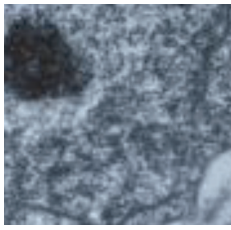
SOMMAIRE DES BRÈVES

591 • Les parasitoses intestinales, une pandémie négligée
592 • Le génome des gorilles
592 • Peut-on traiter efficacement l'insuffisance rénale aiguë du myélome multiple ?
593 • Goût, alimentation et gènes
593 • Les érythroblastes de souris : un nouveau modèle expérimental de déméthylation
594 • Régénération hépatique et cirrhose : tout est dans le microenvironnement !
594 • Les facteurs de la parité en génétique
595 • Histoire de la pomme à travers les âges
595 • À elle seule, la délétion de p53 suffit à induire un cancer du foie !
596 • *TYRP1* chez les enfants blonds des îles Salomon
596 • Comment les abeilles perdent le sens de l'orientation
597 • La recherche est un comportement génétiquement défini... chez l'abeille
597 • Quand les tarentules font de l'escalade
598 • Les cellules souches amniotiques préviennent la progression de la fibrose rénale

Les parasitoses intestinales, une pandémie négligée

> **Selon l'Organisation mondiale de la santé**, la charge attribuable au manque d'eau, de moyens d'assainissement et d'hygiène équivaut à 1,8 million de décès et à la perte de plus de 75 millions d'années de vie en bonne santé. Les parasitoses intestinales sont directement liées à ces conditions environnementales défavorables car transmises par ingestion ou par voie transcutanée, principalement dans les pays à faibles revenus ayant un accès limité à l'eau potable. Depuis de nombreuses années, les États-Unis ont mis en place des contrôles sanitaires dans leur processus d'immigration. En 1999, un traitement antiparasitaire par une dose unique de 600 mg d'albendazole est systématiquement proposé aux réfugiés Africains et du sud-est asiatique avant le départ de leur pays. L'albendazole est un antiparasitaire de la classe des benzimidazolés, généralement actif sur les nématodes et inactif sur les protozoaires. Après sa métabolisation hépatique en dérivé sulfoxide, l'albendazole agit en inhibant la polymérisation de la tubuline et la captation du glucose par les parasites. Il en résulte un effet larvicide, ovicide et antiparasitaire sur les vers adultes. Un article récent paru dans le *New England Journal of Medicine* compare les populations parasitaires intestinales chez les réfugiés ayant reçu de l'albendazole à partir de mai 1999 jusqu'en 2007 à ceux qui n'en ont pas reçu avant cette date [1]. Près de 27 000 réfugiés ont été évalués. Environ 20 % d'entre eux, pour lesquels on dispose d'au moins un examen parasitologique des selles analysable, ont un parasitisme intestinal. Les espèces rencontrées sont principalement les nématodes : agents de l'ankylostomose (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), de l'ascaridiose (*Ascaris lumbricoides*), de la trichocéphalose (*Trichuris trichiura*), de l'anguillulose (*Strongyloides stercoralis*), protozoaires tels que *Giardia intestinalis* et *Entamoeba* sp. (agents de l'amibiase) et les trématodes (*Schistosoma* sp.). Sans surprise, l'étude montre une diminution du parasitisme intestinal par les nématodes de 77 % après une dose d'albendazole, et spécifiquement une réduction respective de 93 et 96 % des ascaridioses et ankylostomiases. Dans la population des moins de 15 ans, la prévalence de giardiase, ascaridiose et trichocéphalose est significativement plus élevée que dans la population des adolescents et adultes. Ceci est possiblement dû à l'acquisition d'une immunité relative avec l'âge pour ces parasites, à la fois par la production d'anticorps spécifiques et par l'immunité adaptative de type Th2 [2]. Un autre résultat intéressant est celui de la prévalence masculine dans la population infectée. Les auteurs arguent d'occupations différentes entre homme et femmes, signifiant une relation sociologique particulière à l'environnement selon le sexe de l'individu. Cependant, pour d'autres pathologies comme les infections fongiques invasives, la susceptibilité liée au sexe est démontrée dans des études épidémiologiques [3, 4]. D'autre part, des travaux expérimentaux *in vivo* menés chez des rats infectés par *Strongyloides venezuelensis* démontrent que les œstrogènes ont un effet protecteur antiparasitaire alors que la testostérone accroît la susceptibilité au parasite [5]. Face à ce problème majeur de santé publique qu'est le parasitisme intestinal, une réponse durable pourrait être apportée par la compréhension des mécanismes immunitaires mis en jeu, plus que par l'utilisation d'antiparasitaires, dont l'efficacité est certes prouvée, mais qui n'empêche pas la réinfestation dans les zones endémiques. ◊



