



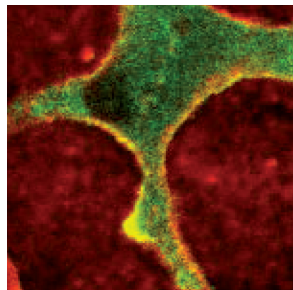
SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|--|
| <p>1081 • Un nouveau facteur circulant néphritigène</p> <p>1082 • La biologie structurale en cour de récréation</p> <p>1082 • Comment le phytoplasme s'adapte à son hôte</p> <p>1083 • Quand la <i>chromothripsis</i> devient germinale</p> <p>1083 • Ce n'est qu'une fleur nouvelle : <i>Spigelia genuflexa</i></p> <p>1084 • Le HB-EGF : un facteur aggravant la glomérulonéphrite rapidement progressive</p> | <p>1084 • TEM dans les cellules tumorales circulantes</p> <p>1085 • Testostérone et paternité</p> <p>1085 • Un « logiciel génétique » pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses</p> <p>1086 • La génétique des migrants... ailés</p> <p>1086 • L'artémisine, une histoire chinoise</p> <p>1087 • L'art réaliste des hommes des cavernes</p> <p>1087 • Mutations de BAP1 prédisposant aux mésothéliomes</p> <p>1088 • Encore plus souche que souche : un nouveau regard sur les cellules souches intestinales</p> |
|---|--|

> La glomérulosclérose segmentaire et focale

(GSF) est une des causes majeures de l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle a pour spécificité d'affecter un nombre important de patients transplantés, ce qui, joint à l'effet bénéfique des plasmaphèreses, suggère l'existence d'un facteur causal circulant chez le receveur. La maladie atteint initialement les podocytes dont les pieds sont effacés. Wei *et al.* [1] ont montré précédemment que l'augmentation de l'expression du récepteur de l'urokinase (uPAR, *urokinase-type plasminogen activator receptor*) dans ces cellules induisait le même type de lésion qu'accompagnait une protéinurie. Sachant que ce récepteur est aussi présent dans le sérum (suPAR), cette constatation a amené les auteurs à émettre l'hypothèse que uPAR était le facteur circulant recherché [2]. Ils ont d'abord montré que la concentration de uPAR dans le sérum (suPAR) était plus élevée chez les malades atteints de GSF que chez les sujets normaux ou les patients atteints d'autres néphropathies. Si on fixe à 3 ng/ml le seuil au-delà duquel la concentration de suPAR est anormale, 45 des 63 sujets atteints de GSF avaient une valeur élevée alors qu'aucun des 25 sujets atteints de syndrome néphrotique idiopathique n'entraînait dans cette catégorie. L'étude de suPAR montre qu'il n'est pas transporté par l'albumine sérique. La forme circulante correspond à un fragment de 22 kDa clivé à partir du récepteur membranaire. On doit noter que la concentration de l'urokinase, ligand de l'uPAR, reste normale chez les patients atteints de GSF. Utilisant du sérum de malade riche en suPAR ou la protéine recombinante, les auteurs ont montré que le récepteur soluble se liait à l'intégrine $\beta 3$ des podocytes humains en culture, puis l'activait comme le prouve la fixation d'un anticorps reconnaissant un épitope spécifique de l'intégrine activée. L'incubation avec du sérum de

Un nouveau facteur circulant néphritigène



est inhibée par des anticorps anti-uPAR ou un inhibiteur spécifique de la molécule. Une activation de l'intégrine $\beta 3$ est également détectée

dans les podocytes présents sur les coupes de biopsie rénale de malades atteints de GSF lorsqu'une rechute survient après transplantation. Le traitement habituel de la GSF étant la plasmaphérèse, les auteurs ont vérifié qu'elle entraînait effectivement une diminution importante de la concentration en suPAR. Dans une seconde série d'expériences, les auteurs ont utilisé des souris invalidées pour uPAR. L'injection d'uPAR à faibles doses reste sans effets alors qu'à fortes doses, elle provoque une néphropathie. Sachant que le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi d'*E. coli* stimule la production endogène de uPAR, les auteurs l'ont administré à des souris sauvages chez lesquelles un des deux reins avait été remplacé par un rein d'une souris invalidée pour uPAR. Ils ont constaté le dépôt d'uPAR sur les podocytes du rein transplanté, prouvant ainsi que ce dépôt peut se faire à partir d'une source endogène circulante de la molécule provenant du receveur. Ce travail identifie suPAR comme le facteur circulant responsable de la GSF. Il valide le traitement par plasmaphérèse et ouvre la voie à de nouveaux traitements qui inhiberaient l'activation de l'intégrine $\beta 3$. ♦

1. Wei C, *et al.* *Nat Med* 2008 ; 14 : 55-63.

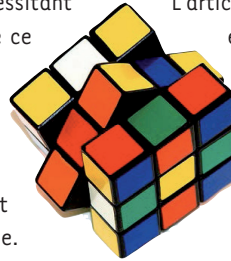
2. Wei C, *et al.* *Nat Med* 2011 ; 17 : 952-60.

