



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |   |  |
|---|--|
| <p>245 • La télomérase de Mathusalem</p> <p>246 • <i>Wolbachia</i>, une bactérie symbiotique utile dans la lutte antivectorielle</p> <p>246 • Ton anti-TRPA1 t'a-t-il ôté ta toux ?</p> <p>247 • Cellules souches embryonnaires haploïdes pluripotentes chez le poisson Medaka</p> <p>247 • L'élévation de température comme risque de guerres civiles en Afrique</p> | <p>248 • L'obésité risque de masquer les bienfaits de la diminution du tabagisme</p> <p>248 • Pourquoi la grenouille ne peut pas se faire aussi grosse que le bœuf</p> <p>249 • La <math>PGF_{2\alpha}</math> : un nouveau facteur de fibrose pulmonaire</p> <p>249 • Reprogrammation partielle <i>in vivo</i> : mieux que les iPS ?</p> <p>250 • Le génome du panda géant</p> |
|---|--|

### La télomérase de Mathusalem

► En 2009, le prix Nobel de médecine a récompensé les auteurs de la découverte des télomères et de la télomérase [1], et en particulier le travail d'Elisabeth Blackburn dont nous avons relaté la brillante carrière dans *Médecine/Sciences* [2]. Il est vrai que télomères et télomérase recèlent les secrets de la brièveté ou de la longévité de la vie. C'est pourquoi dans un autre article publié par des chercheurs suisses sous le titre : *La télomérase, élixir de jouvence des cellules humaines ?* les auteurs suggéraient qu'une télomérase efficace pouvait lutter contre la sénescence [3]. On sait en effet qu'à chaque division cellulaire, la réplication des extrémités chromosomiques fait perdre une centaine de nucléotides aux chromosomes qui raccourcissent progressivement jusqu'à ce que la cellule atteigne l'état de sénescence. Mais si la télomérase est présente, elle peut limiter les dégâts par ajout de nouvelles séquences TTAGGG (unité fondamentale des télomères des vertébrés) et freiner ainsi l'horloge biologique. La télomérase est une enzyme constituée de deux éléments, une transcriptase inverse de la télomérase : hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) et un ARN servant de matrice à la synthèse de nouvelles séquences TTAGGG : hTERC (*telomerase RNA component*). Les études faites chez l'homme semblent montrer que le raccourcissement des télomères est corrélé aux pathologies du vieillissement et qu'inversement, dans les populations humaines, une association positive existe entre télomères longs et survie prolongée. De plus, cette association entre longévité exceptionnelle et télomères longs est observée dans certaines familles sur plusieurs générations. Donc, si généralement les variations de longueur des télomères dans la population semblent répondre à un mode d'hérédité polygénique, la taille des télomères pourrait en partie dépendre de facteurs héréditaires, et en tout premier lieu de variants génétiques de la télomérase. D'où l'intérêt d'une étude récente portant sur une cohorte de centenaires juifs ashkénazes et de leurs descendants (ces derniers comparés à des témoins appariés, souvent choisis parmi leurs conjoints : même âge, même groupe ethnique, et parents dont l'âge moyen de décès se situe à 72 ans) [4]. Les centenaires proviennent de maisons de retraite de la ville de New York et de l'état du Connecticut, toutes sous l'égide de l'Association for the Jewish aging services (Washington DC).



1. Londono-Vallejo JA. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 973-6.
2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 428-30.
3. Rufer N, Nabholz M. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 345-9.
4. Atzmon G, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 (online).

Ils sont au nombre de 86 ; la plupart sont nés aux États-Unis ou y sont venus avant la seconde guerre mondiale. Leurs descendants (175 seulement : ces centenaires n'ont pas été très prolifiques) ont une moyenne d'âge de 68 ans. La longueur des télomères est significativement plus élevée chez les centenaires et leurs descendants que chez les témoins. Concernant la télomérase, aucune association n'est observée entre le variant commun de la hTERT et la longévité. L'analyse des séquences hTERT montre une surreprésentation des mutations synonymes<sup>1</sup> et introniques chez les centenaires qui, par ailleurs, sont dépourvus de variants non synonymes<sup>2</sup>. La recherche d'un déséquilibre de liaison pour un des principaux haplotypes hTERT montre que l'haplotype 1 est moins fréquent chez les centenaires que chez les témoins, mais qu'en revanche un haplotype rare, Hap 6, est nettement plus fréquent chez eux. Donc, si la relation entre la longévité et la longueur des télomères est effectivement retrouvée dans cette cohorte, rien n'est moins sûr encore quant au rôle des variants et de l'activité de la télomérase sur la maintenance de la longueur des télomères dans cette cohorte de centenaires et leurs descendants. Bref, nous n'avons pas encore découvert le secret de la longévité du patriarche Mathusalem, qui aurait vécu 969 ans et qui, ne l'oublions pas, ne serait pas mort de vieillesse mais emporté par le tsunami du Déluge, son petit-fils Noé ayant oublié de l'embarquer dans l'Arche ! ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)

<sup>1</sup> SNP (*single nucleotide polymorphism*) « synonyme », lorsque le SNP se situe dans la séquence codante mais n'entraîne pas de modification de la séquence de la protéine.

