SOMMAIRE DES BRÈVES

275 • *Polistes fuscatus*, la guêpe physionomiste

276 • Les lymphocytes entrent dans le système nerveux par la petite porte

276 • Les sauterelles ont horreur des protéines

277 • Un hypolipémiant pour inhiber l'entrée du virus de l'hépatite C ?

277 • Le syndrome de Pierson chez les Mennonites

278 • Le chromosome Y fait flancher le cœur des hommes

279 • Dans le cancer du foie, les gènes *Foxa 1* et *Foxa 2* trottent en faveur des femmes !

279 • Bloquer le TGF-β protège des effets néfastes de la cigarette

280 • L'origine des aborigènes australiens

Polistes fuscatus, la guêpe physionomiste

> Pour vivre en société, la reconnaissance des visages est essentielle. La prosopagnosie du docteur P., qui prenait sa femme pour un chapeau, le démontre amplement [1]. Mais l'homme n'est pas seul à détenir ce pouvoir grâce à des zones cérébrales spécifiques. Il le partage avec de nombreux mammifères, telles ces vieilles éléphantes qui, à la tête des troupeaux, savent de loin identifier leurs congénères [2]. Dans le règne animal, des espèces dont le cerveau est nettement plus rudimentaire en sont également dotées, surtout, comme on pouvait s'y attendre, dans le groupe des insectes sociaux. C'est ainsi que *Polistes fuscatus* est capable non seulement de reconnaître les « visages » des individus de son espèce, mais elle est une véritable experte en physiognomonie. Cette guêpe américaine appartient au genre des Polistes, qui se distinguent des « vraies » guêpes (du genre *Vespula*) par leur taille fine, leurs longues pattes et par l'absence d'enveloppe de leurs nids. Ces nids sont construits de la façon suivante : au printemps, une reine est souvent rejointe par d'autres jeunes reines issues de la même colonie, qui se battent pour établir une stricte hiérarchie dans la communauté. Ensuite, elles coopèrent à la construction du nid en forme de parasol. Depuis une dizaine d'années, deux chercheurs de l'université du Michigan les étudient. Ils avaient observé qu'une reine *Polistes fuscatus* jouit d'une très bonne vue, qu'elle est beaucoup plus agressive vis-à-vis des éléments étrangers que de ses partenaires sociaux [3], et que cette reconnaissance des individus perdurait dans le temps. Récemment, ils se sont interrogés sur le caractère inné ou acquis de cette capacité à reconnaître les visages en comparant *P. fuscatus* à *P. metricus*, cette dernière ayant l'habitude de construire son nid toute seule. Pour les étudier à loisir, ils ont construit un labyrinthe dans lequel des images ont été introduites : faces de guêpes, belles chenilles (dont elles sont friandes) et formes géométriques. Il est clair que *P. metricus* (dont la reine n'a pas à s'affronter à d'autres pour installer sa colonie) n'a aucune capacité de reconnaissance de ses congénères, alors que *P. fuscatus* les reconnaît. Mais si on présente à cette dernière des photographies de polistes, avec ou sans antennes, la reconnaissance se fait bien par les visages, puisque aucune distinction n'est faite entre celles auxquelles les chercheurs ont effacé les antennes et celles auxquelles ils les ont laissées. Dans le labyrinthe où se produisent de petites décharges électriques, les polistes doivent choisir entre deux voies, marquées par une image différente. Dans l'une, le courant électrique se maintient, dans l'autre, elles se trouvent enfin au repos. La mémorisation de la voie qui conduit au repos se fait de la façon suivante : s'il s'agit de faces de guêpes, les *P. fuscatus* font parfaitement la distinction, alors que les *P. metricus* en sont incapables. Mais s'il s'agit de chenilles ou de dessins géométriques, les *P. metricus* mettent moins de temps à apprendre. Ainsi, au cours de l'évolution, les habitudes de vie de *P. fuscatus* l'ont rendue physionomiste. Mais alors, puisqu'il semble que chez l'homme, les plus physionomistes soient aussi les plus capables d'empathie [5], en est-il de même chez les guêpes ? Rien n'est moins sûr.

