



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1 • Twilight et son génome 2 • Pourra-t-on traiter le syndrome d'Alport par thérapie cellulaire ? 2 • Transmission mère-enfant d'un clone malin 3 • FOXP2, une fenêtre ouverte sur le langage 3 • Un nouveau modèle de diabète insipide néphrogénique | <ul style="list-style-type: none"> 4 • La lèpre à travers le monde 4 • Kuru : identification d'une mutation protectrice 5 • Plaquettes synthétiques, caillot physiologique 5 • Le loup des Malouines... <i>in memoriam</i> |
|---|--|

Twilight et son génome

► **Non, Twilight n'est pas ici le titre de la « Saga du désir interdit »** qui enflamme aujourd'hui les ados, mais le nom d'une jument dont l'ADN a été sélectionné pour le séquençage du génome d'*Equus caballus*. Débuté en 1995, le séquençage avait produit une première ébauche publiée en 2007 par l'*International horse genome sequencing project* (IHGSP) qui regroupe de nombreux laboratoires, dont celui de l'INRA à Jouy-en-Josas. On dispose à présent d'une carte détaillée [1] qui se trouvera désormais en compagnie des génomes des autres animaux domestiques déjà complètement séquencés (poulet, chien, vache) et disponibles dans différentes banques de données (<http://genome.ucsc.edu/>). Twilight avait été choisie parmi dix pur-sang, car elle présentait la variabilité génétique la plus faible de ce groupe de chevaux domestiques élevés au haras Mac Connville de l'université Cornell. La domestication du cheval date d'environ 5 000 ans ; de nombreuses races ont été obtenues par croisements et élevage sélectif. Les données génétiques montrent que cette domestication ressemble plus à celle des bovins qu'à celle des chiens, avec un nombre important de femelles et un nombre restreint de mâles. Sur les 32 chromosomes du cheval, 17 sont en synténie avec des chromosomes humains. Le cheval est donc génétiquement plus proche de l'homme que ne l'est le chien.



Étude de cheval, Léonard de Vinci (1452-1519)

Près de la moitié du génome (46 %) est constituée de séquences répétées. Parmi les 20 000 gènes codant des protéines, environ 17 000 sont orthologues à des gènes humains. Fait exceptionnel, le centromère du chromosome 11 est dépourvu d'ADN satellite ; il est considéré comme un ENC (*evolutionary new centromere*)¹. Comme il se trouve dans une région très conservée chez les mammifères, ce nouveau centromère semble être un acquis récent, propre au cheval. Selon la politique éditoriale actuelle du magazine *Science*, l'article

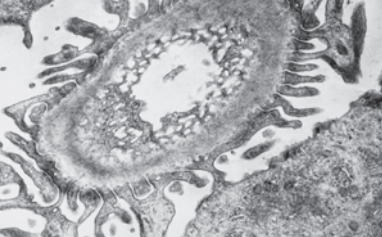
1. Vade CW, et al. *Science* 2009 ; 326 : 865-7.
2. Chaudieu G, Conjat AS. *Rev Med Vet* 2008 ; 159 : 327-31.

ne comporte que trois pages, mais on trouve de nombreux renseignements dans les suppléments en ligne (53 pages) qui complètent l'étude de Twilight. Ainsi, l'arbre phylogénétique de dix-neuf races domestiquées est analysé à partir de 5 locus. Contrairement à ce que l'on supposait généralement, le cheval de Przewalski n'est pas séparé des races de chevaux domestiques (à la différence de l'âne). Malgré la présence d'une paire chromosomique supplémentaire chez *Equus przewalskii* ($n = 33$ au lieu de 32 chez *Equus caballus*), l'étude comparative de l'Y, de l'X et des autosomes sur deux spécimens d'*Equus przewalskii* avec des chevaux de trois races domestiques (pur-sang Arabe, Mongol et Dartmoor) montre une communauté évolutive. De même, on en sait plus sur la robe Appaloosa (robe tachetée observée dans la race du même nom, mais aussi dans d'autres races) et la cécité nocturne congénitale stationnaire qui l'accompagne. Ce syndrome est sous la dépendance d'un ensemble de gènes appelé « complexe léopard ». Grâce à 70 SNP, il a été localisé dans une région d'intérêt (300 kb) qui comprend le gène codant la mélatatine 1 (*TRPM1*), exprimé dans l'œil et les mélanocytes [2]. Enfin, pour mieux comprendre les relations génotype/phénotype, dix-sept races de différentes origines, provenant de toutes les parties du monde et séparées par des siècles de sélection (pour la rapidité, la force, la taille ou le comportement) ont été choisies pour l'analyse de leurs marqueurs, ce qui permettra de guider plus objectivement le choix des éleveurs. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