<sup>2</sup> « non synonyme », lorsque le SNP se situe dans la séquence codante et entraîne une modification de la séquence de la protéine, voire l'apparition d'un codon stop.

## Wolbachia, une bactérie symbiotique utile dans la lutte antivectorielle

1. McMeniman CJ, et al. *Science* 2009 ; 323 : 141-4.
2. Hedges LM, et al. *Science* 2008 ; 322 : 702.
3. Moreira LA, et al. *Cell* 2009, 1399 : 1268-78.
4. Jin C, et al. *Appl Environ Microbiol* 2009 ; 75 : 3373-6.

> Les *Wolbachia* sont des bactéries symbiotiques<sup>1</sup> intracellulaires, de transmission maternelle, qui infectent environ

60 % de tous les insectes dans le monde et influencent leur durée de vie. Mais malheureusement, elles épargnent les vecteurs des pathogènes d'importance majeure pour l'homme que sont les arbovirus de la dengue (DENV) et Chikungunya (CHIKV), dont le vecteur est *Aedes aegypti*. *Wolbachia* n'est pas non plus un symbiote naturel des anophèles vecteurs du paludisme. L'incubation des virus et parasites est longue dans le moustique, il était donc logique de penser diminuer la transmission du pathogène en réduisant la durée de vie du moustique adulte. Cette approche a été réalisée avec succès en 2009 en infectant *Aedes aegypti* par *Wolbachia wMelPop-CLA*, puisque la durée de vie des femelles adultes *Aedes aegypti* a été réduite de 50 % [1]. La propriété antivirale de *Wolbachia pipientis* a également été étudiée et prouvée chez *Drosophila melanogaster* [2]. Des chercheurs de Brisbane, Australie, ont poursuivi cette étude en analysant comment *Wolbachia* interfère avec la compétence du moustique à héberger et transmettre des pathogènes comme les arbovirus, voire Plasmodium, indépendamment de la durée de vie du vecteur [3]. De fait, chez les moustiques infectés par *Wolbachia*, l'arbovirus DEN et l'alphavirus CHKV ont un taux d'infectivité bien moindre (taux bas de copies virales, charge virale faible, etc.). Ces données ont été reproduites pour un modèle de paludisme aviaire *A. aegypti-P. gallina-*

*ceum*, avec l'animal infecté un ADN génomique du Plasmodium environ

28 fois moins abondant que chez le témoin et une réduction des oocytes matures (et donc de la transmissibilité du parasite). La même souche de *Wolbachia wMelPop*, enfin, est susceptible d'infecter *Anopheles gambiae*, vecteur du paludisme [4]. L'interférence de cette souche de *Wolbachia* avec une infection productive par des pathogènes chez le moustique est donc générale et fondamentale, et il était logique d'attendre une stimulation des gènes effecteurs de l'immunité. Cette stimulation (jusqu'à x 100) existe pour certains gènes (défensines, protéines à thioester ou lectines de type C), mais sans modification significative de la voie de l'immunité innée, comme on aurait pu l'attendre. Une autre hypothèse serait la compétition pour des composants clés de la cellule (lipides, acides gras, cholestérol...) entre *Wolbachia* et les parasites ou virus. Un paradoxe : certains moustiques, *A. albopictus*, infectés par *Wolbachia*, sont cependant vecteurs de pathogènes, mais l'élément capital corrélant avec une interférence virale efficace par le symbiote est la distribution tissulaire de *Wolbachia*, qui peut être restreinte ou large selon les espèces. *Wolbachia* s'oppose donc à la transmission du pathogène par le moustique par deux moyens distincts et complémentaires : en interférant avec l'infection virale ou parasitaire, et en réduisant la durée de vie du moustique. Étape suivante : déterminer si *Wolbachia* peut agir de même chez les anophèles vecteurs du paludisme humain. Ce serait alors une nouvelle piste thérapeutique... ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

<sup>1</sup> « *Wolbachia* est un endosymbiote hérité maternellement qui infecte une large gamme d'invertébrés. On utilise le terme de symbiote pour caractériser une variété de bactéries qui établissent une interaction/infection soutenue avec leur hôte au cours de laquelle la colonisation et la multiplication sont contrôlées sans compromettre la vitalité de l'hôte » (Philippe Sansonetti).