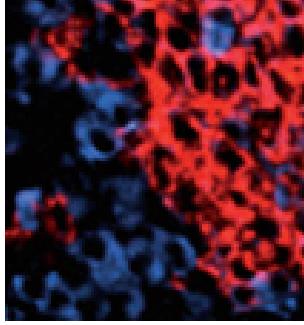
© Planet Techno Science, Alain Labat, 2006

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

1. Sacks O. *L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau*. Paris : Seuil, 1992 : 312 p.
2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 817.
3. Sheehan MJ, Tibbetts EA. *Curr Biol* 2008 ; 18 : R851-2.
4. Sheehan MJ, Tibbetts EA. *Science* 2011 ; 334 : 1272-5.
5. Bate S, *et al. Person Indiv Diff* 2010 ; 48 : 239-42.

Les lymphocytes entrent dans le système nerveux par la petite porte

> Un travail fascinant vient de paraître dans *Cell* [1]. Quoiqu'un peu spéculatif, il séduit par la démonstration qu'un signal proprioceptif peut, *via* une réponse musculaire (donc physique) représenter le point de départ local d'une réponse inflammatoire délétère qui ensuite se généralise. Le modèle est celui de l'encéphalomyélite auto-immune (EAE) créée chez une souris receveuse par transfert passif de lymphocytes T issus d'une souris donneuse immunisée par des peptides de la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG). Les auteurs ont cherché la porte d'entrée par laquelle ces cellules immunes accèdent au système nerveux. Injectés chez une souris normale, ces lymphocytes T - Th1 et Th17 - s'accumulent rapidement (4-5 jours) dans les vaisseaux au niveau des racines lombaires L5, et non pas au niveau des plexus choroïdes - porte d'entrée habituellement évoquée. Pourquoi à cet endroit précisément ? Parce qu'ils y sont attirés par la chimiokine CCL20, connue pour son pouvoir attractif sur les lymphocytes Th17 (qui expriment le récepteur CCR6). Or, à cet endroit, CCL20 est synthétisée en excès par les cellules endothéliales en réponse à ce que les anglosaxons appellent « *IL-6 amplifier* », une boucle autoentretenue dont l'IL-6 et la voie STAT3-NF-κB sont les protagonistes principaux. Le déclencheur est la contraction musculaire du muscle soléaire, un des principaux muscles de la patte, dont les afférences sensorielles induites par la pression de gravité transitent par le ganglion rachidien de la racine dorsale proche de la 5e lombaire. Il suffit de suspendre la souris par la queue (un protocole mimant l'absence de gravité) pour annuler cette pression, ainsi que la synthèse accrue de CCL20 et l'afflux des lymphocytes T. Ce scénario a été confirmé en utilisant de multiples souris dont les gènes correspondants aux acteurs impliqués (IL-6, IL-6R, GP130, etc.) ont été invalidés. Un intermédiaire, encore hypothétique, serait le système nerveux sympathique, qui modifierait la vitesse du flux sanguin localement dans les vaisseaux dorsaux de la 5e lombaire. Des lymphocytes immuns délétères qui se trouvent dans les parages sont attirés, s'arrêtent, puis, *via* la sécrétion de cytokines dont l'IL-17, amplifient cette boucle IL-6 et la synthèse de CCL20, aggravant l'inflammation qui, *in fine*, permet leur pénétration dans le système nerveux à cet endroit. La dissémination des cytokines et du processus se fait secondairement. L'extrapolation à l'homme, en particulier aux patients atteints de sclérose en plaques, est hasardeuse, même si les auteurs s'y risquent évoquant une boucle neurovasculaire de même nature que chez la souris en réponse à des stimulus variés. Au-delà, l'idée d'une régulation régionale de l'homéostasie du système nerveux, intégrant muscles, régulation du flux sanguin, barrière vasculaire, et contrôlant ainsi l'accumulation et le passage local de différents types de cellules, vaut certainement d'être creusée.