+++++ : sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Les ENC apparaissent dans des régions dépourvues de séquences répétées qui acquièrent progressivement des répétitions en tandem contribuant à leur donner une stabilité fonctionnelle.



> **Le syndrome d'Alport est une maladie génétique** associant une glomérulonéphrite évolutive et des troubles de l'audition. Elle est due à des

mutations dans les chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ du collagène IV altérant l'assemblage post-translational de ces chaînes. Les souris invalidées (KO) pour la chaîne $\alpha 3$ du collagène IV (*COL4A3*) représentent un modèle de la maladie humaine. Il est connu qu'une greffe de moelle osseuse normale à des souris KO-*COL4A3* irradiées améliore la maladie rénale [1]. Reste à savoir si l'apport de cellules souches ou précurseurs issus de moelle osseuse à des animaux non irradiés et non conditionnés a des effets analogues. Pour répondre à la question, Le Bleu *et al.* [2] ont utilisé des souris KO-*COL4A3* soit de fonds génétique C57BL6 chez lesquelles la maladie évolue lentement, soit de fonds génétique 129Sv chez lesquelles l'évolution est rapide. Ils vérifièrent d'abord que la greffe de moelle osseuse de souris sauvages chez des souris KO-*COL4A3* irradiées de fond génétique C57BL/6 améliore la maladie et restaure l'expression de la chaîne $\alpha 3$ manquante du collagène IV. Ils montrèrent ensuite que l'administration répétée par voie intraveineuse de cellules médullaires de souris sauvages aux souris KO non irradiées à des stades tardifs de la maladie (> 19 semaines) prolongeait la vie de ces souris d'au moins 3 semaines, améliorait les lésions rénales et que ARNm et protéine *COL4A3* étaient détectés. Il est important de noter que les cellules injectées (identifiées par leur expression de l'étiquette GFP) ne colonisaient pas la moelle du receveur mais étaient captées immédiatement par les reins (l'absence d'irradiation des receveurs ne détruisant pas le système hématopoïétique endogène, les cellules greffées ne peuvent

Pourra-t-on traiter le syndrome d'Alport par thérapie cellulaire ?

1. Le Bleu V, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2359-70.

pas coloniser la moelle osseuse, par « manque de place »). De plus, les cellules circulantes sont aussi efficaces que les cellules médullaires, comme les auteurs le prouvent en établissant une circulation croisée (parabiose) entre deux souris, l'une normale et l'autre KO *COL4A3*. Dans ce cas aussi, la survie des souris *COL4A3* était prolongée, leur fonction rénale améliorée et les lésions histologiques glomérulaires atténuées, y compris chez des souris KO en insuffisance rénale terminale. De même, l'injection de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires murines ou humaines fut efficace, les premières pouvant se différencier en cellules progénitrices rénales exprimant les marqueurs des podocytes. Le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s) (transdifférenciation et/ou fusion cellulaire) à cet effet de précurseurs circulants et/ou de cellules souches normaux restent inconnus, et devront être identifiés avant d'envisager une possible application dans la maladie humaine. ♦

Raymond Ardaillou

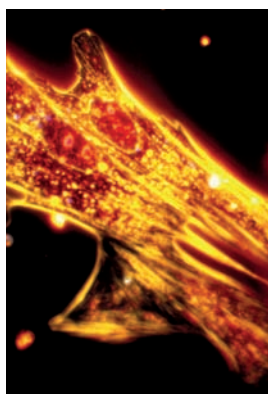
+++++ : raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Transmission mère-enfant d'un clone malin

1. Greaves MF, *et al.* *Blood* 2003 ; 102 : 2321-33.
2. Isoda T, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 17882-5.
3. Siddle HV, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 16221-6.

