des lymphocytes effecteurs ou en bloquant l'activité de la granulysine. ♦

Jean-Claude Roujeau

Centre de Référence Dermatoses Bulleuses toxiques et auto-immunes - Hôpital Henri Mondor, Créteil, France  
jean-claude.roujeau@hmn.aphp.fr



> **Les cellules souches (CS) tiennent particulièrement à la** bonne préservation de leur génome, afin de garantir au fil des générations une descendance normale. Limiter le

plus possible les dommages à l'ADN est une priorité et le maintien d'un taux bas de radicaux libres (ROS, *reactive oxygen species*) y contribue, ce qui a été très bien démontré dans les CS hématopoïétiques normales [1, 2]. Depuis que la mode est aux cellules souches cancéreuses (CSC), plusieurs articles ont démontré leur résistance accrue aux dommages induits par les radiations ionisantes – notamment dans les glioblastomes [3]. C'est au tour du cancer du sein et une étude parue récemment dans *Nature* [4] suggère qu'un taux bas de ROS et des défenses antioxydantes actives jouent un rôle essentiel dans la survie et la préservation du matériel génétique des CSC. Les auteurs cherchent à prouver que les CS épithéliales mammaires, qu'elles soient normales ou cancéreuses, contiennent un taux faible de ROS. Dans ce but, ils examinent des populations enrichies en CS, normales ou cancéreuses, sur la base de leur phénotype (ceci étant la critique majeure). Ils isolent chez la souris normale des fractions CD24<sup>+</sup>CD49f<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup> enrichies en MRU (*mammary repopulating unit*), ainsi que des fractions enrichies en CSC isolées de tumeurs mammaires humaines (CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>) et murines (Thy1<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>), sur la base de combinaisons de marqueurs validées dans une étude antérieure [5, 6]. Toutes ces populations expriment une faible concentration de ROS, et elles subissent moins de cassures d'ADN après irradiation ionisante (test de comètes, marquage de l'histone  $\gamma$ H2AX phosphorylée), conduisant à un enrichissement de la population tumorale initiale en CSC radio-résistantes. Ces cellules se défendent contre les ROS en partie *via* la surexpression de certains gènes du métabolisme du

## Moins ROS mais plus méchant

glutathion (GSH), agent cellulaire réducteur et antioxydant, et de Foxo1 (de la famille forkhead). En conséquence, la déplétion pharmacologique en GSH accroît la radiosensibilité des CSC et réduit leur potentiel clonogénique *in vitro*. L'article manque cruellement de données sur la fréquence réelle des CSC contenues dans les fractions phénotypiques analysées et les différences de potentiel tumorigénique selon les taux de ROS sont assez faibles, mais il a suscité l'enthousiasme des éditorialistes ; c'est un argument de plus suggérant que le ciblage des voies anti- ou prooxydantes pourrait éventuellement améliorer l'efficacité de certains traitements anticancéreux dont l'action repose en partie sur la libération de radicaux libres, par exemple la cisplatine ou le traitement par irradiation. Nouveau credo – briser les défenses avant d'attaquer ! ♦

**Sophia Häfner**

Médecine/Sciences

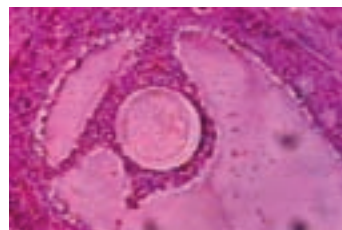
et École Normale Supérieure

✉ [Sophia.Hafner@inserm.fr](mailto:Sophia.Hafner@inserm.fr)

## Gène claudine-3 ciblé par siARN dans les cancers de l'ovaire

1. Agarwal R, et al. *Lancet* 2005 ; 65 : 7378-85.
2. Huang YH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 3426-30.
3. Akinç A, et al. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 561-9.
4. Hewitt KJ, et al. *BMC Cancer* 2006 ; 6 : 186.