© Inserm - Jérôme Galon

1. Arima Y, *et al. Cell* 2012 ; 148 : 447-57.

Laure Coulombel
médecine/sciences
laure.coulombel@inserm.fr

Les sauterelles ont horreur des protéines

« [...] *Et il ne resta aucune verdure aux arbres ni aux plantes des champs dans tout le pays d'Égypte.* »
Exode 10 : 13-14, 19

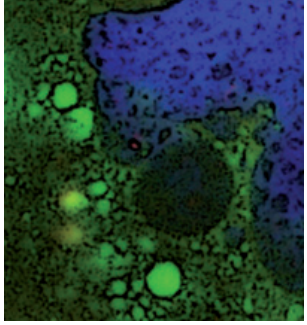
> Non seulement elles furent l'une des dix plaies d'Égypte, mais aujourd'hui encore les sauterelles continuent leur ravage dans de nombreux pays. En Afrique, les criquets pèlerins (*Schistocerca gregaria*) forment régulièrement des essaims dévastateurs qui, à l'instar de la sauterelle *Oedaleus senegalensis,* dévorent les récoltes. Pourtant cette sauterelle du désert peut vivre seule, comme *Tettigonia viridissima*, la grande sauterelle que l'on trouve dans nos jardins. Le passage de l'état solitaire à l'état grégaire et à la formation d'énormes essaims est en partie contrôlé chez les criquets par l'augmentation de l'expression et de l'activité de la protéine kinase A – un régulateur clé du comportement *via* son action sur la signalisation sérotoninergique qui contrôle l'état grégaire – et, indirectement, par la ressource alimentaire, désertique ou prolifique après les pluies [1]. Le régime alimentaire intervient donc dans le comportement des sauterelles et leurs ravages agricoles. Ainsi, on aurait pu donc supposer que des plantes vigoureuses et riches en protéines ne pouvaient qu'aggraver le risque de multiplication des sauterelles. Pourtant une étude sur l'un des deux principaux fléaux d'Asie, *Oedaleus asiaticus*, qui vit dans les grandes steppes de la zone tempérée, vient de démontrer le contraire [2]. Les chercheurs de l'université de Tempe (Arizona, États-Unis), en collaboration avec un laboratoire de l'institut de géologie chinois, ont effectué des études sur place en Chine puis en laboratoire. Il s'avère que plus les plantes sont pauvres en protéines, en particulier dans les terrains surpâturés, plus *Oedaleus asiaticus* prolifère. En revanche, plus l'alimentation est riche (notamment par l'addition d'engrais azotés), plus les insectes sont petits, malformés et périssent. Il serait donc nécessaire d'adapter les stratégies de développement des cultures dans ces grandes régions de steppes pour limiter les ravages de ces insectes. Mais il n'est pas certain que cette découverte soit valable pour toutes les espèces de sauterelles.

Tettigonia viridissima, la grande sauterelle

1. Ott SR, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 381-7.
2. Cease AJ, *et al. Science* 2012 ; 335 : 467-9.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Un hypolipémiant pour inhiber l'entrée du virus de l'hépatite C ?