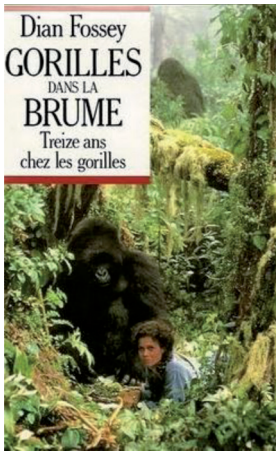
© Inserm - Yves Pouliquen

1. Swanson SJ, *et al. N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1498-507.
2. Harris NL. *Trends Parasitol* 2011 ; 27 : 288-93.
3. Dromer F, *et al. AIDS* 2004 ; 18 : 555-62.
4. Lanternier F, *et al. Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : S35-43.
5. Rivero JC, *et al. J Vet Med Sci* 2002 ; 64 : 519-21.

Blandine Rammaert
Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Necker-enfants malades, Paris, France.
brammaert@yahoo.fr

Le génome des gorilles

> Une charmante gorille des plaines de l'ouest, prénommée Kamilah, a eu l'honneur, comme James Watson et Craig Venter [1] avant elle, d'être la première de son espèce à bénéficier du séquençage de son génome [2]. Son ADN a été extrait de ses poils, méthode dernier cri et bien logique pour une descendante de la tribu des « femmes poilues » (γοριλλαι en grec, gorille). En effet, c'est sous ce nom qu'un navigateur carthaginois, Hannon, avait ainsi décrit des êtres observés le long des côtes de l'Afrique de l'Ouest environ 500 ans avant notre ère. Le génome des chimpanzés [3], des orangs-outans [4] et de l'homme étant déjà décrypté, il restait à établir des comparaisons entre les quatre espèces d'hominidés qui subsistent de nos jours. Ce travail, mené par une équipe internationale dirigée par des chercheurs du *Wellcome Trust Sanger Institute* (Royaume-Uni) a été très exhaustif. Il a permis le calcul de la divergence entre homme-chimpanzé et gorille, évalué à 10 millions d'années. Pour étudier les changements génétiques apparus au cours de l'évolution, 11 000 gènes ont été analysés et comparés. L'analyse de points chauds de sélection positive à la recherche de mutations avantageuses, impliquées dans l'adaptation des populations, d'abord réalisée chez l'homme puis chez le chimpanzé et l'orang-outan [5], vient d'être complétée par celle du gorille. Elle peut être éclairante : l'évolution rapide des gènes de l'audition par exemple, que l'on supposait être corrélée chez l'homme à l'évolution du langage, s'est faite au même rythme chez le gorille, ce qui réfute cette interprétation. Concernant les gorilles eux-mêmes, les dissemblances génomiques entre les gorilles des plaines de l'ouest (*Gorilla gorilla gorilla* [au Gabon]) et ceux des plaines de l'est (*Gorilla beringei graueri*) permet de dater leur séparation à environ 1,75 million d'années, date à partir de laquelle les génomes se seraient progressivement éloignés jusqu'à devenir complètement distincts. Cette étude révèle aussi un fait étonnant : bien que les calculs estiment à 6 millions d'années la date de la séparation entre l'homme et le chimpanzé, 15 % du génome humain se rapprochent davantage de celui du gorille que de celui du chimpanzé. Comment expliquer cette incongruité dans l'arbre phylogénétique des hominidés ? Les ancêtres des gorilles ont pu se croiser avec un ancêtre commun à l'homme et au chimpanzé, un peu comme *Homo sapiens* et Néandertal. Il peut aussi y avoir eu des croisements entre les deux espèces de gorille. Enfin, désormais, l'étude comparative de l'expression et de la régulation des gènes des hominidés pourra nous éclairer sur l'histoire évolutive de la lignée humaine, dans une collaboration entre généticiens et paléontologues. ◊