> **Le cancer de l'ovaire est fréquent et sa gravité est en partie expliquée par** un diagnostic – et donc un traitement – tardifs. Les Claudines sont des protéines transmembranaires associées aux jonctions serrées, dont 2 membres, les claudine-3 (CLDN3) et -4 (CLDN4) sont surexprimées dans les tumeurs de l'épithélium de l'ovaire [1]. Elles favorisent la mobilité et la survie des cellules cancéreuses. Une équipe du MIT (*Massachusetts Institute of Technology*, MA, États-Unis) a étudié la possibilité de leur usage comme cible thérapeutique [2] : elle a testé l'efficacité de l'injection intratumorale de siARN CLDN3 (transfectés *via* des agents de type lipidique) [3] par voie intrapéritonéale dans 3 modèles murins de tumeurs ovariennes : (1) un modèle de xélogreffe de cellules OVCAR-3 d'ascite ovarienne humaine (CLDN3<sup>+</sup>) chez des souris femelles « *nude* » dans lequel les siARN CLDN3 inhibent la croissance des tumeurs et entraînent une apoptose de la majorité des cellules tumorales ; (2) le modèle des souris MIS1R/Tag (ces souris expriment l'antigène T de SV40 sous le contrôle du promoteur du récepteur de type II de MIS, *Müllerian inhibiting substance*, donc spécifiquement dans l'ovaire) ; dans ces souris immunocompétentes, seules 25% de celles qui ont reçu le



© Jacques Janin

siARN CLDN3 (contre 75 % des animaux témoins) développent une ascite. Pour éliminer l'action immunostimulante potentielle des siARN, les auteurs ont utilisé des siARN modifiés (par incorporation de 2'-O-méthyl (2'OMe)-uridine ou -guanosine) et vérifié que l'effet antitumoral persistait. (3) Dans un troisième modèle, des cellules tumorales ovariennes murines ID8-Fluc (*firefly luciferase*) sont greffées à des souris femelles *nu/nuBALB/c* ; l'évaluation de la charge tumorale en bioluminescence a objectivé une suppression de la tumeur après injection intratumorale des siARN CLDN3 dans une majorité des animaux, avec 50% de survie à 3 semaines (contre 0%). Ces résultats ont semblé suffisants pour que le *National Cancer Institute* (NCI, États-Unis) suggère l'utilisation de ce mode de traitement par voie intrapéritonéale dans les formes avancées de cancer de l'ovaire humain. Enfin, *CLDN3* est faiblement exprimé dans de nombreux tissus [4] et sa régulation est perturbée dans divers cancers (sein, endomètre, prostate, peut-être poumon et rein). Il n'est donc pas exclu que l'administration thérapeutique de ces siARN soit étendue à d'autres tumeurs. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

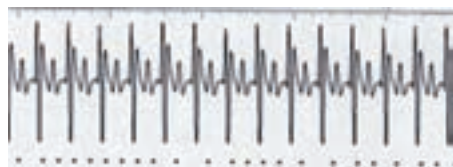
✉ [labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)



## La dronédarone, nouvel antiarythmique évitant les dysthyroïdies

1. Hohnloser SH, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 668-78.
2. Kober L, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2678-87.

> **La dronédarone appartient, comme l'amiodarone, à la famille des benzofuranes, mais, à la différence de cette dernière, elle ne s'accumule pas dans les tissus et, étant dépourvue d'iode, n'expose pas aux risques d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Il reste à savoir si elle diminue la fréquence des accidents cardiaques nécessitant l'hospitalisation ou des décès, et si elle entraîne d'éventuels effets secondaires. Pour répondre à ces questions, Hohnloser et al. [1] ont étudié 4628 malades atteints de fibrillation auriculaire continue ou paroxystique ou de flutter, et recrutés dans 551 centres de 37 pays. Après tirage au sort, 2301 reçurent de la dronédarone (400 mg/j) et 2327 un placebo. Leur âge moyen était 71,6 ans et la population étudiée comportait 46,9 % de femmes. On observait chez la plupart d'entre eux des facteurs de risques supplémentaires tels que l'hypertension artérielle ou des antécédents d'insuffisance cardiaque ; mais les patients en insuffisance cardiaque sévère (classe IV) étaient exclus.**