© Inserm - Baptiste Jammart

> **Les essais thérapeutiques** contre le virus de l'hépatite C (VHC), qui infecte environ 170 millions de personnes dans le monde, semblent être récemment passés à la vitesse supérieure. À peine de nouvelles molécules neutralisant les protéases (antiprotéases) ont-elles été mises sur le marché qu'une approche toute différente visant à inhiber l'entrée du virus apparaît déjà prometteuse. En effet, une équipe de Chicago (Illinois, États-Unis) vient de montrer qu'un hypolipémiant est capable de bloquer l'entrée du virus [1]. Les particules virales du VHC sont associées aux lipoprotéines cellulaires de type LDL (*low density lipoproteins*) et VLDL (*very low density lipoproteins*), et on sait que le cholestérol est requis pour l'entrée du virus. La protéine Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1) est un récepteur cellulaire notamment exprimé à la surface des entérocytes et des hépatocytes, et responsable de l'absorption du cholestérol. L'équipe américaine a tout d'abord montré que l'inhibition de ce récepteur par un *small interfering* ARN (siARN) ou un anticorps spécifique réduisait l'infection de la lignée cellulaire humaine d'hépatome 7 (Huh7) par le VHCcc (VHC dérivé de culture cellulaire). Cet effet est observé alors même que le niveau protéique du récepteur n'est que peu diminué. En revanche, la réplication virale n'est pas modifiée. Par la suite, les auteurs ont étudié l'effet d'un antagoniste de NPC1L1, l'ézétimibe, molécule commercialisée pour ses effets hypolipémiants. Ce dernier inhibe l'entrée du VHC au moment (ou juste avant) la fusion entre le virion et la membrane cellulaire, et ce quel que soit le génotype viral utilisé pour l'infection. Il n'a cependant aucun effet lorsqu'il est ajouté après l'inoculation virale. Pour démontrer que NPC1L1 pouvait constituer une nouvelle cible antivirale *in vivo*, les auteurs ont utilisé des souris chimériques immunodéficientes dont le foie était partiellement humanisé par une greffe préalable d'hépatocytes humains. L'infection par le génotype 1b du VHC est retardée chez les souris traitées par l'ézétimibe deux semaines avant l'infection. Cet effet n'est pas retrouvé si le traitement est débuté deux jours seulement avant l'infection. Il reste à déterminer comment le récepteur agit, directement avec le virus ou indirectement en modulant le cholestérol qui protège les glycoprotéines virales. En attendant, les auteurs se prennent à rêver d'un modèle transgénique murin qui exprimerait NPC1L1 humain et deviendrait ainsi infectable par le virus ! En raison de l'effet de l'ézétimibe qui bloque l'entrée virale et non sa réplication, on ne peut envisager, pour le moment, de l'utiliser en monothérapie. Cependant, les premiers essais cliniques combinant ézétimibe et bithérapie classique sont en cours. Enfin, les patients infectés par le virus et nécessitant une transplantation du foie - et chez lesquels la récidive virale est fréquente après transplantation-, pourraient naturellement bénéficier d'un tel traitement.

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin, Paris, France
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

1. Sainz B, *et al. Nat Med* 2012 ; 18 : 281-5.

Le syndrome de Pierson chez les Mennonites

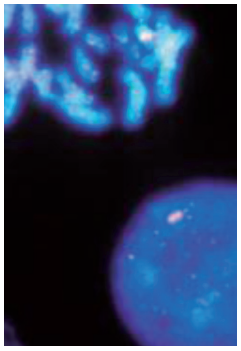
> **En 1963, une maladie autosomique récessive avec microcorie (absence du** muscle dilatateur de l'iris), syndrome néphrotique congénital et troubles neurologiques était décrite en Lorraine, de façon suffisamment précise du point de vue clinique, ophtalmologique et anatomopathologique pour qu'elle constitue une entité bien définie [1]. En 2004, un généticien allemand de l'université d'Erlangen, M. Zenker, retrouve le même syndrome dans deux familles non apparentées. Il isole le gène impliqué dans cette maladie. Il s'agit du gène *LAMB2* qui code pour la chaîne B2 d'une protéine hétérotrimérique de la matrice extracellulaire, la laminine, un constituant essentiel des lames basales [2]. Zenker réétudie alors d'autres cas décrits antérieurement dans la littérature et donne à cette maladie le nom de syndrome de Pierson (puisque M. Pierson avait décrit les premières observations au centre hospitalo-universitaire de Nancy). Depuis, des dizaines de cas ont été rapportés dans de nombreuses populations du globe. Une quarantaine de mutations ont été répertoriées (avec pour conséquence la perte complète de fonction de la laminine ou la production d'une forme tronquée). Une corrélation génotype/phénotype a pu être établie avec la description de plusieurs variants. Récemment un groupe de chercheurs états-uniens vient de retrouver le syndrome de Pierson en Pennsylvanie dans une grande famille de Mennonites (sur 3 générations comprenant 52 membres dont 11 sujets atteints) [3]. La mutation (440A → G), à l'état homozygote chez les malades, détermine un phénotype variant, avec atteinte choriorétinienne mais sans microcorie ni troubles neurologiques. Ainsi, on aurait pu retourner aux sources puisque, avant de partir pour le Nouveau Monde, certains groupes de Mennonites ont vécu en Lorraine après 1712, date de promulgation d'un édit de Louis XIV les chassant d'Alsace quand cette région devint française [4]. Mais rien n'est moins sûr, car la mutation observée dans cette famille et retrouvée à l'état hétérozygote (fréquence de 2,1 %) dans la population d'Amish du Vieil Ordre à laquelle cette famille appartient, dans le comté de Lancaster (près de Strasburg, Pennsylvanie, États-Unis), n'est pas la même que celle portée par l'observation *princeps* qui a permis l'identification du syndrome de Pierson.