sujets normaux n'est pas suivie d'effet. L'activation de l'intégrine $\beta 3$

Raymond Ardaillou
 raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

La biologie structurale en cour de récréation

sentait Jacques Haiech dans ces colonnes en novembre 2010 [1]. Il permet aux joueurs d'aligner manuellement les acides aminés. Le but est de replier les protéines et de prédire ainsi leur structure tridimensionnelle. Pour que les non initiés puissent jouer, on leur donne une règle de base : la liaison nécessitant le moins d'énergie est la plus pertinente. Initialement, l'objectif de ce jeu était d'analyser la façon dont les joueurs abordent et résolvent des puzzles complexes afin d'améliorer les algorithmes employés par les logiciels. En d'autres termes, comment utiliser l'intelligence collective pour modéliser plus habilement qu'un ordinateur. Les joueurs sont répartis en équipes concurrentes et chaque groupe peut proposer cinq prédictions différentes pour chaque séquence protéique. La revue *Nature* avait déjà consacré un article sur la manière de remodeler plusieurs protéines dont la structure tridimensionnelle avait jusque-là échappé aux scientifiques. Cette fois, c'est dans *Nature Structural Molecular Biology* [2] que les joueurs de *Foldit* apparaissent comme coauteurs de la découverte : la structure d'une protéase rétrovirale d'un virus du singe responsable d'un syndrome d'immunodéficience acquise. Cette protéase du M-PMV (*Mason-Pfizer monkey virus*) joue un rôle essentiel dans la maturation du virus et fait l'objet



1. Haiech J. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 922.

2. Khatib, et al. *Nat Struc Mol Biol* 2011 ; 18 septembre (online).

> Ça commence comme un jeu.

Foldit, littéralement « Plie-le », est un jeu vidéo expérimental créé en 2008, que nous présentait Jacques Haiech dans ces colonnes en novembre 2010 [1]. Il permet aux joueurs d'aligner manuellement les acides aminés. Le but est de replier les protéines et de prédire ainsi leur structure tridimensionnelle. Pour que les non initiés puissent jouer, on leur donne une règle de base : la liaison nécessitant le moins d'énergie est la plus pertinente. Initialement, l'objectif de ce jeu était d'analyser la façon dont les joueurs abordent et résolvent des puzzles complexes afin d'améliorer les algorithmes employés par les logiciels. En d'autres termes, comment utiliser l'intelligence collective pour modéliser plus habilement qu'un ordinateur. Les joueurs sont répartis en équipes concurrentes et chaque groupe peut proposer cinq prédictions différentes pour chaque séquence protéique. La revue *Nature* avait déjà consacré un article sur la manière de remodeler plusieurs protéines dont la structure tridimensionnelle avait jusque-là échappé aux scientifiques. Cette fois, c'est dans *Nature Structural Molecular Biology* [2] que les joueurs de *Foldit* apparaissent comme coauteurs de la découverte : la structure d'une protéase rétrovirale d'un virus du singe responsable d'un syndrome d'immunodéficience acquise. Cette protéase du M-PMV (*Mason-Pfizer monkey virus*) joue un rôle essentiel dans la maturation du virus et fait l'objet d'intenses recherches de drogues antivirales susceptibles

de l'inhiber. La protéine rétrovirale en question, composée de 114 résidus, cristallise sous forme d'un monomère, et pourtant les chercheurs, quelle que soit l'approche utilisée, n'avaient pas réussi à trouver sa structure tridimensionnelle. Il n'aura fallu que trois semaines aux joueurs de *Foldit* - dont un adolescent de 13 ans - pour améliorer la prédiction scientifique et résoudre une énigme vieille de dix ans ! Ça finit donc comme un *happy end*.

L'article se conclut en effet par un parangon de l'optimisme étatsunien : « *L'ingénuité des joueurs est une force formidable qui, si elle est canalisée correctement, permettra de solutionner de nombreux problèmes scientifiques* ». Ironie de l'histoire, depuis la diffusion internationale de l'article dans la grande presse, les biologistes en herbe, motivés par ce « *Yes, You Can !* » ont saturé les serveurs hébergeant le site ! Certes, cette capacité de cerveaux humains non initiés mis en commun pour résoudre des énigmes scientifiques force l'admiration, mais elle soulève une autre question : que sera l'impact à venir des réseaux sociaux dans les découvertes scientifiques et, de façon plus globale, dans notre compréhension du monde ? ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin, Paris, France

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

> Les micro-organismes parasitaires peuvent infecter

des hôtes différents, homme et insecte (paludisme) ou plantes et insectes dans le cas des phytoplasmes.

Ce passage d'un hôte à l'autre - *host switching* - est un élément essentiel du cycle de vie du parasite, et il est important d'en comprendre les mécanismes. Le problème a été analysé par

une équipe japonaise chez des bactéries pathogènes, les phytoplasmes, dont les effets sur les plantes et les récoltes sont dévastateurs [1]. Ces parasites intracellulaires infectent des plantes et des insectes, et les insectes se chargent de leur diffusion chez les plantes. Les génomes de quatre souches de phytoplasmes ont récemment été caractérisés ; leur taille est réduite et ils sont dépourvus de nombreux gènes nécessaires à la plupart des voies métaboliques essentielles à la vie cellulaire, y compris des gènes de virulence. Cela reflète le parasitisme intracellulaire strict de ces bactéries qui vivent aux dépens de l'environnement riche de leur hôte. L'hôte pouvant être une plante ou un insecte, comment l'expression des gènes des phytoplasmes s'adapte-t-elle à ces environnements très différents ? Les auteurs ont procédé par analyses transcriptomiques différentielles par *microarray* suivies de vérification par qRT-PCR. L'expression de 246 gènes (33 % du génome) varie de façon significative selon que le phytoplasme infecte une plante ou un insecte (sept gènes étaient exprimés uniquement dans un environnement insecte, et 24 uniquement dans un environnement plante). Parmi les différences, il faut noter l'utilisation différentielle de facteurs sigma (ARN polymérases) impliqués dans l'initiation de la transcription, *spoD* chez l'insecte, *fliA* chez la plante. Le niveau d'expression des gènes de plusieurs transporteurs était aussi dépendant de l'hôte : ainsi l'expression

Comment le phytoplasme s'adapte à son hôte

1. Oshima K, et al. *PLoS One* 2011 ; 5 : e23242.

du canal MscL, sensible à l'osmolarité, était cinq fois plus élevée chez les bactéries infectant une plante que chez celles infectant un insecte. Les