La preuve qu'il s'agit du même clone peut être apportée s'il existe un gène de fusion, résultat d'une translocation chromosomique, car la séquence est spécifique de chaque cas, et a été montrée identique chez des jumeaux monozygotes [1]. Une équipe de Tokyo, Japon, rapporte le cas de la transmission mère-enfant d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec présence d'un gène de fusion *BCR-ABL*, caractéristique de la leucémie myéloïde chronique, mais aussi présent dans certaines leucémies aiguës [2]. L'observation clinique est celle d'une jeune patiente qui a présenté saignement puis fièvre à J36 après un accouchement normal à terme. L'examen sanguin révélait une anémie à 3,5 g/dl et une hyperleucocytose à 206 800/ μ l dont 97 % de lymphoblastes. Les transcrits *BCR-ABL* codant une protéine de fusion p190 étaient détectés dans les cellules médullaires confirmant le diagnostic de LAL B Ph+ (Ph pour chromosome Philadelphie, l'appellation initiale de la translocation t(9;22) avant l'identification du gène de fusion *BCR-ABL*). Chez l'enfant, les premiers signes se sont manifestés à 11 mois par une infiltration tumorale de la joue droite et un épanchement pleural. L'analyse de la biopsie de la joue hésitait entre sarcome et lymphome, les examens du sang étaient sensiblement normaux. Le gène *BCR-ABL* n'a été identifié ni dans la moelle, ni dans le liquide céphalo-rachidien, mais retrouvé dans le liquide pleural, et il avait la même séquence que celui de la mère,

> **On connaît quelques cas de transmission mère-enfant de mélanome ou d'hémopathie maligne, dont le diagnostic n'a reposé que sur une étude du caryotype.**



dans des cellules également de type lymphoblastique. On l'a rétrospectivement trouvé sur le prélèvement archivé de la carte de Guthrie (servant au dépistage néonatal de la phénylcétonurie), et les microsatellites détectés dans la tumeur de l'enfant étaient à > 95 % d'origine maternelle. La rareté de telles transmissions témoigne de l'efficacité de la barrière placentaire ; quel était dans le cas présent le facteur à incriminer, quel était le mécanisme de tolérance immunitaire en jeu ? L'exploration du bras court du chromosome 6 a montré, dans les cellules tumorales d'origine maternelle, une délétion du locus HLA, avec perte d'hétérozygotie de tous les allèles, et une disomie uniparentale par duplication de la région 6p paternelle. De ce fait les cellules cancéreuses transmises ne provoquaient pas de réaction immunologique. On ne peut exclure, évidemment, que la délétion ait impliqué d'autres gènes. Il est, cependant, hautement probable que cette délétion HLA a contribué à la transmission des cellules cancéreuses maternelles ; l'hypothèse qu'une invisibilité immunologique soit un facteur de transmission de cellules cancéreuses dans d'autres cas, chez des jumeaux *in utero* ou chez des donneurs d'organes, est légitime. Des cas évoquant le même mécanisme ont été décrits en pathologie animale [3]. Ce type d'évasion immunitaire doit rester présent à l'esprit. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

+++++ : labie@cochin.inserm.fr



FOXP2, une fenêtre ouverte sur le langage

sciences sur le rôle de *FOXP2*, non seulement dans le langage chez l'homme mais aussi dans les vocalises des canaris [1], de très nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre le mécanisme d'action de ce gène souvent appelé par simplification abusive « le gène du langage ». Très conservé dans les espèces animales, on a pu démontrer qu'il agit chez l'homme comme facteur de transcription sur une centaine de gènes cibles, dont *CNTNAP2* (*contactin associated protein-like 2*) de la superfamille des neurexines. La différence entre la version protéique de *FOXP2* de l'homme et du chimpanzé n'est que de deux acides aminés (Néandertal, quant à lui, serait doté du gène humain, mais ceci nécessite confirmation [2]). Quoi qu'il en soit, il fallait s'assurer que cette différence protéique entre l'homme et le singe avait un retentissement fonctionnel. Dans un travail récent, une équipe de Californie montre qu'effectivement, *in vitro* et *in vivo*, il existe une régulation différentielle selon l'espèce d'origine de *FOXP2* [3]. *In vitro*, lorsque *FOXP2* est exprimé dans des cellules neuronales (dont des progéniteurs neuronaux humains), la version humaine entraîne une surexpression de 61 gènes et une diminution d'expression de 55 gènes