1. Pierson M, *et al. J Genet Hum* 1963 ; 12 : 184-213.
2. Zenker M, *et al. Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 2625-32.
3. Mohney BG, *et al. Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1137-44.
4. Marthelot P. *Rev Geogr Alpine* 1950 ; 38 : 475-91.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Le chromosome Y fait flancher le cœur des hommes

> **Claudine Junien exposait** dans une synthèse récente la réalité de l'influence du sexe biologique dans de multiples fonctions tissulaires [1], et en seulement deux mois, de nombreux articles ont illustré ce dimorphisme sexuel. Nous décrirons deux exemples dans cette brève et la suivante. Une équipe britannique rapporte dans *The Lancet* un lien entre le risque d'accident coronaire et la présence de l'haplogroupe I du chromosome Y [2]. La région MSY (*male specific region*) contient les gènes codant pour environ 27 protéines[1], et certains polymorphismes dans cette région ont déjà été associés à des manifestations cardiovasculaires. L'étude du *Lancet*, de grande ampleur, est cependant la première à associer un haplogroupe du chromosome Y au risque de maladie coronaire. Il existe 20 haplogroupes majeurs de la région MSY, issus de la diversification des génomes depuis le « chromosome Y Adam[2] ». L'analyse génétique du chromosome Y a été réalisée chez plus de 1 293 patients et 1 680 contrôles, tous britanniques et inclus dans deux cohortes cas-témoins : BHF-FHS[3] (étude transversale ponctuelle) et WOSCOPS[4] (étude prospective d'efficacité d'une statine dans la prévention de la maladie cardiovasculaire). Sur les neuf haplogroupes Y présents chez ces individus, deux étaient prédominants. Or, que ce soit dans l'étude transversale BHF-FHS ou dans l'étude prospective WOSCOPS (patients analysés après 5 ans de suivi), la fréquence de l'haplogroupe I était très significativement ($p < 0,0001$ et $p < 0,014$ respectivement) augmentée chez les patients ayant fait un accident coronaire, et le calcul de l'*odds ratio* confirmait l'association à un risque accru d'accident coronaire (1,75, $p = 0,04$ et 1,45, $p = 0,012$ respectivement dans les deux études). Cette association était indépendante des autres facteurs de risque, cliniques ou biologiques, et la prise en compte des autres SNP présents sur les autosomes et associés au risque CV n'atténuait pas l'effet de la présence de l'haplogroupe I. L'observation de l'haplogroupe I chez 15 à 40 % des individus de l'Europe du Nord, et seulement 3 à 15 % des européens du sud coïncide avec le gradient nord-sud bien connu de la prévalence des accidents cardiovasculaires. Les auteurs vont au-delà de la simple analyse de corrélation et proposent une hypothèse pathogénique : elle se fonde sur la comparaison de l'analyse transcriptomique faite sur les macrophages de 255 hommes britanniques participant à l'étude européenne *Cardiogenics Study* (génétique des maladies cardiovasculaires). Le profil transcriptomique des macrophages (et pas des monocytes) se révéla différent selon que les participants étaient porteurs ou non de l'haplogroupe I. Les différences concernaient avant tout des voies favorisant un état pro-inflammatoire et un dysfonctionnement immunitaire, tous deux impliqués dans le développement de l'athérosclérose. C'est une piste d'explorations futures qui, au-delà de l'exemple cardiovasculaire développé dans cet article, pourrait documenter le dimorphisme sexuel de la réponse immune et des maladies qui lui sont associées.



© Inserm - Alain Bernheim

1. Junien C, *et al. Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 185-92.
2. Charchar FJ, *et al. Lancet* 2012 ; 9 février (*online*).