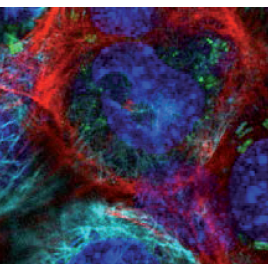
auteurs ont ensuite prouvé qu'effectivement cette expression élevée de MscL protégeait la

bactérie contre des modifications brutales de pression osmotique de la sève. L'expression du transporteur de zinc, *znuABC*, n'est détectée que chez les phytoplasmes infectant les insectes, dont l'environnement intracellulaire est pauvre en zinc. Un autre exemple est l'absence chez le phytoplasme de gènes codant les sous-unités d'ATP synthase de type F_1F_0 supposés indispensables à la vie cellulaire, apparemment compensée par une ATPase de type P2C, comparable aux pompes animales Na^+/K^+ et H^+/K^+ . D'autres différences existent dans les enzymes de la glycolyse, ou les protéines antigéniques de membrane - la protéine Amp par exemple interagissant avec le microfilament de l'insecte. Un rôle crucial enfin peut être attribué aux protéines directement sécrétées dans la cellule hôte : ainsi PAM486, surexprimée chez la plante (x 90 fois) et localisée par immunohistochimie. L'ensemble des résultats démontre une adaptation très importante de la bactérie à son hôte *via* une modification majeure d'expression des gènes. Il serait intéressant de rechercher les processus comparables au cours de parasitoses humaines. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr





> Dans une **Nouvelle** parue dans le numéro de novembre 2011 de *médecine/sciences* [1], nous discutons la découverte récente de réarrangements massifs du génome observés dans

différents types de cancers et qui ont pour particularité de n'affecter qu'une partie d'un chromosome [2]. Ces remaniements somatiques du génome, baptisés *chromothripsis*, correspondent probablement à un événement unique de fragmentation d'une région chromosomique et de reconstitution aberrante de celle-ci [2]. Nous n'avons pas tardé à en apprendre plus sur l'importance de ce phénomène puisqu'une étude vient de démontrer que la *chromothripsis* peut être constitutionnelle et à l'origine de pathologies malformatives chez l'homme [3]. L'équipe américaine qui a réalisé ce travail a mis en évidence chez 17 individus atteints de retards du développement associés à un déficit intellectuel, des réarrangements complexes d'une seule région chromosomique mais différents dans chaque cas. Le même type d'analyse réalisé, quand cela était possible, chez les parents des patients ont montré que cinq correspondaient à des réarrangements *de novo* tandis que quatre étaient transmis par la mère. Ces anomalies chromosomiques incluaient

de multiples inversions, translocations, délétions, duplications et triplications restreintes à un fragment d'un chromosome et structurellement très similaires aux réarrangements décrits dans les cancers. De plus, au niveau de la séquence des points de cassure, les auteurs ont mis en évidence l'insertion de séquences comprises entre 50 pb et 1550 pb, homologues à d'autres régions du même chromosome. Cette dernière observation suggère que la *chromothripsis* pourrait avoir pour origine moléculaire des mécanismes comme le FoStEs (*fork stalling and*

Quand la *chromothripsis* devient germinale



1. Reynaud C, Billaud M. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 921-3.
2. Stephens PJ, et al. *Cell* 2011 ; 144 : 27-40.
3. Liu P, et al. *Cell* 2011 ; 146 : 889-903.
4. Kloosterman WP, et al. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 1916-24.

template switching) qui impliquent une pause de la fourche de réplication lors de la synthèse de l'ADN suivie de changements itératifs de matrice du brin retardé [3]. Finalement, les auteurs présentent des arguments en faveur d'un seul événement catastrophique qui se déroulerait au cours de la réplication de l'ADN lors de la gamétogenèse ou à un stade postzygotique. Ces données sont corroborées par celles d'une équipe néerlandaise qui vient aussi d'identifier chez des patients des remaniements génomiques de type *chromothripsis* au niveau germinale [4]. Il ressort de ces études que les réarrangements génomiques complexes sont impliqués dans la formation et la progression des cancers mais aussi participent à l'étiologie des maladies congénitales. Par ailleurs, en dehors d'un contexte physiopathologique, on peut imaginer que la *chromothripsis* a joué un rôle dans les processus de spéciation au cours de l'évolution. À quand la suite ? Sans doute bientôt, au vu de la vitesse d'acquisition des connaissances dans ce domaine. ♦

Caroline Reynaud, Marc Billaud

Institut de biologie et de chimie des protéines,
69367 Lyon, France

Institut Albert Bonniot, Inserm/UJF, 38706 La Tronche, France

✉ Marc.Billaud@ujf-grenoble.fr

Ce n'est qu'une fleur nouvelle : *Spigelia genuflexa*

américaines. L'une d'entre elles est tristement célèbre : *S. anthelmia* L, ou herbe à la Brinvilliers, originaire d'Amérique latine mais largement naturalisée en Afrique et en Indonésie. La marquise l'aurait, paraît-il, utilisée pour empoisonner son père et ses frères en 1666. *S. anthelmia* L contient en effet un alcaloïde voisin de celui de la strychnine. Elle est encore utilisée de nos jours