> Depuis que nous avons attiré l'attention des lecteurs de *médecine/sciences* sur le rôle de *FOXP2*, non seulement dans le langage chez l'homme mais aussi dans les vocalises des canaris [1], de très nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre le mécanisme d'action de ce gène souvent appelé par simplification abusive « le gène du langage ». Très conservé dans les espèces animales, on a pu démontrer qu'il agit chez l'homme comme facteur de transcription sur une centaine de gènes cibles, dont *CNTNAP2* (*contactin associated protein-like 2*) de la superfamille des neurexines. La différence entre la version protéique de *FOXP2* de l'homme et du chimpanzé n'est que de deux acides aminés (Néandertal, quant à lui, serait doté du gène humain, mais ceci nécessite confirmation [2]). Quoi qu'il en soit, il fallait s'assurer que cette différence protéique entre l'homme et le singe avait un retentissement fonctionnel. Dans un travail récent, une équipe de Californie montre qu'effectivement, *in vitro* et *in vivo*, il existe une régulation différentielle selon l'espèce d'origine de *FOXP2* [3]. *In vitro*, lorsque *FOXP2* est exprimé dans des cellules neuronales (dont des progéniteurs neuronaux humains), la version humaine entraîne une surexpression de 61 gènes et une diminution d'expression de 55 gènes comparativement à la version simienne. *In vivo*, les souris transgéniques pour *FOXP2* humain ont une augmentation de la plasticité

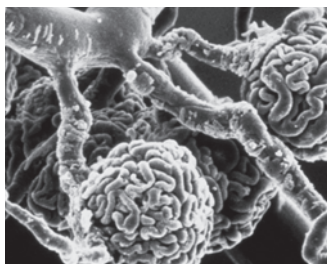
synaptique. Des travaux antérieurs avaient étudié des souris invalidées pour leur propre gène *Foxp2* : à l'état homozygote, l'absence de *Foxp2* est létale. À l'état hétérozygote, il est exprimé très fortement dans l'épithélium pulmonaire au cours de son développement, mais l'analyse histologique du cerveau ne montre pas de gros remaniements. Toutefois, une diminution des vocalises ultrasoniques (émises par le souriceau pour communiquer avec sa mère) avait été observée [1, 4]. Après la souris, l'oiseau, faudra-t-il produire un singe transgénique porteur d'un gène *FOXP2* humain ? En réalité, il semble que, pour chaque espèce, le gène *Foxp2* spécifique module la plasticité neurale dans des circuits adaptés, en réprimant des gènes induits par l'activité neuronale. L'ensemble de ces travaux sur *FOXP2*, rassemblés récemment dans un article de synthèse [5] est un premier pas dans la compréhension des mécanismes complexes régissant pas des systèmes multifactoriels non moins complexes qui contribuent à l'élaboration du langage [6]. ♦



Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Rochefort C. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 906-7.
2. Krause J, et al. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 1908-12.
3. Konopka G, et al. *Nature* 2009 ; 462 : 213-8.
4. Fujiya E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3117-22.
5. Fisher SE, et al. *Trends Genet* 2009 ; 25 : 166-77.
6. Vernes SC, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2337-45.