Gorilles de montagne, *G. beringei beringei*, © France Loisirs

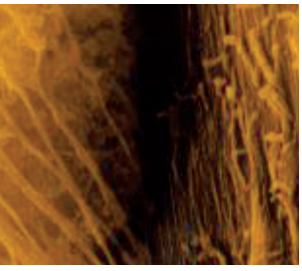
1. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 875-6.
2. Scally A, *et al. Nature* 2012 ; 483 : 169-75.
3. Barriel V. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 859-61.
4. Locke DP, *et al. Nature* 2011 ; 469 : 529-33.
5. Enard D, *et al. Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 579-81.

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

Peut-on traiter efficacement l'insuffisance rénale aiguë du myélome multiple ?

> Le myélome multiple est caractérisé par la production en excès d'une immunoglo-buline (Ig) monoclonale dont les chaînes légères libres (CLL) présentes dans l'urine sont connues sous le nom de protéinurie de Bence Jones. Ces CLL sont d'abord filtrées et en partie réabsorbées dans le tube proximal. L'excès non réabsorbé parvient au tube distal où il réagit avec la glycoprotéine de Tamm-Horsfall (GPTH) pour former des cylindres obstruant la lumière tubulaire, ce qui peut être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë avec anurie ou d'une insuffisance rénale chronique rapidement progressive. Ying *et al.* [1] ont analysé le mécanisme d'interaction des deux protéines et montré qu'il était possible de l'inhiber en utilisant un peptide compétiteur. Ils ont d'abord étudié, chez 20 malades, l'affinité de la liaison des domaines variables des CLL (κ et λ) au site de liaison spécifique de la GPTH (LCBD ou *light chain binding domain*) présent dans un résidu de 263 acides aminés et ont constaté une grande variabilité. Comme la même équipe avait déjà [2] montré que le site de liaison aux CLL était la CDR (région hypervariable déterminant la complémentarité avec l'antigène)-3, ils ont utilisé des séquences artificielles contenant ce domaine et conclu que deux acides aminés, la sérine et l'acide aspartique, jouaient un rôle clé dans cette interaction. Ils ont ensuite synthétisé deux peptides cycliques contenant la séquence d'interaction la plus forte avec la GPTH. L'étape suivante a été de tester *in vitro* l'effet inhibiteur de ces peptides en présence de GPTH purifiée à partir d'urine humaine, et de CLL, soit entières, soit réduites à leurs domaines variables par digestion enzymatique. Le peptide cyclique 1 produisit une inhibition compétitive du domaine variable des CLL κ2 à la GPTH. Ce résultat fut confirmé *in vivo* dans un modèle d'insuffisance rénale aiguë par obstruction par des cylindres obtenue chez le rat en injectant dans le péritoine des CLL λ2 ou κ3. La co-injection de peptide cyclique 1 compétiteur prévenait entièrement la survenue des lésions rénales histologiques avec accumulation des cylindres dans les lumières tubulaires, de l'oligurie et de l'élévation de la concentration de créatinine dans le sérum chez les rats traités. Il en était de même lorsque l'injection se faisait quatre heures après celle des chaînes légères monoclonales. En revanche, l'injection d'un peptide témoin incapable *in vitro* d'inhiber la liaison entre la GPTH et les chaînes légères monoclonales était également sans effet *in vivo*. Cette étude démontre clairement que l'insuffisance rénale aiguë du myélome multiple est bien due à la précipitation de cylindres formés par la liaison des chaînes légères monoclonales parvenues au tube distal avec la GPTH. Elle propose également un traitement efficace de cette complication par l'administration d'un peptide compétiteur de la liaison. Le passage à l'utilisation clinique apparaît prometteur. ◊