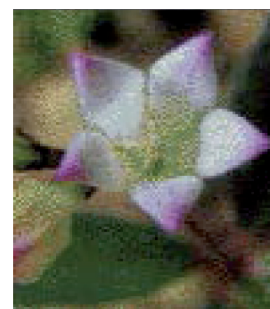
en homéopathie comme vermifuge. Il y a environ deux ans, une nouvelle espèce de *Spigelia* a été découverte au Brésil, dans la région de Bahia. Depuis, l'analyse moléculaire de la région ITS de l'ARNr a été réalisée et comparée à celle d'autres espèces de *Spigelia* L : elle confirme qu'il s'agit bien d'une nouvelle espèce [1]. Il fallait un œil bien exercé pour découvrir cette plante car elle est naine et éphémère, mesurant 1,5 à 25 cm et n'apparaissant qu'à la saison humide. Les feuilles sont opposées et regroupées par quatre sous l'inflorescence. La fleur en corolle est blanche avec cinq pointes de pétales violettes. Comme les cacahuètes (*Arachis hypogaea*), elle est géocarpe, c'est-à-dire qu'elle s'allonge

> La famille des **Loganiacées** comporte plus d'une dizaine de genres parmi lesquels les *Logania* et les *Spigelia*. Les quinze espèces de *Spigelia* sont essentiellement

en se courbant vers la terre par géotropisme positif ; elle dépose elle-même ses graines sur le sol, voire dans le sol, s'il s'agit d'un tapis de mousse par exemple, d'où son nom *S. genuflexa*. Cette autochorie est plus rare et plus discrète que celle des Balsamines

(*Impatiens balsamina*),

qui font éclater leurs capsules allongées au moindre effleurement ou que celle du gui (*Viscum album*) dont le fruit explose littéralement, mais elle est moins élégante que l'anémochorie des pissenlits (*Taraxacum*) dont les akènes à aigrette sont portés par le vent. ♦



...Et ce n'est qu'une fleur nouvelle
Et qui s'en va vers la grêle
Comme un petit radeau frêle
Sur l'océan

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

✉ simsimone.gilgenkrantz@gmail.com



> **La glomérulonéphrite rapidement progressive (GRP), anciennement glomérulonéphrite subaiguë maligne, est une maladie grave avec albuminurie et hématurie aboutissant à l'insuffisance rénale dans un délai très court. Sa marque histologique est la présence de croissants dans l'espace de Bowman. C'est une urgence en néphrologie, de pronostic sévère. Bollée et al. [1] se sont demandé si le couple HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor-like)/EGF-R (récepteur de l'EGF) intervenait dans le mécanisme de la maladie. Ils ont en premier étudié les reins d'un modèle murin obtenu après administration de sérum néphrotoxique anti-membrane basale glomérulaire, et montré l'abondance des transcrits codant le pro-HB-EGF dans les podocytes et les cellules de la capsule de Bowman des souris malades, et de la forme phosphorylée, c'est-à-dire active, de EGF-R. La spécificité de la phosphorylation était prouvée par l'extinction du signal après traitement des souris avec un inhibiteur de l'activité protéine kinase de l'EGF-R (AG1478). Aucun signal n'était détecté chez les souris *Hbegf*^{-/-}. Afin de montrer que le HB-EGF peut induire la migration des podocytes dans l'espace de Bowman, participant ainsi à la formation des croissants, les auteurs ont analysé *in vitro* la prolifération et la migration des podocytes de souris : celles-ci sont absentes lorsque les podocytes provenaient de souris *Hbegf*^{-/-} ou en présence de AG1478, mais robustes en présence de HB-EGF. L'activation du récepteur entraînait la réorganisation du cytosquelette d'actine et la formation de plissements à la surface, témoins de la motilité. L'administration de sérum néphrotoxique aux souris *Hbegf*^{-/-} induisait des lésions rénales atténuées voire aucune lésion. La mortalité était nulle comparée à 30 % de décès chez les souris sauvages. Il en était de même**

Le HB-EGF : un facteur aggravant la glomérulonéphrite rapidement progressive

chez les souris traitées par AG1478 ou par l'erlotinib, un inhibiteur de l'EGF-R utilisé en clinique humaine. Les auteurs ont montré que seul comptait le HB-EGF rénal parce que le sérum néphrotoxique a des effets identiques chez des souris irradiées dont le système hématopoïétique a été reconstitué avec des cellules de souris sauvages ou de souris *Hbegf*^{-/-}. Le rôle d'autres ligands d'EGF-R comme le TGF- α et l'épiréguiline a été éliminé, les souris invalidées pour l'une ou l'autre de ces cytokines n'étant pas protégées. Le rôle de HB-EGF podocytaire a été confirmé chez des souris dont le gène a été invalidé de façon conditionnelle dans les seuls podocytes, qui restent indemnes après administration de sérum néphrotoxique. Enfin, les auteurs ont constaté par immunofluorescence une expression élevée de HB-EGF dans les coupes de rein obtenues par biopsie chez des patients atteints de GRP. L'implication de l'HB-EGF et de son récepteur dans le mécanisme de la GRP incite fortement à utiliser chez ces malades des médicaments ciblant la voie HB-EGF-EGFR. \diamond