La durée de l'étude fut de  $21 \pm 5$  mois. L'événement noté était la 1<sup>re</sup> hospitalisation pour accident cardiovasculaire ou le décès. Chez les malades traités,

on observa 31,9 % de tels événements alors que, chez les témoins, leur proportion s'élevait à 39,4 %. Le risque global était donc diminué par le traitement. On compta 116 décès chez les malades traités contre 139 chez les témoins, ce qui correspond à un risque de  $\times 0,84$  dans le 1<sup>er</sup> groupe. Si l'on retient uniquement les décès de cause cardiaque, la différence s'accroît avec 63 décès chez les malades traités ( $\times 0,71$ ) contre 90 chez les témoins. Plusieurs effets secondaires furent notés dans le premier groupe, dont une élévation modérée de la concentration de créatinine, qui n'est pas liée à une diminution de la filtration glomérulaire, mais semble relever d'un défaut de transport tubulaire. Les cas de dysthyroïdies ou de pneumopathies n'étaient pas plus nombreux que chez les témoins. Ces résultats sont encourageants ; mais trois réserves doivent être apportées : (1) certaines complications pourraient apparaître après un temps plus long d'observation ; (2) une étude antérieure [2] concluait à l'augmentation du nombre de décès chez les malades traités ; mais, il s'agissait de malades atteints d'insuffisance cardiaque sévère exclus du présent travail ; (3) la comparaison actuellement en cours entre amiodarone et dronédarone pourra seule nous dire si la seconde molécule est supérieure à la première. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillo@academie-medecine.fr

> **Le syndrome de Rett se caractérise par des troubles neurologiques** survenant entre 6 et 18 mois et affectant presque exclusivement les filles (1/15 000). Dans la plupart des cas, il est dû à une mutation du gène *MECP2* situé sur le chromosome X et codant la *methyl CpG-binding protein 2*. Celle-ci se fixe aux dinucléotides CpG méthylés de nombreux gènes parmi lesquels les *IEG* (ou gènes rapidement inductibles) comme *JUNB* (*oncogene jun-B*), *EGR1* (*early growth response 1*), et *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*). Dans l'autisme, il est très rare de trouver des mutations de *MECP2*. Mais une équipe de Californie (États-Unis) a montré que l'expression de ce gène est diminuée dans le cortex de 79 % des enfants atteints d'autisme [1]. Les membres de la famille *MeCP2* tels que *MBD1*, *MBD2* et *MBD4* se lient à un îlot méthylé du gène *EGR2* (*early growth response gene 2*) qui est indispensable à la fonction neuronale mature. Dans une étude effectuée chez des jumeaux monozygotes atteints d'autisme, il a été constaté que l'expression d'*EGR2* était fortement diminuée dans leurs lignées lymphoblastoïdes [2]. Cette même équipe californienne vient donc d'effectuer une étude des gènes *MECP2* et *EGR2* afin de voir s'il existait entre eux une co-régulation et les résultats sont probants : (1) les analyses d'immunoprécipitation de la chromatine montrent une liaison de *EGR2* avec le promoteur de *MECP2* ainsi qu'une liaison entre *MeCP2* et la région *enhancer* de l'intron 1 d'*EGR2* ; (2) dans les cultures de neuroblastomes



1. Nagarajan RP, et al. *Epigenetics* 2006 ; 1 : 1-11.
2. Swanberg SE, et al. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 525-34.
3. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=autism+aripiprazole>

humains, la diminution de l'expression de *MECP2* agit sur *EGR2* et

## Autisme et syndrome de Rett : un nouvel acteur, le gène *EGR2* ?

réciroquement ; (3) en immunofluorescence quantitative, les taux d'*ERG2* sont nettement diminués dans le cortex de souris déficientes en *MECP2* ; (4) enfin, alors que *MECP2* et *EGR2* sont augmentés dans le cortex en développement, chez la souris et chez l'homme, les échantillons *post-mortem* de cortex d'enfants atteints de syndrome de Rett et d'autisme montrent des taux nettement diminués par rapport aux témoins. Pour les auteurs, l'absence ou la diminution de *MeCP2* entraînerait une diminution de l'expression des *ERG* et des *IEG*, indispensables à la maturation des réseaux neuronaux dans le cortex cérébral au cours du développement postnatal. Déjà, des essais cliniques chez des autistes sont en cours avec des molécules comme l'aripiprazole, un antipsychotique qui pourrait stimuler l'expression d'*EGR2* [3]... mais bien après la phase critique de développement du cortex. ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