> Le canal collecteur du rein dérive du bourgeon urétéral. Il possède 2 types cellulaires, les cellules principales (80 %), responsables de la réabsorption de l'eau et du sodium, et les cellules intercalaires (20 %), responsables de la sécrétion des ions H^+ (cellules α) et de la sécrétion des bicarbonates (cellules β). Les mécanismes de

différenciation des cellules progénitrices du tube collecteur sont largement ignorés à l'inverse de ceux du mésenchyme du métanéphros qui donne naissance aux cellules épithéliales du tube proximal et sont sous la dépendance de la voie de signalisation Notch 2. D'où le projet de Jeong *et al.* [1] de vérifier s'il en était de même pour le tube collecteur. Chez les mammifères, il existe 4 récepteurs Notch sensibles à plusieurs ligands dont *Delta-like 1*, 3 et 4, et *Jagged 1* et 2. L'internalisation des ligands est la 1^{re} étape nécessaire à la signalisation. Elle dépend de E3 ubiquitine ligases, dont *Mind bomb 1* (*Mib1*) qui est indispensable. Elle est suivie du clivage de Notch libérant son domaine intracellulaire (IC), qui migre dans le noyau où il agit, avec ses partenaires, comme déresseur transcriptionnel. Des souris invalidées pour *Mib1*, de façon spécifique dans le collecteur, ont été créées par croisement de souris « floxées » pour *Mib 1* et de souris exprimant la recombinase *Cre* sous le contrôle de *Hoxb 7* (spécifique du bourgeon urétéral du rein embryonnaire). Les auteurs montrèrent d'abord que les cellules épithéliales du tube collecteur des souris invalidées (*Hoxb7-CreMib1^{fl/fl}*) n'exprimaient plus *Mib 1* et que la voie de signalisation Notch y était inhibée. Les souris *Hoxb7-CreMib1^{fl/fl}*, normales à la naissance, ont une hydronéphrose au 17^e jour qui s'aggrave. Les souris sont polyuriques et émettent une urine hypo-osmotique, même après 3 h de restriction hydrique. Il existe aussi une excrétion urinaire accrue de sodium et de chlore, l'ensemble évoquant un tableau de diabète insipide néphrogénique par atteinte des cellules principales. L'étude

Un nouveau modèle de diabète insipide néphrogénique

1. Jeong HW, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 3290-3300. en immunofluorescence de marqueurs des 2 types cellulaires du collecteur, l'aquaporine A2 pour les cellules principales et la H^+ -ATPase pour les cellules intercalaires, confirma la diminution de la proportion des cellules principales et l'augmentation de celle des cellules intercalaires. En outre, l'expression des ARNm des aquaporines 2, 3 et 4, indispensables à la réabsorption de l'eau était considérablement diminuée. Il en était de même pour celle du récepteur V2 de la vasopressine. À l'inverse l'expression des marqueurs des cellules intercalaires (H^+ -ATPase et pendrine) était augmentée. Pour confirmer le rôle de la voie Notch, les souris invalidées *Hoxb7-CreMib1^{fl/fl}* furent croisées avec des souris transgéniques exprimant Notch-IC dans le tube collecteur. Le tableau de diabète insipide néphrogénique disparut complètement chez ces double-transgéniques en même temps que le déséquilibre entre les 2 types cellulaires. Cette étude montre que la voie de signalisation Notch commande, lorsqu'elle est activée, la différenciation des progéniteurs en cellules principales et, lorsqu'elle est inhibée, en cellules intercalaires. C'est aussi le premier exemple d'un nouveau modèle de diabète insipide néphrogénique lié, non pas à des mutations du récepteur V2 de la vasopressine, mais à une dysplasie du tube collecteur. ♦