1. Bollée G, et al. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1242-50.

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

> **Dans les tumeurs solides, le processus métastatique s'accompagne de l'apparition de cellules tumorales circulantes (CTC) et d'un processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans une fraction des cellules de la tumeur primaire. Toutefois, un lien entre ces deux événements n'a pas été démontré pour autant. Le changement morphologique drastique associé à la TEM se traduit au niveau moléculaire par la disparition des marqueurs épithéliaux (cytokératine, E-cadhérine) au profit des marqueurs mésenchymateux (vimentine, N-cadhérine), conférant aux cellules des capacités migratoires et de résistance aux traitements. Plusieurs équipes ont récemment exploré l'hypothèse séduisante selon laquelle les CTC seraient le siège cellulaire de cette TEM cancéreuse : pour ce faire, elles ont examiné la signature moléculaire des CTC, identifiées jusqu'alors par leur morphologie ou leur phénotype épithélial (absence du marqueur hématopoïétique CD45, expression de cytokératine [CK]). Leurs résultats sont aussi surprenants qu'unanimes. Lecharpentier et al. [1], travaillant à partir du sang de patients atteints de cancer du poumon métastatique non à petites cellules, ont opté pour une technique de purification des CTC par ISET (*isolation by size of epithelial tumor cells*) combinée à l'analyse morphologique suivie d'un immunomarquage de la vimentine et de la cytokératine ; le groupe de Armstrong [2] a sélectionné par tri ferromagnétique des cellules mononucléées CD45⁻CK⁺ à partir du sang de sujets atteints de cancer du sein ou de la prostate, et identifié l'expression de la N-cadhérine et de la vimentine. Leurs analyses indiquent que plus que 75 % des CTC possèdent un phénotype hybride, avec coexpression de cytokératines, N-cadhérine et vimentine. Même constat de la part de l'équipe de Kallergi [3] pour des CTC CK⁺ issues de cancers du sein à différents stades, qui coexprimaient CK, vimentine et le gène clé de la TEM, *Twist*. De surcroît, il existe une**

TEM dans les cellules tumorales circulantes

corrélation entre la quantité de CTC hybrides détectées et le stade de la maladie : 56 % de CTC hybrides à un stade précoce, 74 % à un stade métastatique. Ces observations plaident en faveur de la survenue de la TEM dans les CTC, mais aussi d'un continuum phénotypique entre un état épithélial et un état mésenchymateux, suggérant que les capacités de survie et de résistance des cellules métastatiques pourraient dépendre plus de leur plasticité phénotypique que de leur destin cellulaire final. Néanmoins, seule une fraction des CTC sera capable de former des métastases. Il serait important d'affiner la caractérisation moléculaire des CTC et de leur hétérogénéité afin de mieux comprendre le processus métastatique et, peut-être, dégager des points d'attaque thérapeutique potentiels. Petit bémol à ne pas oublier, ces observations étant ponctuelles, il reste encore à prouver la dynamique de la séquence des événements entre tumeur primaire solide, CTC et métastase. \diamond



- 1. Lecharpentier A, et al. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 1338-41.
- 2. Armstrong AJ, et al. *Mol Cancer Res* 2011 ; 9 : 997-1007.
- 3. Kallergi G, et al. *Breast Cancer Res* 2011 ; 13 : R59.

Sophia Häfner

UMR7216, Université Paris-Diderot
75205 Paris Cedex 13, France

sophia.hafner@ens.fr



Testostérone et paternité

> Des chercheurs de l'Illinois viennent de découvrir (leur étude est faite dans une population de Philippins) que les hommes qui deviennent pères et qui s'occupent de leurs enfants ont une diminution significative de leur sécrétion de testostérone [1]. Les auteurs ont suivi pendant quatre années 624 hommes âgés de 21 à 26 ans : pendant cette période, un tiers des participants ont débuté une relation stable avec une femme et sont devenus pères pour la première fois. Le dosage de leur testostérone a été effectué chaque jour, matin et soir, à partir de prélèvements de salive. Ceux qui ont eu un enfant font partie du groupe d'hommes dont les taux initiaux de l'hormone étaient élevés. Après la naissance de l'enfant, ceux-ci ont diminué de façon significativement importante par rapport au taux de testostérone mesuré chez les hommes qui sont restés célibataires sans enfant. Et plus ils ont consacré de temps à l'enfant, plus leur taux de testostérone a diminué. Évidemment, comme tout ce qui concerne la sexualité humaine et les différences entre les hommes (*qui viennent de Mars*) et les femmes (*qui viennent de Vénus*), cette publication ne pouvait que faire les délices des médias : aussitôt, le *New York Time*, *Life*, de nombreux journaux en France et ailleurs, des chaînes de radio [2] ont annoncé la nouvelle. Certains scientifiques sont même intervenus pour rassurer les hommes : Lee Gettler, un des auteurs de l'article, souligne qu'il ne faut pas dramatiser en pensant « *Oh my God ! Fathers, don't take care of your kids because your testosterone will drop way down* ». Il n'empêche. Un des journaux français titre : la paternité « épuiserait » la testostérone, tandis qu'un autre rassure : il faut très peu de testostérone pour avoir une libido. On sent poindre l'effroi viril ! Pourtant, outre que les dosages de testostérone dans la salive comportent des risques d'erreurs

1. Gettler LT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 16194-9.
2. <http://www.franceinter.fr/emission-cafd-quel-lien-y-a-t-il-entre-testosterone-et-paternite>
3. Jones L, et al. *Public Health Nutrition* 2008 ; 11 : 1220-8.
4. Hirschenhauser K, Oliveira RF. *Animal Behaviour* 2006 ; 71 : 265-77.
5. Pasini W. *Les amours infidèles*. Paris : Odile Jacob, 2008 : 206 p.

non négligeables, on sait que chez l'homme jeune, le taux de l'hormone varie considérablement du soir au

matin et selon de nombreux facteurs, génétiques ou environnementaux. Mais surtout, il est intéressant de



© Fondation Virlanie (<http://www.virlanie.org.fr>)
*...On choisit pas non plus/les trottoirs de Manille
 Pour apprendre à marcher... Être né quelque part*

savoir pourquoi cette étude états-unienne a porté sur des Philippins. En effet, ces hommes proviennent de la cohorte CLHNS (*Cebu longitudinal health and nutrition survey*) qui avait pour but d'étudier l'effet des conditions socio-économiques défavorables sur les enfants nés entre le 1^{er} mai 1983 et avril 1984 : naissances prématurées, petit poids de naissance, rachitisme et retard de croissance à un an. Effectivement, 30 % à un an et près de 50 % à deux ans de ces petits étaient rachitiques [3]. Car à Cebu, comme à Manille, bien des gens vivent sous le seuil de pauvreté. Et ce sont les petits garçons de cette cohorte CLHNS, devenus à présent des hommes, qui ont, pour 100 pesos, participé à cette belle étude longitudinale dont les résultats sont peut-être exacts. Après tout, chez les vertébrés [4], en particulier chez les oiseaux monogames, la testostérone diminue d'autant plus chez les mâles que ceux-ci s'occupent activement de leurs petits [5]. Finalement, plutôt que de s'intéresser à leur taux de testostérone, qui au demeurant est normal, ne vaudrait-il pas mieux se préoccuper de leur situation socio-économique et chercher à savoir s'ils ont enfin réussi, avec leur femme et leur enfant, à passer au-dessus du seuil de pauvreté? ♦