[1] Ce nombre de 27 diffère de celui cité par d'autres auteurs.

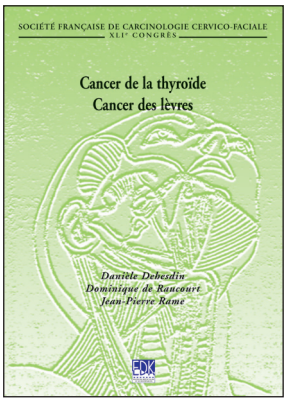
[2] Tous les hommes vivant aujourd'hui ont un ancêtre paternel commun baptisé « *Y-chromosome Adam* » (ou YC-Adam). YC-Adam vivait en Éthiopie il y a seulement 60 000 ans. De même toutes les femmes vivant sur la terre aujourd'hui ont un ancêtre maternel commun : baptisée *mitochondrial Eve*.

[3] *British-heart foundation-family heart study*.

[4] *West of Scotland coronary prevention study*.

Laure Coulombel
médecine/sciences
laure.coulombel@inserm.fr

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4137-8 264 pages

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....
Adresse : .....
Code postal : ..... Ville : .....
Pays : .....
Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Cancer de la thyroïde – Cancers des lèvres :** 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

❒ Par chèque, à l'ordre de **E D K**

❒ Par carte bancaire : ❒ Visa ❒ Eurocard/Mastercard

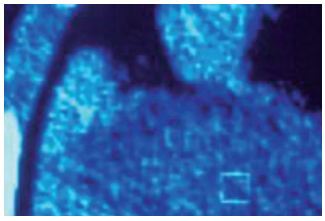
Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |

Dans le cancer du foie, les gènes *Foxa1* et *Foxa2* trottent en faveur des femmes !

> À l'heure de la parité, le dimorphisme sexuel, c'est-à-dire le fait de pouvoir distinguer le mâle de la femelle sur des critères autres que les caractères sexuels primaires (*voir la synthèse récente de Claudine Junien* [1]), apparaît non politiquement correct ! Pourtant, nous sommes loin d'être égaux devant différentes affections pour lesquelles l'homme, souvent, paie un plus lourd tribu. Ainsi, le carcinome hépatocellulaire (CHC) fait partie de ces maladies touchant plus volontiers l'homme que la femme. Il était connu que des souris mâles traitées avec des œstrogènes développaient moins de CHC chimio-induits que leurs homologues non traités et, *a contrario*, que des femelles ovariectomisées développaient plus de tumeurs hépatiques que leurs sœurs non opérées. Ces données suggéraient à la fois un effet protecteur des œstrogènes et délétère des androgènes, sans pour autant que les mécanismes moléculaires sous tendant ces effets ne soient compris. Une équipe de l'université de Pennsylvanie vient de montrer que la déplétion, spécifiquement dans le foie, des facteurs de transcription Foxa1/Foxa2 faisait perdre aux souris ce dimorphisme vis-à-vis du risque de développer un CHC [2]. Des analyses globales du génome avaient précédemment montré que les facteurs Foxa se liaient à des éléments d'ADN proches des sites de liaison des récepteurs des œstrogènes (ER) et des androgènes (AR). En utilisant une combinaison d'analyses transcriptomiques et d'immunoprécipitation de la chromatine, les auteurs démontrent que les facteurs Foxa1 et Foxa2 sont complexés à ERa dans le foie de souris femelles et à AR dans le foie de souris mâles, les unités de liaison de Foxa étant juxtaposées aux sites de liaison ERE et ARE. Ainsi, les mêmes facteurs Foxa1/2, selon qu'ils opèrent en partenariat avec les récepteurs ERa ou AR, modulent de façon opposée de multiples voies de signalisation régissant le métabolisme des xénobiotiques, la biosynthèse de l'ADN et le cycle cellulaire qui peuvent concourir au développement d'un CHC. La mise en évidence chez des femmes présentant un cancer du foie de polymorphismes sur les sites de liaison de Foxa2 entraînant une réduction de sa fixation ainsi que de celle du récepteur ERa à leurs cibles vient conforter ces résultats et suggère qu'une simple dérégulation de cette liaison contribuerait à augmenter le risque de développer un CHC chez la femme.