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

La lèpre à travers le monde

temps, au moins 4 000 ans [1]. Éradiquée et curable dans nos pays, elle reste un problème de santé majeur en Afrique, dans l'Asie du Sud, en Amérique Latine. L'étude en a été difficile car *Mycobacterium leprae* n'a pas de réservoir animal, et qu'on ne sait pas la cultiver. Des progrès récents ont permis la séquence génomique complète d'une souche de *M. leprae* du sud de l'Inde, TN (*Tamil Nadu*), introduite chez un tamarillo (tatou) [2]. Une souche originaire du Brésil, Br4923, a été récemment séquencée dans l'équipe de S.T. Cole [3]. Ce travail approfondit et précise l'étude préalable des mêmes auteurs [4]. Le génome de *M. leprae* (3,3 Mb) est nettement plus court que celui de *M. tuberculosis* (4,41 Mb) et comporte environ la moitié de pseudogènes, expliquant la perte de fonctions métaboliques et la croissance très lente de la souche TN [2]. Pour approfondir les résultats, les auteurs ont séquencé 2 autres souches, originaires de Thaïlande, Thai 53, et d'Amérique du Nord, NHDP63, et constaté une identité de 99,99 % entre les 4 souches. Ceci est inexplicable par un ancêtre commun récent et conforte l'hypothèse d'une origine clonale unique et d'une évolution réductrice sans échange de matériel génétique, du fait de la localisation de *M. leprae* dans une niche [5]. Les rares différences observées (~1 sur 28 kb) ont été explorées. Les séquences répétitives, VNTR (*variable number tandem repeat*), souvent recombinées n'étaient pas utilisables, non plus que les insertions/délétions ; parmi les polymorphismes de type SNP (*single nucleotide polymorphism*) 78 s'avéraient informatifs. Ces 78 SNP ont été recherchés dans 400 échantillons issus de 28 pays dans une perspective

> La lèpre est un fléau de l'humanité depuis la nuit des

d'analyse de phylogénie géographique. Alors que l'étude préalable n'avait identifié que

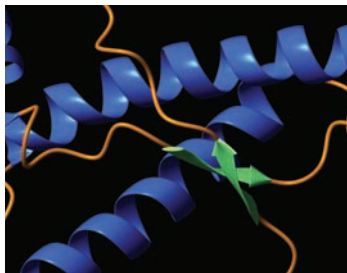
1. Robbins G, et al. *PLoS One* 2009 ; 4 ; e5669.
2. Cole ST, et al. *Nature* 2001 ; 409 : 1007-11.
3. Monot M, et al. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1282-9.
4. Monot M, et al. *Science* 2005 ; 308 : 1040-2.
5. Maiden MC. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1264-6.

4 sous-groupes, on en définit actuellement 16, qui ont été reportés sur la carte du monde et qu'on a comparé aux migrations connues de population. Des prélèvements archéologiques ont été effectués dans des cimetières pour lépreux dans des pays - dont l'Europe - dont la lèpre a été éradiquée ; le plus ancien, prélevé en Égypte, remonte à 1 500 ans. Les analyses concluent à une origine en Afrique de l'Est, la migration se faisant alors d'une part vers l'est en Asie du Sud, Inde, Indonésie, Philippines, par ailleurs vers l'ouest, Moyen-Orient, Europe, Afrique de l'Ouest, Amérique. Une autre migration vers l'Asie serait partie de l'Europe vers la Chine, le Japon et la Corée, qu'on pourrait rattacher à la route commerciale de la soie à travers l'Asie Centrale. L'identification de cas de lèpre en Asie 2 000 ans av.-J.C. permettrait-elle cependant de postuler une origine en Inde [1] ? Il est notable aussi que l'introduction en Amérique du Sud n'a pas été précoloniale, mais est sans doute liée à la traite des esclaves. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

+++++ labie@cochin.inserm.fr



> Une nouvelle mutation dans le gène

codant la protéine prion confère une résistance au kuru, maladie humaine s'apparentant à celle de Creutzfeldt-Jakob. Les chercheurs l'ont découverte au sein d'une communauté de Papouasie-Nouvelle Guinée, dans laquelle elle s'est répandue à la suite d'une épidémie de kuru à la fin des