Simone Gilgenkrantz
 médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Un « logiciel génétique » pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses

ordinateur des fichiers corrompus ou suspects. Une fois installé, l'utilitaire fonctionne de manière autonome en analysant les signatures des fichiers, puis en activant l'élimination des menaces informatiques détectées. Quel médecin ne rêverait pas d'avoir un système aussi performant pour faire disparaître les cellules tumorales d'un patient ? Le concept semble aussi fascinant que lointain, mais la biologie synthétique vient de rapprocher le rêve de la réalité. Une étude publiée dans la revue *Science* [1]

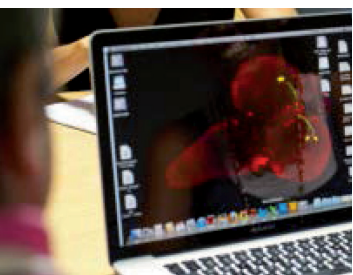
décrit la mise au point d'un circuit génique synthétique capable de réagir à la concentration intracellulaire de cinq petites molécules (des microARN ou miARN) permettant de différencier une catégorie de cellules cancéreuses, les cellules HeLa, des autres types cellulaires. Si cette signature moléculaire de miARN est détectée, le circuit multigénique active l'expression de la protéine proapoptotique Bax, qui provoque alors le suicide des cellules par apoptose.

1. Xie Z, et al. *Science* 2011 ; 333 : 1307-11.

Les autres cellules dont le profil d'expression des miARN est différent de celui des cellules HeLa sont épargnées. L'ADN du circuit logique, qui est formé de plusieurs gènes régulateurs, peut être comparé à une ligne de commande avec des opérateurs booléens, dont l'exécution dépend strictement des signaux d'entrée. Même si ce travail est encore loin de révolutionner les soins de santé, les biologistes synthétiques signent là un outil puissant et démontrent que le diagnostic et le traitement des tumeurs peuvent être envisagés à l'échelle cellulaire. Plusieurs défis majeurs restent à surmonter avant toute application en médecine, notamment le transfert efficace de l'ADN du circuit logique à l'intérieur des cellules de l'organisme. De plus, ces algorithmes biologiques devront être sophistiqués afin de tenir compte de la grande variété des types cellulaires présents chez l'adulte et de la diversité incroyable des cellules tumorales. ♦

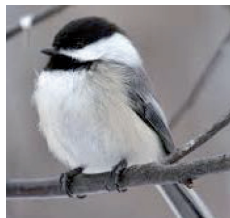
Abdel Aouacheria

Laboratoire de biologie moléculaire de la cellule (LBMC)
 UMR 5239 CNRS/ENS Lyon/Université Lyon 1/HCL, Lyon, France
abdel.aouacheria@ens-lyon.fr



> Au cours des millénaires, à l'ère quaternaire entre autres, au moment des invasions

glacières, quoi de plus simple pour les oiseaux que de s'enfuir à tire d'ailes vers des contrées au climat plus clément ? Ainsi s'établirent sans doute les trajets migratoires qui subsistent encore aujourd'hui. Beaucoup semblent immuables. D'autres se modifient en raison du réchauffement climatique ou de nouvelles opportunités : ainsi la persévérance des Britanniques à nourrir les fauvettes en hiver les a fait renoncer à leur migration vers le sud. Depuis des décennies, les ornithologues ont étudié la physiologie des processus migratoires : changement d'alimentation, hyperphagie, dépôts graisseux dans les tissus adipeux, modifications métaboliques, et enfin, pour les espèces diurnes, inversion du rythme circadien durant ces longues traversées nocturnes où les sens sont tenus en éveil. De nombreux travaux s'accordent à considérer que les variations migratoires et l'adaptation physiologique et morphologique à la migration sont dues à des différences génétiques, en particulier chez les passereaux. Mais jusqu'à présent, les études moléculaires n'avaient pu mettre en cause aucun gène. Pour la première fois, des chercheurs allemands et espagnols viennent de tenter une première approche sur des populations appartenant à 14 groupes de fauvettes à tête noire (*Sylvia atricapilla*) - de l'ordre des passériformes - représentant différents types de migrations observés dans cette espèce [1]. Quatre gènes susceptibles d'influencer les migrations ont été choisis : *CLOCK* (circadian locomotor output cycles kaput), *ADCYAP1* (adenylate cyclase-activating polypeptide 1), *CREB1* (cAMP response element-binding protein 1), et *NPAS2* (neuronal pas domain protein 2).