## > La toux est l'un des symptômes pour

lesquels on consulte le plus souvent un médecin de famille. Malheureusement, les traitements antitussifs en vente libre semblent peu efficaces [1]. Or, une équipe britannique vient de montrer que des irritants

retrouvés dans la fumée de cigarette et d'automobile causent la toux en activant le récepteur ionotropique TRPA1 (*transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1*). D'après les auteurs, il s'agirait du seul récepteur-canal provoquant ce symptôme qui répond à ces substances. À défaut d'un air plus propre, TRPA1 constitue donc une cible de choix pour mettre au point un traitement antitussif contre certains stimulus ambiants, mais aussi, selon les auteurs, possiblement contre des inducteurs endogènes inflammatoires [2]. TRPA1 est un récepteur qui fonctionne de plus comme un canal cationique non sélectif de la famille TRP. En réponse à différents types de stimulus, les membres de cette famille initient un signal nerveux en dépolarisant la membrane de leur neurone lorsqu'ils ouvrent leur canal cationique et laissent entrer massivement des ions calcium et sodium.

TRPA1 est ainsi activé par le froid, mais aussi par divers ligands. L'un d'eux est l'acroléine, une molécule qu'on retrouve dans les polluants atmosphériques tels que les rejets de pots d'échappement d'automobile et la fumée de cigarette. Après avoir établi que des cellules en culture transfectées avec TRPA1 répondaient de façon spécifique à des concentrations micromolaires d'acroléine (semblables à celles retrouvées dans la fumée de cigarette [3]) et d'aldéhyde cinnamique, un autre ligand de ce récepteur, les chercheurs ont disséqué le nerf vague de cochons d'Inde, ainsi que de poumons de don-

## Ton anti-TRPA1 t'a-t-il ôté ta toux ?

1. Schroeder K, et al. *Br Med J* 2002 ; 324 : 329-331.
2. Birrell MA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 1042-7.
3. André E, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2574-82.
4. Taylor-Clark TE, et al. *J Physiol* 2008 ; 586 : 3447-59.

neurs humains. Ils ont alors pu montrer que l'acroléine pouvait induire une dépolarisation

dans ces neurones, alors que d'autres irritants, comme la capsaïcine, en était incapables. Par contre, des inhibiteurs spécifiques de TRPA1 bloquaient l'action de ses agonistes.

Et ces derniers n'avaient aucun effet sur des nerfs vagues prélevés chez des souris *Trpa1*<sup>-/-</sup>. Les auteurs ont ensuite démontré que l'acroléine et l'aldéhyde cinnamique pouvaient déclencher des crises de toux lorsqu'inhalés par des cochons d'Inde et des volontaires humains. Toutefois, un excès d'antagonistes spécifiques de TRPA1 pouvait bloquer l'induction des accès de toux, confirmant ainsi que certains irritants atmosphériques induisent la toux en activant le récepteur TRPA1.

En fin de compte, à l'aide de quelques expériences conceptuellement simples et une bonne dextérité, les chercheurs britanniques ont identifié une première cible moléculaire pour un traitement antitussif contre les effets de la pollution atmosphérique. De plus, comme des produits de réactions inflammatoires peuvent également activer TRPA1 [4], les auteurs suggèrent qu'on pourrait aussi se servir de ce récepteur pour élaborer une thérapie antitussive dans le contexte inflammatoire de maladies comme l'asthme ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives. ♦

Bruno Lamolet

Médecine/Sciences - Montréal, Québec, Canada

lamolet\_bruno@yahoo.ca





### > L'obtention de lignées de cellules viables ayant un génome

haploïde pourrait aider à caractériser les conséquences de mutations récessives, mais chez les mammifères, aucun développement haploïde n'est possible et les cellules haploïdes prolifèrent mal et sont génétiquement instables. Des chercheurs de Singapour ont récemment obtenu des lignées de cellules souches embryonnaires (ES) haploïdes chez le poisson Medaka (*oryzias latipes*) [1]. Pour dériver ces cellules, les auteurs ont tout d'abord induit un processus de gynogénèse, une technique classique chez le poisson : l'œuf est activé par des spermatozoïdes ayant subi un traitement mutagène (ici un rayonnement UV) ce qui supprime la contribution nucléaire paternelle et résulte en un embryon haploïde non viable à terme. Les blastomères haploïdes ont ensuite été dissociés des embryons précoces gynogénétiques et cultivés, et trois lignées ES ont été obtenues, dont 75 % des cellules étaient haploïdes. Ces lignées ont été cultivées plus de 18 mois, et la proportion de cellules haploïdes (75 %) est resté remarquablement stable. Ces cellules ES haploïdes ont tous les attributs des cellules ES diploïdes de mammifères : autorenouvellement indéfini, expression des orthologues des gènes pluripotents *oct4*, *nanog*, *sall4*, *ronine*, et *klf4*, formation de corps embryoides contenant les dérivés des 3 feuillettes embryonnaires, preuve de la pluripotence des lignées. Cette pluripotence est aussi analysée *in vivo*, puisque comme chez la souris, on peut transplanter les cellules ES dans des embryons medaka diploïdes hôtes au stade de blastula et démontrer leur contribution à l'ensemble des tissus de l'embryon et de l'adulte, y compris la lignée germinale. Les auteurs ont aussi tiré parti de l'haploïdie de ces cellules dans