années 1950 [1]. L'apparition de cette mutation dans la population représente le cas de sélection naturelle chez l'humain le plus probant de l'histoire récente. Le kuru est une encéphalopathie spongiforme d'origine papouasienne qui tend aujourd'hui à disparaître. Elle se transmettait lors de rites funéraires anthropophages aujourd'hui abandonnés. L'équipe de chercheurs a analysé le gène codant de la protéine prion chez plus de 3 000 habitants provenant de diverses régions du pays caractérisées par des prévalences différentes du kuru. Parmi les habitants étudiés, 709 s'adonnaient aux pratiques funéraires cannibales, et 152 ont attrapé le kuru et en sont morts. Le séquençage a révélé une nouvelle mutation, G127V, dans la protéine prion. Celle-ci est très présente dans les populations des régions où le kuru était très prévalent, mais quasi-absente des zones périphériques où la maladie était beaucoup plus rare. De plus, aucun des 152 morts du kuru ne possédait cette mutation. Les chercheurs ont aussi noté que la mutation G127V est très présente chez les femmes possédant une deuxième mutation dans le gène de la protéine prion, M129V, qui, elle, augmentait leur susceptibilité au kuru, les femmes étaient particulièrement à risque de contracter la maladie, puisque c'étaient surtout elles qui consommaient le système nerveux lors des rites funéraires. Toutes

Kuru : identification d'une mutation protectrice

1. Mead S, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2056-65.

ces observations suggèrent fortement que la mutation G127V confère une résistance au kuru et qu'elle a été retenue par la sélection naturelle. En outre, des études généalogiques ont révélé un plus faible nombre de décès dans les familles possédant cette mutation que dans celles ne la possédant pas. D'autre part, des analyses génétiques supplémentaires peuvent dater l'apparition de la mutation G127V à une dizaine de générations. Le mécanisme par lequel la mutation G127V protège du kuru reste inconnu. Notons toutefois qu'elle n'est présente qu'à l'état hétérozygote, aucun homozygote V/V n'ayant été détecté dans la population. Les auteurs font toutefois remarquer que la glycine 127 est située dans un domaine de la protéine impliqué dans les contacts homotypiques entre molécules PrP. Il est possible que le résidu valine confère une plus grande stabilité à la molécule normale, freinant l'interaction de la configuration PrP^C endogène et de la configuration PrP^{Sc} pathogène ainsi que la conversion de la PrP. ♦

Bruno Lamolet

Rédaction médecine/sciences

Montréal, Québec, Canada

+++++ lamolet_bruno@yahoo.ca



Plaquettes synthétiques, caillot physiologique

1. Bertram JP, et al. *ScienceTranslationalMedicine.org* 16 décembre 2009.

essentiels. Lors d'une rupture de l'intégrité vasculaire, elles nous sauvent de l'hémorragie par leur capacité d'adhésion quasi-immédiate au sous-endothélium lésé et d'agrégation entre elles, première étape de la formation d'un caillot solide ; mais elles peuvent être en nombre insuffisant lors de plaies artérielles importantes, et malheureusement leur apport par voie transfusionnelle est irréaliste en urgence. On connaît les recherches sur les « transporteurs d'oxygène » ou globules rouges artificiels, voici aujourd'hui des plaquettes synthétiques mises au point par un travail collaboratif entre plusieurs équipes américaines [1]. Injectées en cas d'hémorragie sévère, elles pourraient faciliter l'établissement d'un caillot efficace. Ces nanosphères d'un diamètre de 170 nm sont composées d'un polymère de poly(lactic-co-glycolic acid)-poly-L-lysine (PLGA-PLL) auquel sont conjugués des bras de polyéthylène glycol (PEG) qui se terminent par un peptide RGD (Arg-Gly-Asp). Cette séquence peptidique, présente notamment sur le fibrinogène et le facteur Willebrand, est connue comme un des motifs de reconnaissance de l'intégrine glycoprotéine IIb-IIIa - un complexe protéique majoritairement fonctionnellement essentiel à la surface des plaquettes activées - et de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$. La capacité de ces sphères à faciliter l'adhésion et l'agrégation de « vraies » plaquettes activées a été évaluée dans des tests *in vitro*,