## Tuberculose et génétique de l'hôte

> **La tuberculose reste une cause majeure de mortalité avec, dans le monde,** 2 millions de décès par an et 1,8 milliard d'individus infectés. L'expression clinique en est, cependant, extrêmement variable puisqu'elle reste latente dans plus de 90 % des cas. Le plus souvent pulmonaire (80 %), elle s'exprime dans 1 % des cas sous la forme d'une méningite, forme extra-pulmonaire la plus sévère. Pour expliquer cette variabilité, on invoque naturellement le rôle de l'environnement, et l'on a aussi souligné la variabilité de virulence de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) [1]. Une susceptibilité particulière de l'hôte a aussi été constatée, et un travail récent effectué au Vietnam a identifié des gènes de susceptibilité expliquant les différentes formes de tuberculose [2]. Partant du rôle connu des macrophages dans l'immunité innée, les auteurs ont effectué, sur 12 sujets dont la tuberculose était latente, pulmonaire ou méningée ( $n = 4$  dans chaque groupe), une étude d'expression génique de ces cellules, stimulées *ex vivo* par la souche *Mtb* H37Rv. Par comparaison avec des macrophages témoins non stimulés, les différences étaient considérables, dont 74 gènes surexprimés. Les auteurs ont ensuite recherché des signatures moléculaires distinguant les différentes formes cliniques de la maladie. Un travail précédent, effectué sur sang total en Afrique du Sud, avait déjà évalué ainsi le risque de rechute [3]. Les résultats, validés par PCR quantitative sur une autre cohorte de 34 patients, ont mis en évidence des modifications d'expression de cytokines, chimiokines et récepteurs



1. Kato-Maeda M, et al. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 533-7.
2. Thuong NTT, et al. *Plos Pathog* 2008 ; 4 : e1000229.
3. Mistry R, et al. *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 357-65.

d'immunité. Les différences les plus spécifiques dans la réponse immune des macrophages ont été observées à partir de cellules de sujets atteints de tuberculose pulmonaire, dont des gènes impliqués dans la dégradation de la matrice extracellulaire, pouvant expliquer la formation de granulomes. Parmi les 46 gènes dont l'expression a été validée secondairement par RT-PCR, seul le gène *ccl1* était exprimé de façon différentielle sans cependant de SNP (*single nucleotide polymorphism*) de la séquence codante. On sait que CCL1 (une chimiokine) est un médiateur d'inflammation dont le récepteur est CCR8, lui aussi surexprimé. Par l'intermédiaire de MyDD88, une molécule adaptatrice essentielle qui active une cascade de signalisation aboutissant à la kinase IKK $\beta$ . Cette variabilité d'expression pourrait influencer la migration des cellules T, monocytes et cellules dendritiques vers le site d'infection et par là, la réponse immune. Les auteurs reconnaissent pour finir que ces résultats ne sont qu'un début ! ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



### Note de la rédaction

Dans la *Nouvelle* intitulée « Néphrocytes et podocytes, même combat ? » par Muriel Umbhauer (M/S janvier 2009, n° 1, vol. 25, p. 27), l'auteur écrit : « ...la capsule de Bowman qui, chez les mammifères, assure la filtration du plasma... La capsule de Bowman est constituée en partie d'une assise unique de cellules appelées podocytes »... Ces deux affirmations doivent être rectifiées. Le plasma est filtré à travers la paroi des capillaires glomérulaires qui comporte en allant du sang vers l'urine primitive une couche de cellules endothéliales, la membrane basale glomérulaire et une couche de cellules épithéliales dites « viscérales » appelées encore podocytes. La capsule de Bowman limite l'espace urinaire qui contient l'urine primitive. Elle est faite d'une membrane basale recouverte d'une couche de cellules épithéliales dites « pariétales ». La capsule de Bowman se prolonge au pôle urinaire par la paroi du tube proximal.

Pour plus de détails, consulter : *Anatomy of the kidney* par K.M. Madsen et C.C. Tisher, in : *The kidney, Brenner and Rector's*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Saunders, 2003, vol. 1, pp. 3-72.