## Cellules souches embryonnaires haploïdes pluripotentes chez le poisson Medaka

1. Yi M, et al. *Science* 2009 ; 326 : 430-3.



une technique dite de « semi-clonage » : elle consiste à combiner le noyau d'une cellule somatique mitotique rendu haploïde et le noyau spontanément haploïde d'un gamète. Il y a donc dans ce cas une contribution biparentale au patrimoine de l'œuf, comme lors d'une fécondation, mais l'un des noyaux est mitotique et l'autre noyau méiotique. Dans cette étude, le noyau de cellules ES medaka haploïdes a été transféré dans un ovocyte mature également haploïde ; cette technique, très inefficace (667 ovocytes injectés), a abouti à la production de 3 têtards et d'un poisson femelle viable et fertile, dont

la descendance a été analysée sur plusieurs générations, sans que des anomalies majeures n'aient été détectées, prouvant l'intégrité génomique des cellules ES haploïdes. Cet article est avant tout une réussite technologique, reste à déterminer l'intérêt de ces lignées ES dans la modélisation de certaines maladies humaines, comme cela a été démontré pour le poisson zèbre ou la drosophile. ♦

**Laure Coulombel**

médecine/sciences

✉ [lcoulombel@medecinesciences.org](mailto:lcoulombel@medecinesciences.org)

## L'élévation de température comme risque de guerres civiles en Afrique

1. Burka MB, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 20670-4.

> On n'a connu que trop

les guerres civiles, en Afrique surtout, et leurs conséquences humanitaires, elles ont sévi dans les deux tiers des pays de ce continent depuis 1960, avec la souffrance et les pertes humaines que ces conflits ont engendré. Les avertissements des écologistes, la conférence de Copenhague, ont situé les changements climatiques au centre de nos préoccupations. Un article paru récemment, collaboration entre les plus prestigieuses universités américaines (Berkeley, New York, Harvard et Stanford), établit une relation très précise entre ces deux paramètres (guerres civiles et changements climatiques) [1]. Les auteurs insistent sur l'effet des changements de climat sur l'agriculture, et donc la nourriture disponible, dans un continent dont l'économie est largement agricole : 50 % de l'alimentation, 90 % des emplois, souvent l'unique source de revenus. On avait déjà, dans cette perspective et sur la base de données historiques remontant à l'an 1400 incriminé la pluviométrie dans la relation entre survenue des guerres et années arides. Les auteurs ont évalué les données climatiques de l'Afrique contemporaine entre 1981 et 2002 et concluent que l'élévation de température est un indicateur plus fiable que le régime des pluies, le mécanisme d'action de la chaleur pouvant être une évaporation accrue des récoltes ou leur maturation accélérée. L'analyse statistique montre qu'il y a corrélation entre une augmentation de température de 1°C et une augmentation du risque de guerre civile de 4,5 % la même année, de 0,9 % l'année suivante. Des variantes du modèle proposé aboutissent au même résultat si on y inclut divers paramètres, préci-

pitations, revenu par habitant. C'est donc à partir de ce modèle que les auteurs ont fait une évaluation prospective jusqu'en 2030. Les auteurs ont divisé l'Afrique en 5 zones : Sahel, Afrique de l'Ouest, de l'Est, Centrale, et du Sud. L'élévation de température à prévoir se situe partout autour de + 1°C (0,7°C à 1,6°C), et la projection permet d'inférer un accroissement des guerres civiles autour de 5,9 % dans chaque zone. Étant donné le nombre de pays impliqués, l'augmentation du risque global d'émergence de conflits serait d'environ 54 %, pouvant entraîner 393 000 décès liés à des faits de guerre, et tous les désordres économiques prévisibles, sans qu'il soit possible de savoir si la guerre serait cause ou effet. Ces chiffres font peur, et les auteurs, précisant qu'il s'agit de projections, et non de prédictions, posent la question des moyens d'action dont dispose la société. Comme il semble peu probable qu'on puisse s'opposer d'ici 20 ans à l'élévation de température, c'est donc au niveau de l'économie qu'il faut penser une action. Peut-on adapter l'agriculture aux températures élevées ? Pourrait-on par ailleurs fournir aux pays pauvres la protection d'une assurance des récoltes qui soit fonction des désordres climatiques ? Les solutions sont à inventer si on veut éviter les violences. ♦