1. Mueller JC, et al. *Proc R Soc B* 2011 ; 278 : 2848-56.
2. Nagy AD, Csernus VJ. *Peptides* 2007 ; 28 : 1767-74.

Les polymorphismes de chacun ont été analysés à deux niveaux : (1) par étude comparative entre des individus d'une même population ; (2) entre des populations soit

La génétique des migrants... ailés

sédentaires de Gibraltar, Tenerife, Madère et du Cap Vert, soit migrantes, en tenant compte des distances de migrations (les plus grandes distances appartenant aux fauvettes de Russie occidentale allant en hiver au Kenya). Un polymorphisme situé dans la région 3'UTR du gène *ADCYAP1* semble être en relation avec le comportement migratoire. *ADCYAP1* code un polypeptide activant l'adénylate cyclase pituitaire : PACAP. Ce neuropeptide dont la structure primaire a été conservée au cours de l'évolution des amphibiens jusqu'à l'homme intéresse beaucoup les neurobiologistes ; il agirait comme neurotransmetteur, neuromodulateur, et neurohormone hypophysaire et surrénalienne. La cartographie des récepteurs de PACAP dans le cerveau révèle, entre autres, une localisation dans l'hypothalamus. Des travaux chez le poulet ont montré qu'il contrôlait le cycle circadien [2] et il est très donc probable qu'il intervient dans les migrations. Mais à présent, et étant donné les nombreuses possibilités d'action du produit du gène *ADCYAP1* sur les oiseaux sédentaires et migrants, il est encore trop tôt pour savoir si c'est sous son contrôle que se décide le départ. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simosimone.gilgenkrantz@gmail.com

L'artémisine, une histoire chinoise

connaître l'histoire, il faut se situer dans l'ambiance de la Révolution culturelle en Chine ; il s'agissait alors de soutenir le Nord-Vietnam dans sa guerre contre les États-Unis. La résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été un problème majeur pour les deux parties en conflit. La méfloquine, active en dose unique sur les parasites résistants à la chloroquine, a été le fruit de la recherche aux États-Unis [1]. Les Vietnamiens, dépourvus d'infrastructure scientifique ont, eux, demandé une aide en Chine. C'est l'histoire de l'artémisine qui est racontée dans *Cell* [2]. Mao lui-même et son premier ministre Zhou réunirent une conférence à Beijing en mai 1967. Le projet 523 qui fut élaboré réunissait plus de 500 chercheurs et impliquait 60 instituts. Au-delà d'un effet immédiat, la recherche devait explorer produits de synthèse et médecine traditionnelle en vue d'une action à long terme, le tout classé « secret défense ». L'information, circulant entre les membres du projet, ne devait en aucun cas s'extérioriser. Les auteurs de *Cell* n'en ont eu connaissance qu'en 2007, et en font crédit à Youyou Tu, alors chercheur à l'*Institute of Chinese Materia Medica*, de l'Académie des sciences de Chine. Ce n'est qu'en octobre 1981 qu'elle présenta son travail à une réunion de l'OMS à Beijing. Elle avait passé au crible plus de 2000 remèdes chinois traditionnels à base d'herbes, et essayé dans des modèles murins plus de 200 procédés traditionnels et 380 extraits de ces herbes, obtenant un résultat prometteur avec les extraits d'*Artemisia annua* (ou Quin hao), un genre d'armoise d'Asie,

1. Trenhome CM, et al. *Science* 1975 ; 190 : 792-4.
2. Miller LH, Su X. *Cell* 2011 ; 146 : 855-8.
3. Qinghaosu antimalarial coordinating research group. *Chin Med J* 1979 ; 12 : 811-6.
4. Klayman DL. *Science* 1985 ; 228 : 1049-55.

> Depuis la fin des années 1990, l'artémisine se présente comme le traitement de choix du paludisme et a sans doute sauvé des milliers de vie. Pour en

inhibant à 68 % la croissance du parasite. Après des résultats inconstants, on a cherché à améliorer les méthodes d'extraction, d'anciens manuels (283-343 AD) signalant

un effet néfaste d'une haute température. L'extrait restant toxique, on a soustrait une fraction acide pour obtenir un produit neutre, numéroté 191, dont le pouvoir inhibiteur atteignait 100 %, présenté par Youyou Tu en mars 1972 à Nankin lors d'un meeting 523, avec les paramètres permettant d'obtenir des cristaux d'artémisine pure. Dans deux autres instituts, au Yunnan et au Shandong, l'information a été utilisée pour produire la forme cristallisée de *A. annua* et faire les premiers essais chez l'homme. Ces résultats, publiés en 1979, le furent sans nom d'auteur, en donnant la formule chimique, lactone comportant un endoperoxyde essentiel [3]. En 1985 enfin, des données similaires furent publiées concernant la structure de l'artémisine après que la plante ait été retrouvée sur les rives du Potomac [4]. La recherche, devenue internationale, a montré l'intérêt de traitements combinés, et a développé des produits dérivés qui s'avèrent actifs et, au moins de façon temporaire, protecteurs contre une résistance. Des cas de résistance à l'artémisine ont cependant été signalés à la frontière du Cambodge, l'association avec des moustiquaires traitées par pyrèthroides montre que, là aussi, se développe une résistance. Le champ de la recherche reste largement ouvert, d'autres molécules comportant un endoperoxyde sont en cours d'étude, et en Afrique, le *P. falciparum* reste aujourd'hui encore un agent majeur de morbidité et de mortalité. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr





L'art réaliste des hommes des cavernes

dessins de chevaux qui datent de 25 000 ans environ. Ils ne sont pas les seuls : l'art pariétal du paléolithique, dans les grottes du sud de la France (Dordogne-Périgord, Ardèche, Ariège) ou dans les grottes cantabriques, en Espagne, comporte souvent de superbes dessins équestres. Bruns ou noirs, leur silhouette évoque celle des chevaux sauvages, comme ceux de Przewalski (Mongolie) ou de Riwoché (Tibet). Mais dans la grotte du Pech Merle, ils ont une particularité : leur robe claire est ponctuée de multiples taches sombres. Pour les artistes qui les ont peints, s'agissait-il d'une décoration rituelle ou de la représentation de chevaux possédant des robes tachetées ? C'est ce qu'un groupe de scientifiques de plusieurs pays a voulu élucider en analysant l'ADN de chevaux préhistoriques [1]. Selon une technique d'amplification d'ADN ancien mise au point par une équipe française [2] à partir de dents ou de fragments d'os récemment prélevés, ces chercheurs ont obtenu l'ADN provenant de restes de 31 (sur 69) chevaux sauvages du pléistocène tardif prélevés en Europe (Espagne, Allemagne, Roumanie) ainsi qu'en Ukraine et en Sibérie. Depuis quelques années, le séquençage du génome du cheval a été établi [3]. La plupart des gènes qui régissent la couleur des robes ont été identifiés. Le complexe léopard (LP) est localisé sur le chromosome 1 équin. Le locus est incomplètement dominant, avec des

1. Pruvost M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 18626-30.
2. Pruvost M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 3739-44.
3. Gilgenkrantz S. *Mec Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 147.