© Inserm - Jean-Jacques Duron

1. Junien C, *et al. Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 185-92.
2. Li Z, *et al. Cell* 2012 ; 148 : 72-83.

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin, Paris, France
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

Bloquer le TGF-β protège des effets néfastes de la cigarette

> La bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) est une maladie grave souvent liée au tabagisme et dont le traitement se limite à des mesures symptomatiques. Il a été déjà montré que l'activation de la voie de signalisation du TGF-β favorisait la progression de la maladie en stimulant la synthèse des composants de la matrice extracellulaire. Il est également connu que l'angiotensine II (Ang II) promeut l'expression du TGF-β et augmente ses effets. L'ensemble de ces données a conduit Podowski *et al.* [1] à rechercher si inhiber le TGF-β améliorait les lésions bronchopulmonaires et la fonction respiratoire chez des souris exposées à la fumée de cigarette. Deux semaines d'exposition à la fumée de cigarette augmentaient l'expression pulmonaire du TGF-β (mesurée par ELISA) dans 2 lignées de souris, AKR/J (les plus sensibles) et C57BL/6. Si l'exposition était prolongée quatre mois, une élévation de l'expression de Smad2 phosphorylée était observée. Ces deux modifications étaient également observées chez les patients atteints de BPCO peu sévère. Au-delà de 6 mois, on constatait des lésions avancées d'emphysème et une augmentation du volume des voies respiratoires. En revanche, ce volume n'était pas modifié chez les souris AKR/J traitées par le losartan, un inhibiteur des récepteurs de l'Ang II. Afin de confirmer que l'effet du losartan passe bien par l'inhibition de la signalisation TGF-β, des souris exposées à la fumée de cigarette furent traitées avec un anticorps anti-TGF-β, qui produisit les mêmes effets bénéfiques que ceux du losartan. Le losartan, sans effet sur des souris évoluant dans un air non pollué, améliorait la mécanique respiratoire et diminuait les lésions bronchopulmonaires chez les souris exposées à la fumée de cigarette, ramenant le volume et l'élasticité des poumons à la normale et réduisant les dépôts de collagène et l'inflammation tissulaire locale, tous ces effets étant également observés avec un anti-TGF-β. S'agissant du mécanisme d'action du TGF-β sur l'élargissement des voies respiratoires, il serait dû à l'activation de la *matrix metalloproteinase 9* (MMP9) que le losartan inhibe. L'expression des récepteurs AT1 de l'Ang II présents dans les cellules alvéolaires et mésenchymateuses était accrue par la fumée de cigarette et normalisée par le losartan. Les auteurs étudièrent ensuite le transcriptome pulmonaire chez les souris témoins, malades et traitées par le losartan. Certains gènes codant pour des chémokines et des récepteurs de cytokines étaient surexprimés, alors que des protéines comme Akt, JNK et p38, étaient sous exprimées ou leur activation diminuée ; seule l'activation de Akt, un médiateur de la survie cellulaire et un inhibiteur de l'apoptose, était normalisée par le losartan. L'ensemble de ces résultats fournit un exemple de recherche translationnelle qui pourrait conduire à proposer aux malades atteints de BPCO d'origine tabagique une thérapeutique basée sur le ciblage pharmacologique du TGF-β *via* l'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs AT1.