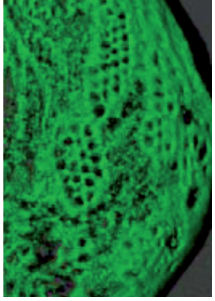
1. Ying WZ, *et al. J Clin Invest* 2012 ; 122 : 1777-85.
2. Ying WZ, *et al. Am J Pathol* 2001 ; 158 : 1859-66.


© Inserm - Eric Dehausse

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Goût, alimentation et gènes

> On connaît quatre goûts classiques : sucré, salé, acide, amer, et une 5e saveur, umami, spécifique de la cuisine japonaise. On sait aussi que les récepteurs de trois d'entre eux, sucré, amer et umami, sont des GPCR (*G protein-coupled receptors*) : hétéromère Tas1r2/Tas1r3 (goût sucré), Tas1r1/Tas1r3 (goût umami), famille Tas2r (gènes de nombre variable) pour le goût amer. Les bases génétiques du goût ont été étudiées de longue date par le groupe de G.K. Beauchamp chez l'enfant et dans des modèles animaux. On avait démontré que l'indifférence du chat, carnivore obligé, vis-à-vis du sucré s'explique par la pseudogénisation du gène *Tas1r2* codant pour le récepteur Tas1r2 [1]. Les mutations aboutissant à la non-fonctionnalité du gène existent chez d'autres félidés, tigre et guépard. Plus récemment, ce groupe a exploré une généralisation de cette hypothèse [2]. Les auteurs ont posé 2 questions : la perte de fonction du récepteur se retrouve-t-elle toujours, et exclusivement, chez les carnivores ? Par ailleurs, une atrophie du système gustatif observée chez certains animaux s'accompagne-t-elle de la perte de fonction d'autres récepteurs ? Chez sept animaux carnivores qui ne sont pas des félins : phoques, loutres, linsangs rayés (civette), fossa de Madagascar (autre civette), hyène, grands dauphins, on observe en effet des mutations de *Tas1r2* (codon non-sens, délétion et codon stop par décalage du cadre de lecture) abolissant l'expression du gène et en faisant un pseudogène. Ces mutations sont toutes différentes les unes des autres et aucune n'est retrouvée identique dans deux espèces. Elles sont donc apparues indépendamment au cours de l'évolution, l'hypothèse la plus probable étant une évolution convergente, l'alimentation faisant des animaux des carnivores obligés. La relation alimentation/pseudogénisation se confirme par des essais effectués chez la loutre. Cet animal exprime une indifférence au sucre, alors que l'ours omnivore aime le sucre et les sucrants artificiels. La réponse à la seconde question a été abordée chez des animaux aquatiques : chez le dauphin, il semble que les gènes codant pour les récepteurs gustatifs pour le sucre, l'umami, et sans doute l'amer, soient des pseudogènes, et chez l'otarie, les gènes récepteurs du sucre et de l'umami. Sur le plan morphologique le nombre de bourgeonnements à la racine de la langue, où se localiseraient les structures des récepteurs gustatifs, est réduit chez ces espèces. Leur indifférence au goût sucré ou au goût amer du sulfate de quinine suggère une non-fonctionnalité des gènes codant pour des récepteurs Tas1r2 et Tas1r3, mais il faut être prudent car le nombre d'animaux étudiés est très réduit. Cette observation, faite chez l'otarie qui est un mammifère terrestre, comme chez le dauphin qui est un mammifère marin, expliquerait leur mode d'alimentation, ils avalent sans mâcher. Sans être encore complètes, ces données montrent combien la perte fonctionnelle de récepteurs gustatifs est fréquente et liée de façon étroite au mode d'alimentation. Pourra-t-on expliquer aussi certains goûts et dégoûts chez l'homme ? ◊