pitations, revenu par habitant. C'est donc à partir de ce modèle que les auteurs ont fait une évaluation prospective jusqu'en 2030. Les auteurs ont divisé l'Afrique en 5 zones : Sahel, Afrique de l'Ouest, de l'Est, Centrale, et du Sud. L'élévation de température à prévoir se situe partout autour de + 1°C (0,7°C à 1,6°C), et la projection permet d'inférer un accroissement des guerres civiles autour de 5,9 % dans chaque zone. Étant donné le nombre de pays impliqués, l'augmentation du risque global d'émergence de conflits serait d'environ 54 %, pouvant entraîner 393 000 décès liés à des faits de guerre, et tous les désordres économiques prévisibles, sans qu'il soit possible de savoir si la guerre serait cause ou effet. Ces chiffres font peur, et les auteurs, précisant qu'il s'agit de projections, et non de prédictions, posent la question des moyens d'action dont dispose la société. Comme il semble peu probable qu'on puisse s'opposer d'ici 20 ans à l'élévation de température, c'est donc au niveau de l'économie qu'il faut penser une action. Peut-on adapter l'agriculture aux températures élevées ? Pourrait-on par ailleurs fournir aux pays pauvres la protection d'une assurance des récoltes qui soit fonction des désordres climatiques ? Les solutions sont à inventer si on veut éviter les violences. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France


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

## L'obésité risque de masquer les bienfaits de la diminution du tabagisme

1. Stewart ST, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2252-60.

### > Les tendances récentes de l'évolution


du tabagisme et de l'obésité aux États-Unis vont en sens inverse. Au cours des quinze dernières années, la prévalence du tabagisme a diminué de 20 % alors que celle de l'obésité augmentait de 48 %. Stewart et al. [1] se sont demandé si les effets bénéfiques sur l'espérance de vie et la qualité de la vie du premier processus compenseraient les effets néfastes du second dans l'hypothèse où les tendances observées de 1978 à 2006 se confirmeraient. Pour calculer ces tendances, les auteurs ont fait appel aux données de l'Observatoire national de santé et de nutrition (*National Health and nutrition interview or examination survey*) recueillies par l'interrogatoire pour le tabagisme et l'examen clinique pour l'obésité. Le calcul de l'index de masse corporelle chez 10 000 à 15 000 sujets environ tenait compte de l'âge et du sexe au cours de 4 périodes entre 1971 et 2006 et distinguait surpoids, obésité simple et obésité morbide. Pour estimer le degré de tabagisme, la population examinée (23 000 à 95 000 individus) fut divisée en fumeurs habituels, anciens fumeurs ayant fumé dans les 10 dernières années, anciens fumeurs ne fumant plus depuis 10 ans, et sujets n'ayant jamais fumé. Plusieurs périodes de deux ans étaient choisies entre 1978 et 2006. Les effets du tabagisme et de l'obésité sur la qualité de vie furent appréciés à partir de données de l'année 2003 groupant les sujets dont l'obésité et le tabagisme avaient été analysés et qui avaient répondu à un questionnaire sur leur qualité de vie. L'analyse des données s'est faite en quatre étapes dans les 16 groupes de sujets constitués après combinaison des don-



nées : la prédiction des prévalences futures du tabagisme et de l'obésité en admettant une poursuite des tendances des années passées, l'estimation des risques relatifs de décès, l'établissement de tableaux d'espérance de vie, l'appréciation des effets sur la qualité de vie. Les calculs montrent que de 2005 à 2020, la prévalence du tabagisme diminuera de 21 % et celle des sujets de poids normal de 35 %. On peut prévoir que 45 % de la population américaine sera obèse en 2020. En prenant comme sujet type l'adulte de 18 ans et comme période de référence 2005-2020, on prévoit que la diminution du tabagisme augmentera en moyenne sa durée de vie de 0,31 ans. En revanche, la progression de l'obésité diminuera sa durée de vie globale de 1,02 ans et sa durée de vie en bonne santé de 1,32 ans. Au total, l'espérance de vie diminuera de 0,71 ans et la durée de vie en bonne santé de 0,91 ans. Dans le cas où tous les adultes auraient un poids normal et seraient non fumeurs, l'augmentation de l'espérance de vie serait de 3,76 ans et celle d'une durée de vie en bonne santé de 5,16 ans. Cette étude montre clairement que si la progression de l'obésité dans la population américaine n'est pas enrayée, les effets néfastes l'emporteront, même si le tabagisme diminue. L'augmentation continue de la durée de vie observée depuis le début du <sup>xx</sup>e siècle s'effritera et même pourra s'inverser. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr



> Le règne animal offre une vaste gamme de tailles, alors que la taille des cellules, elle, ne varie guère, et que tous les animaux se développent à partir d'une cellule unique, d'où la question de la régulation du nombre de ces cellules, qui apparaît comme le déterminant principal de la taille finale de l'animal. C'est cette question qu'a posé Michael A. Crickmore pendant son travail de thèse, et qui lui vaut, grand gagnant du *GE & Science Prize for Young Life Scientists*, d'en exposer avec brillance les conclusions dans un essai publié dans *Science* [1]. Il est difficile d'aborder ce problème de taille en comparant souris et éléphant, et

la comparaison d'organes est plus accessible. On sait par exemple que les facteurs de transcription Hox spécifient l'identité des doigts de nos mains et pieds, comme J.F. le Garrec nous l'avait rapporté [2], mais comment leur longueur est programmée reste un mystère. M. Crickmore tire parti du modèle des ailes de *Drosophila melanogaster* : cette mouche possède 2 paires d'ailes, de vraies ailes issues de disques imaginaux d'environ 50 000 cellules et d'autres plus petites, les haltères, issues de disques imaginaux de 10 000 cellules. Or, ces deux ailes diffèrent par l'expression du gène Hox *Ultrabithorax* (*Ubx*), présent dans les haltères, mais pas dans les ailes. Si l'on mute ce gène au hasard dans certaines parties des haltères, leur taille s'accroît, non seulement dans les régions dépourvues de *Ubx*, mais aussi dans les régions voisines qui expriment ce gène [2], ce qui suggère forcément l'intervention d'un autre larron diffusible. Il s'agit de *decapentaplegic* (*dpp*), un morphogène de la famille des BMP (*bone morphogenetic protein*) stimulant la croissance. Normalement, *dpp* est moins transcrit dans les haltères que dans les ailes, et, qui plus est, son gradient de diffusion est également plus limité dans les haltères. Pourquoi ? Cette restriction de mobilité de *Dpp* est due à celle de son récepteur, *thickveins* (*tkv*), exprimé en plus grande quantité dans les haltères, immobilisant ainsi le morphogène. Et revoilà *Ubx*, qui réprime un répresseur de *tkv* et donc accroît la transcription de ce dernier [3]. Vous suivez ? Le réseau se complique : le piégeage de *Dpp* par son récepteur

## Pourquoi la grenouille ne peut pas se faire aussi grosse que le bœuf

1. Crickmore MA. *Science* 2009 ; 326 : 1360-1.
2. Le Garrec JF. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 457-8.
3. Crickmore MA, Mann RS. *Science* 2006 ; 313 : 63-8.

l'immobilise dans la cellule qui le produit, et le signal en aval de

*tkv* entraîne un rétrocontrôle négatif sur *dpp* qui finit par diminuer la quantité de *Dpp*, et donc... par ricochet, la taille de l'aile haltère. Et voilà comment une minime modification d'un gène (*Ubx*) dans quelques cellules seulement entraîne au bout de la chaîne une différence de taille de l'organe entier. Est-ce là un principe général de régulation de la taille des organes ? Ce même principe pourrait être appliqué à d'autres morphogènes, dont les Wnt et Hedgehog, qui agissent via des protéoglycannes à héparane sulfaté (HSPG). Ces derniers sont aussi modifiés dans les haltères, et *Ubx*, par l'intermédiaire du facteur engrailed, réprime sélectivement certains HSPG dans la partie postérieure de l'altère, réduisant la mobilité des morphogènes, et expliquant probablement la taille plus petite de cette partie postérieure en comparaison de la partie antérieure... Extrême importance donc du réseau de régulation des morphogènes, quantitative mais aussi qualitative. Mais est-ce suffisant pour expliquer les différences entre souris et éléphant, ou pour que la grenouille se fasse aussi grosse que le bœuf ? Questions de taille à résoudre pour ce jeune et brillant chercheur. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr



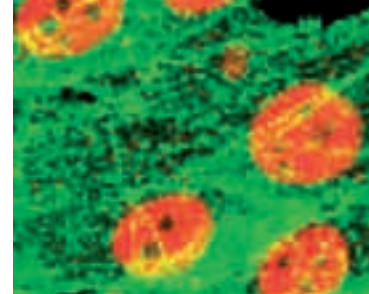
## La $PGF_{2\alpha}$ : un nouveau facteur de fibrose pulmonaire

1. Oga T, et al. *Nat Med* 2009 ; 12 : 1426-31.
2. Nagase T, et al. *Nat Med* 2002 ; 8 : 480-4.

une maladie chronique caractérisée par l'abondance des fibroblastes et l'excès de dépôt de collagène et des autres protéines de la matrice extracellulaire (MEC). Elle conduit à l'insuffisance respiratoire sévère. Le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ) est considéré comme un élément essentiel dans sa survenue, mais il n'est pas seul en cause dans le modèle classique de fibrose pulmonaire chez la souris induite par la bléomycine. Aussi, Oga et al. [1] ont-ils recherché l'existence d'un facteur supplémentaire de fibrose. Ils se sont orientés vers les prostaglandines parce que les souris dépourvues de phospholipase  $A_2^1$  sont résistantes à la bléomycine [2]. Ils ont utilisé 7 groupes de souris, chacun invalidé pour un ou plusieurs des récepteurs des prostaglandines suivantes : PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub> (thromboxane). Les souris reçurent de la bléomycine par voie intratrachéale et furent sacrifiées 3 semaines après, et le degré de fibrose fut apprécié. Les seules souris résistant à la fibrose et dont la fonction respiratoire était conservée étaient les souris *Ptgfr*<sup>-/-</sup> (dépourvues du récepteur de la PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ). En revanche, les signes locaux d'inflammation étaient identiques à ceux constatés chez les souris sauvages. L'étude du transcriptome du tissu pulmonaire montra chez les souris *Ptgfr*<sup>-/-</sup> la diminution des transcrits codant pour les différentes isoformes du collagène et d'autres protéines de la MEC alors que ceux