1. Podowski M, *et al. J Clin Invest* 2012 ; 122 : 229-40.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

L'origine des aborigènes australiens

> En 1923, Alfred Haddon (1855-1940) prélevait sur un jeune aborigène une longue boucle de cheveux, à laquelle il joignait une note écrite de sa main « À Golden Ridge, près de Kargoolie, Australie de l'Ouest ». C'était à l'occasion d'un de ses derniers voyages en Océanie. Auparavant, encouragé par l'ami de Darwin Thomas Huxley, il avait entrepris de nombreuses expéditions et rapporté des centaines d'objets d'art confectionnés par les aborigènes (et souvent soustraits au zèle destructeur des missionnaires) qui furent une des gloires du musée d'archéologie et d'anthropologie de l'université de Cambridge. Cette boucle de cheveux vient d'être choisie par une équipe internationale pour analyser le génome des aborigènes d'Australie afin d'éviter les nombreux mélanges de populations qui se sont produits depuis [1]. Bien que cette étude ait été dirigée par E. Willerslev, un biologiste moléculaire danois expert en prélèvements anciens, l'extraction de l'ADN fut laborieuse, d'autant qu'il fallait aussi éliminer les contaminations de tous les Européens qui avaient manipulé cette boucle au cours de ces 90 années. L'effort a été récompensé. Après avoir obtenu le génome nucléaire (avec recherche de l'haplogroupe du chromosome Y) et le génome mitochondrial, une étude comparative a été faite avec 79 sujets de diverses populations (asiatiques, européennes, africaines). Une méthode pour mesurer le temps de divergence entre des populations a été établie. Les résultats montrent que la population d'aborigènes australiens correspondrait à une vague migratoire sortie d'Afrique il y a environ 70 000 ans et qui se serait dispersée en Océanie et dans le sud-est de l'Asie. Elle précèderait d'au moins 24 000 ans la vague migratoire qui s'est répandue en Eurasie et en Asie. Si un seul individu est représentatif d'une population, on peut donc considérer que les aborigènes d'Australie furent les premiers hommes modernes, et que plusieurs migrations ont eu lieu depuis l'Afrique, séparées par plusieurs millénaires. La première a traversé des territoires asiatiques, pour parvenir - prouesse étonnante - jusqu'en Océanie. Après avoir tiré ces conclusions, le groupe international de chercheurs a entrepris une recherche d'un autre type sur le génome de l'aborigène : y retrouve-t-on des traces des *Homo* archaïques (Néandertal et Denisovian) ? Depuis 2010, on sait en effet que des séquences des polymorphismes nucléotidiques sont communes aux Néandertaliens et aux *Homo sapiens* eurasiatiques (mais pas africains) [2]. Vérification faite, elles sont aussi présentes chez les aborigènes. Autre *Homo* archaïque, celui de Denisova : l'analyse d'une phalange trouvée dans la grotte éponyme en Sibérie a montré qu'il s'agissait d'un autre *Homo* archaïque [3], puis on a constaté que certaines populations (de Nouvelle Guinée, île de Bougainville) portaient aussi dans leur génome 4 à 6 % d'ADN des Denisovians [4]. Or elles sont retrouvées aussi dans les mêmes proportions chez notre aborigène. On le voit, les Denisovians sont largement sortis de leur grotte et ont occupé un territoire important il y a 60 000 à 70 000 ans avant de disparaître. À la suite de ce travail, une autre publication est venue conforter la thèse de plusieurs courants migratoires : la signature des Denisovians existerait dans certaines populations d'Océanie mais pas dans d'autres ; elle remonterait à plus de 44 000 ans, ce qui confirmerait la venue de la première vague hors d'Afrique [5]. Du fait de l'extrême complexité des populations d'Océanie, de nombreuses études génomiques sont encore nécessaires pour avoir une vision claire. Ainsi, qu'en est-il du génome des Kanaks de Nouvelle Calédonie ? Quoi qu'il en soit, il paraît assez contradictoire de rechercher l'origine d'un aborigène puisque ce terme signifie justement qu'il n'est pas sorti de son pays d'origine. Il s'ensuit qu'aucun être humain ne devrait plus être taxé « d'aborigène ».

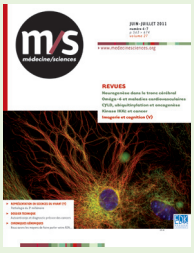
© Simone Gilgenkrantz

1. Rasmussen M, *et al. Science* 2011 ; 334 : 94-8.
2. Green RE, *et al. Science* 2010 ; 328 : 710-22.
3. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 597.
4. Reich D, *et al. Nature* 2010 ; 468 : 1053-60.
5. Reich D, *et al. Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 516-28.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2012

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

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

Bulletin d'abonnement page 234 dans ce numéro de *m/s*