> **Petits sacs** remplis de cytoplasme que l'on hésite à qualifier

de cellules, les plaquettes sont pourtant des « patrouilleurs »

puis *in vivo* dans un modèle de blessure de l'artère fémorale

chez le rat. De fait, l'administration de ces plaquettes synthétiques réduit de moitié la durée de l'hémorragie en accélérant la formation du « clou » plaquettaire (caillot initial fragile qui sera secondairement solidifié par la fibrine formée par la cascade de coagulation). Lorsqu'elles sont administrées avant la blessure, leur efficacité apparaît supérieure (sur le seul critère de la durée du saignement) à celle de l'administration de facteur VIIa recombinant, actuellement le seul traitement reconnu en cas d'hémorragie incontrôlable. Stables, non immunogéniques, elles n'activent pas spontanément ni l'agrégation plaquettaire, ni la cascade de coagulation. Les nanoparticules injectées sont en majorité captées par le foie (68 % sont retrouvées dans cet organe au bout de 5 min, et seules 16 % circulent) et rapidement dégradées, mais leur demi-vie serait suffisante pour avoir un réel effet hémostatique, notamment lors de situations d'urgence lors de grands traumatismes. Attendons de savoir si les résultats obtenus chez le rat sont reproductibles chez l'homme et le verdict de la FDA ! ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

> **Dans les îles Falkland, que Bougainville avait appelé les Malouines, il n'existait** qu'un seul mammifère terrestre : un grand canidé que les habitants appelaient le warrarh. Charles Darwin avait vu ce loup-renard en 1833 au cours de son périple sur le *Beagle*. Dans la partie « Zoologie » de son livre de voyage [1], il le nomme *Canis antarcticus* et mentionne son caractère familier et peu craintif qui le rendait vulnérable. Effectivement, quelques années plus tard, le warrarh était exterminé par les bergers craignant pour leurs moutons, et les trappeurs qui tiraient un bon profit de son épaisse fourrure rousse. Le dernier s'est éteint en 1876 et quelques spécimens furent conservés dans des musées. Reclassé en 1914 dans le genre *Dusicyon* (*Dusicyon australis*), son origine phylogénétique est toujours restée un mystère. Quand et comment cet animal était-il parvenu jusqu'aux îles Falkland, distantes de 480 km du continent américain ? Il semble désormais possible d'y répondre. Car, à partir de l'ADN mitochondrial de quatre spécimens naturalisés (dont celui de Darwin), les gènes de la cytochrome oxydase et du cytochrome b ont été séquencés (avec quelques locus d'ADN nucléaire) et comparés à ceux des autres espèces de canidés vivant aujourd'hui [2]. Les résultats sont surprenants : le plus proche parent du warrarh est le loup à crinière d'Amérique du Sud (*Chrysocyon brachyurus*) auquel il ne ressemble pas. Ce dernier est plus haut sur pattes et son museau est plus fin. Le warrarh avait une mâchoire large qui devait lui permettre, en l'absence de petits rongeurs, d'attraper des oiseaux aquatiques, des pingouins ou des phoques. Cette différence morphologique n'est pas étonnante car ces deux espèces ont divergé il y a environ six millions d'années. Parmi les lignages des canidés de l'Amérique du Sud, cinq au moins



Le loup des Malouines... in memoriam

1. Darwin C. *The zoology of the voyage of HMS Beagle, Under the command of Captain Fitzroy RN, during the years 1832 to 1836*. London : Smith, Elder and Co, 1843.
2. Slater GJ, et al. *Curr Biol* 2009 ; 19 : R937-8.

auraient préexisté à la formation de l'isthme de Panama (pliocène supérieur, il y a environ 3 millions d'années). Mais la plupart des fossiles sont retrouvés en Amérique du Nord. Leur extinction a dû résulter de la compétition avec l'espèce *canis* qui a immigré dans le Nouveau Monde durant cette période du pliocène. Le warrarh serait venu dans les îles Falkland un peu plus tard dans une période de glaciation en marchant ou flottant sur des glaces au cours du pléistocène. Il s'y trouvait donc bien avant que les humains n'aient pris pied sur le continent américain (il y a environ 20 000 ans). Dans les temps historiques, c'est la seule espèce de canidés qui ait disparu. Espérons qu'elle sera la seule, car on sait qu'aujourd'hui, le chien sauvage d'Afrique (*Lycaon pictus*) et surtout le loup d'Abyssinie (*Canis simensis*) sont en grand danger d'extinction. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois, avec les articles de référence de M/S

Chaque jour, sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK

2, rue Troyon
92316 Sèvres Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 185 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 415 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 100 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 505 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 100 €

* Joindre un justificatif