> **La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est**

codant des cytokines proinflammatoires était conservés. En particulier, la synthèse du TGF- $\beta$  et la



phosphorylation de SMAD2, un intermédiaire essentiel de sa voie de signalisation, n'étaient pas modifiées. L'indépendance de la PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  vis-à-vis du TGF- $\beta$  fut confirmée par l'action additive d'un antagoniste de la voie du TGF- $\beta$  sur la diminution de la fibrose chez les souris *Ptgfr*<sup>-/-</sup>. Afin de montrer que la PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  pouvait effectivement intervenir dans la fibrose pulmonaire, les auteurs vérifièrent que *Ptgfr* était bien exprimé dans les poumons et, plus particulièrement, dans les fibroblastes. Le ligand PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  était présent dans les cellules du liquide de lavage bronchique et dans les poumons des souris traitées par la bléomycine. De plus, la PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  augmentait la prolifération des fibroblastes des souris sauvages et leur synthèse de collagène alors qu'elle était inactive chez les souris *Ptgfr*<sup>-/-</sup> et en présence d'un antagoniste spécifique de *Ptgfr*. PGF<sub>2 $\alpha$</sub> /Ptgfr interviennent à l'étape de la transcription des gènes codant le collagène et les protéines de la MEC. Ces résultats incitent à considérer *Ptgfr* comme une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de la FPI. L'utilisation d'antagonistes spécifiques de ce récepteur pourrait s'ajouter à ceux ciblant le TGF- $\beta$ . ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

<sup>1</sup> Les phospholipases A2 sont des enzymes qui hydrolysent les phospholipides en générant de l'acide arachidonique, précurseur de biosynthèse des eicosanoïdes



> **Les iPS (induced pluripotent stem cells) exercent** aujourd'hui un monopole (abusif) pour tout ce qui touche à la thérapie cellulaire future, au risque d'occulter tout autre stratégie innovante - mais moins spectaculaire - dans ce domaine. C'est en particulier le cas des essais de reprogrammation de cellules différenciées tissulaires non pas en cellules souches pluripotentes, mais plus simplement en

progéniteurs d'une autre population cellulaire coexistant dans ce même tissu, par exemple des lymphocytes B en macrophages [1] ou des cellules acinaires pancréatiques en cellules  $\beta$  sécrétant de l'insuline [2]. Une équipe américaine décrit aujourd'hui dans *Nature Chemical Biology* comment une petite molécule peut moduler la spécification de cellules souches germinales (CSG) en gamètes mâles ou femelles [3]. Le modèle est celui du nématode *C. elegans*. Chez les animaux hermaphrodites, les CSG produisent du sperme au stade larvaire et des ovocytes chez l'adulte, ces derniers étant fécondés par le sperme résiduel. Les mécanismes moléculaires de cette gamétogenèse complexe ont été décryptés grâce à des mutants génétiques dont certains ne produisent que du sperme, ou au contraire que des ovocytes. Tout au long de la vie du nématode, les CSG gardent la double potentialité, et leur destinée vers la voie de différenciation mâle ou femelle dépend des « instructions » de l'environnement - et en particulier de l'intensité de la signalisation MAPK. Judith Kimble et ses

1. Xie H, et al. *Cell* 2004 ; 117 : 663-76.
2. Zhou Q, Melton DA. *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 : 382-8.
3. Morgan CT, et al. *Nat Chem Biol* 2010 ; online DOI 10.1038.

collaborateurs ont utilisé des mutants ne fabriquant que du sperme à

la suite de l'altération du pro-

## Reprogrammation partielle *in vivo* : mieux que les iPS ?

cessus séquentiel de spécification des CSG, et démontré que l'administration à ces mutants d'une petite molécule inhibant la voie Ras-ERK est capable d'induire en 24h la production d'ovocytes (deux autres inhibiteurs de MEK1/2 ont d'ailleurs le même effet). Ces ovocytes sont fonctionnels puisqu'ils peuvent être fécondés et se développer en des embryons qui se développeront normalement, même si les adultes sont stériles puisqu'ils gardent la mutation génétique initiale les privant d'ovocytes. Les auteurs ont vérifié que ce composé n'intervenait pas de façon indirecte sur la prolifération ou l'apoptose des CSG. Reste à comprendre si cet interrupteur chimique induit chez les mutants modèles une *transdifférenciation* de gamètes mâles en gamètes femelles ou une *transdétermination* en amont au niveau des CSG. C'est en tout cas une approche intéressante, et prenons en le pari, peut-être plus réaliste pour une application humaine que ces fameuses iPS, parce qu'elle est simple et agit sur les cellules *in situ*, ce qui est préférable quand on sait l'importance (et la complexité) de la niche sur le fonctionnement harmonieux des cellules souches. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr

## Le génome du panda géant

1. Wang J, et al. *Nature* 2010 ; 463 : 311-7.
2. Wang J, et al. *Nature* 2008 ; 456 : 60-5.

> En Chine, le panda géant (*Ailuropoda melanoleuca*) est un « trésor national », et sans

doute l'animal le plus visité du zoo de Pékin. Il est célèbre aussi comme logo de l'association WWF (*World Wildlife Fund*), fondée par le petit fils de Thomas Huxley, le célèbre défenseur de Darwin. Car ce gros mammifère, ours-chat en chinois, fait en effet partie des espèces menacées. C'est pourquoi, lorsque les autorités chinoises, au cours de l'année du rat (2008), annoncèrent que le génome du grand panda allait être décrypté, la plupart des journaux relatèrent la nouvelle qui suscita un grand intérêt dans tout le pays. C'est désormais chose faite. Une carte assez détaillée vient d'être établie et les résultats sont publiés dans la revue *Nature* [1]. Elle est le fruit du travail d'une équipe de l'Institut de génomique de Pékin (situé à Shenzhen, au sud de la Chine, où la moyenne d'âge des chercheurs ne dépasse pas 25 ans) en collaboration avec quelques équipes internationales, coordonnée par Jun Wang qui avait déjà participé en 2008 au séquençage du premier homme asiatique (de l'ethnie Han) [2]. L'animal choisi fut une femelle du centre de recherche et d'élevage de Chendu, âgée de trois ans et surnommée Jingjing. Ce travail mérite d'être mentionné pour plusieurs raisons. D'abord,

c'est la première fois qu'un génome de cette complexité a été assemblé uniquement à l'aide d'un NGS ou séquenceur de nouvelle génération (*Illumina genome analyser*) sans passer préalablement par la technique de Sanger, suivi d'assemblages de contigs en utilisant *SOAPdenovo* (*short oligonucleotide analysis package*), une

nouvelle méthode développée spécialement pour assembler les courtes séquences obtenues par les NGS. D'après l'estimation de la taille du génome du panda, les auteurs estiment avoir couvert entre 94 et 96 % de l'ensemble du génome<sup>1</sup>. Ensuite, gros handicap pour sa survie, cet ursidé s'alimente essentiellement de tiges et de feuilles de bambous alors que les ours sont omnivores ou carnivores (quoique le grizzli, *Ursus arctos horribilis*, s'alimente à 80 % au moins de végétaux, mais de végétaux variés). Or, le panda est doté de tous les gènes codant les enzymes nécessaires aux carnivores. Il ne possède pas le gène



Le pouce du panda géant: hypertrophie du sésamoïde radial

codant la cellulase, ce qui n'est pas surprenant car les mammifères herbivores en sont dépourvus : la digestion de la cellulose est faite par des enzymes produits par les bactéries de la flore intestinale, et une étude de la flore du grand panda est en cours. Toutefois, peut-être a-t-on compris pourquoi *Ailuropoda melanoleuca* n'aime pas la viande : il a perdu une capacité gustative, celle qui permet de jouir d'un des cinq goûts fondamentaux, longtemps ignoré, l'umami (le délicieux

en japonais). Cette sensation est produite par le contact d'un récepteur présent dans des papilles gustatives avec l'ion carboxyle de l'acide glutamique (l'acide aminé le plus présent dans les protéines). Or, ce récepteur, l'hétérodimère TIR1/TIR3 est fonctionnellement perdu chez le grand panda chez qui *TIR1* est devenu un pseudogène (par

deux ruptures dans le cadre de lecture dans le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> exon). Enfin, les recherches pour comprendre le faible taux de fécondité des grands pandas sont restées négatives. Mais d'après le génome de Jingjing (sur l'ADN mitochondrial et 10 microsatellites), il semble que le taux d'hétérozygotie est élevé, ce qui est encourageant pour les efforts de reproduction en captivité (mais qui reste bien sûr à vérifier sur d'autres individus). ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



En 2006, 19 bébés pandas sont nés au centre de recherches de Wolong. Parmi eux, 17 ont survécu. La photo montre leur première sortie, le 7 novembre 2006. © Pandaclub

<sup>1</sup> <http://panda.genomics.org.cn/page/panda/index.jsp>