> Dans les dédales des galeries de la grotte du Pech Merle, sur la petite commune des Cabrerets, dans le Lot, subsistent des



Cheval appaloosa

gènes modificateurs qui doivent intervenir sur l'aspect du pelage. Observé chez des chevaux

tachetés, comme l'appaloosa, originaire du Nord-Ouest des États-Unis, il peut s'accompagner d'une cécité nocturne stationnaire (CSNB). Le gène *TRPM1* (transient



<http://www.pechmerle.com/Les-chevaux-ponctués>

receptor potential cation channel) serait en cause dans cette pathologie que l'on retrouve aussi chez l'homme par mutation du gène *TRPM1* à l'état homozygote. D'autres races comme le Knabstrupper, originaire du Danemark, ou le Noriker ont aussi des robes tachetées. Les résultats de l'analyse de l'ADN des chevaux du paléolithique ont montré que quatre sur dix des chevaux européens étaient porteurs du locus *LP* alors que tous les Sibériens en étaient dépourvus. Donc les artistes de la grotte

du Pech Merle peignaient bien ce qu'ils avaient vu, puisqu'il y a 25 000 ans ces chevaux tachetés porteurs du complexe *LP* existaient déjà en Europe. Avaient-ils aussi une cécité nocturne ? On l'ignore. Mais les artistes qui ont réalisé ces extraordinaires peintures au fond des galeries souterraines ne devaient pas, quant à eux, être atteints de cécité nocturne. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

> Tumeur agressive des cavités pleurales, le mésothéliome malin se rencontre surtout chez les sujets exposés à l'amiante, quelquefois à l'éryonite. Il ne se développe cependant pas chez tous les individus à risque et, à l'inverse, il

peut être difficile de retrouver une exposition à l'amiante en cas de mésothéliome. La notion de cas familiaux suggère l'existence de facteur(s) génétique(s) de prédisposition et a justifié deux séries de travaux parallèles. Une étude collaborative américaine a étudié deux familles chez lesquelles on ne retrouvait pas la notion d'exposition à l'amiante [1]. Dans les deux cas, une analyse par CGH (*comparative genomic hybridation*) array a révélé des changements dans ou à proximité du gène *BAP1* (*BRCA1 associated protein-1*) en 3p21.1, modification du nombre de copies ou délétion incluse dans une plus grande délétion. L'étude du déséquilibre de liaison de l'ADN germinal dans ces familles a trouvé un *lod score* maximal en 3p21-22. Une perte chromosomique a été signalée au cours de mésothéliomes sporadiques, ce qui a incité à poursuivre l'étude de ce gène. *BAP1* est une protéine nucléaire suppresseur de tumeur qui accroît l'inhibition de prolifération des cellules cancéreuses mammaires qu'exerce *BRCA1*, par son activité de désubiquitinylation des protéines intervenant dans cette voie [2]. Dans une famille W (Wisconsin) la mutation germinale se situait à la jonction intron 6-exon 7, provoquant

un saut d'exon et résultant en une altération protéique. Dans un membre de la famille, elle s'associait à une perte du *BAP1* sauvage en *trans*. Dans la famille L (Louisiana) la mutation était une transition C/G>T/A créant un codon stop. Le séquençage exomique montrait dans les 2 cas l'absence d'expression nucléaire de *BAP1*. L'étape suivante a été le séquençage de *BAP1* dans l'ADN germinal de 26 cas sporadiques

Mutations de BAP1 prédisposant aux mésothéliomes

1. Testa JR, et al. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1022-6.
2. Ventii KH, et al. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 6953-62.
3. Harbour JW, et al. *Science* 2010 ; 330 : 1410-3.
4. Bott M, et al. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 668-72.

de mésothéliome dont l'exposition à l'amiante était connue, identifiant 2 délétions germinales de *BAP1*, et 4 autres mutations tronquantes. L'expression de *BAP1* était nulle dans 7 des 12 lignées cellulaires qui ont été explorées. Les deux sujets porteurs de délétion avaient préalablement été traités pour un mélanome uvéal, et on a décrit de fréquentes mutations de *BAP1* au cours du mélanome uvéal métastatique (26/31, 84 %) [3]. Le travail parallèle au précédent d'une équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York confirme l'inactivation de la désubiquitinase *BAP1* par mutation somatique en 3p21.1 chez 23 % des patients atteints de mésothéliome pleural malin [4]. Il existe donc une prédisposition génétique commune à deux processus cancéreux, mésothéliome et mélanome uvéal, dont l'incidence est comparable, mais indépendante, les cas associés étant rares. La date de survenue est différente, plus précoce (environ 56 ± 5 ans) pour le mélanome, plus tardive pour le mésothéliome, suggérant un risque de mésothéliome après un mélanome uvéal. Comme souvent, l'explication d'un développement par mutation germinale est loin de tout expliquer, et d'autres gènes outre *BAP1* seront mis en évidence. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr