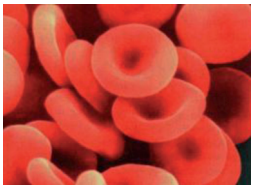
© Inserm - Christophe Klein et Vanessa Pellegrinelli

1. Li X, *et al. PLoS Genet* 2005 ; 1 : 27-35.
2. Jiang P, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 4956-61.

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

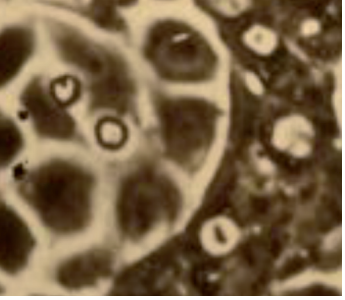
Les érythroblastes de souris : un nouveau modèle expérimental de déméthylation

> L'activité transcriptionnelle des régions d'ADN est déterminée par la configuration épigénétique, elle-même sous l'influence des signaux que la cellule reçoit de son environnement. Ces modifications chimiques responsables du changement de conformation de la chromatine dépendent du degré de méthylation ou d'acétylation des histones et, en ce qui concerne directement l'ADN, de la méthylation au niveau des bases cytosine, elles-mêmes au sein d'îlots riches en CpG. L'état de méthylation d'un gène traduit son état d'activité. Dans la plupart des cas, la méthylation de régions ou sites régulateurs précis d'un gène réduisent ce dernier au silence. Les patrons de méthylation sont spécifiques des tissus, c'est-à-dire qu'ils sont différents pour chaque type cellulaire. Des modifications importantes de la méthylation sont observées au cours du développement et des processus néoplasiques et elles ne sont pas encore totalement comprises. La déméthylation globale ne survient que deux fois au cours du développement : (1) dans les cellules primordiales germinales, et (2) après la fécondation dans l'embryon au stade préimplantatoire. Le schéma de méthylation hérité des parents est effacé pour mettre en place un nouveau schéma dans l'embryon (en partie compte tenu de l'empreinte parentale). La méthylation *de novo* se fait sur des groupements méthyles en des sites spécifiques grâce à l'ADN méthyltransférase. Dans un travail récent sur l'érythropoïèse murine *in vivo*, des chercheurs étatsuniens ont marqué les précurseurs érythroïdes du foie entre le 11e et le 15e jour embryonnaire [1]. La déméthylation du locus codant pour la bêta-globine coïncide avec une déméthylation presque complète du génome. Elle se produit au cours de la différenciation et implique une réplication rapide de l'ADN. Une telle déméthylation globale survenant dans des cellules somatiques fournit un intéressant modèle expérimental pour étudier ce phénomène, au cours du développement et en pathologie, en particulier dans les cancers. ◊



1. Shearstone JR, *et al. Science* 2011 ; 334 : 799-802.

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



© Inserm - Christiane Guillouzo

Régénération hépatique et cirrhose : tout est dans le microenvironnement !

> Décidément, l'environnement est à la mode ! Bien sûr, on savait qu'une régénération hépatique efficace dépendait avant tout de facteurs de croissance émis par les macrophages ou les cellules étoilées du foie. De là à imaginer qu'un microenvironnement sain suffirait à restaurer la fonctionnalité et la capacité régénérative perdues des hépatocytes en cas de cirrhose décompensée, il n'y avait qu'un pas. L'équipe d'Ira Fox (Pittsburgh, États-Unis) l'a franchi en transplantant des hépatocytes de foies de rats cirrhotiques, cirrhose soit compensée soit en décompensation, dans un microenvironnement sain [1]. Les auteurs ont tout d'abord étudié les cellules avant transplantation : dans les hépatocytes issus de foies cirrhotiques décompensés, l'expression de gènes du métabolisme et du cytochrome P450 est basse comparée à celle d'hépatocytes issus de foies cirrhotiques compensés. L'analyse transcriptomique des deux catégories d'hépatocytes révèle l'activation de gènes répondant à un message contradictoire : prolifération et mort cellulaire avec, au cœur de cet oxymore, une toile de gènes centrée par le facteur NFκB. À l'inverse, l'expression des gènes sous la coupe du facteur de différenciation hépatocytaire HNF4a diminue avec l'aggravation de la maladie, en corrélation avec la diminution de la taille des télomères et la perte progressive de l'activité de la télomérase. En résumé, sénescence et dédifférenciation sont, à l'échelle de l'hépatocyte, les deux stigmates de la décompensation cirrhotique. Les deux sortes d'hépatocytes ont ensuite été transplantés dans le foie de rats analbuminémiques traités par un alcaloïde inhibant la prolifération des hépatocytes résidents, la rétrorsine, et donc favorisant la prolifération des hépatocytes transplantés. Si l'implantation des cellules est identique dans les deux groupes, le niveau d'albumine sérique produite est largement en faveur des hépatocytes issus de foies en cirrhose compensée, du moins au début du processus. Ceci se traduit, un mois et demi après la transplantation, par un niveau de repeuplement supérieur si les cellules greffées sont issues de foies de cirrhose compensée (57 % *versus* 22 %). Cependant, trois mois après la transplantation, il n'existe plus aucune différence entre les deux groupes ni en termes de repeuplement, ni pour l'expression sérique de l'albumine. On pourrait faire de la conclusion une campagne publicitaire : « changer votre microenvironnement et vous serez guéris ! ». Mais pour miser sur cet adage, il faudrait quelques éléments plus mécanistiques. Nous attendrons donc une démonstration que le repeuplement ne s'est pas fait aux dépens de cellules progénitrices avant de trouver les moyens efficaces pour recouvrer un microenvironnement sain. ◊

1. Liu L, et al. *Hepatology* 2012 ; 55 : 1529-39.

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

Les facteurs de la parité en génétique

> L'inactivation d'un chromosome X chez les femelles de mammifères est un mécanisme compensateur qui éteint les quelque 2 000 gènes portés par le deuxième X. Elle se fait précocement au cours du développement embryonnaire, au hasard sur l'X paternel ou maternel, sous l'action du centre inactivateur (Xic) qui orchestre l'initiation de l'inactivation (XCI). Le mécanisme de cette inactivation a été remarquablement visualisé de façon spatiotemporelle pendant la différenciation précoce de cellules souches embryonnaires (ES) de souris par une équipe française [1]. Mais quels sont les facteurs contrôlant cet étonnant mécanisme ? Le centre inactivateur produit un transcrit non codant, *Xist*, capable d'inactiver les gènes portés par l'X, mais qui peut être inhibé par un autre gène non codant, *Tsix*, qui bloque la production de Xist. Une équipe hollandaise vient d'expliciter le mécanisme en montrant l'action de deux facteurs importants qui le régissent [2]. RNF12 (pour *ring finger protein 12*) est un activateur dose-dépendant de XCI. Dans des culture *in vitro* de lignées de cellules ES de souris, le rôle de Rnf12 apparaît clairement : dans les cellules *Rnf12*$^{-/-}$ l'inactivation au hasard diminue. En revanche, dans les cellules ayant des copies additionnelles de *Rnf12*, l'inactivation se produit même dans des cellules mâles XY et, chez les cellules femelles, les deux X peuvent être inactivés. Par quel mécanisme ? En 2010, le rôle *de Rex1* (ou *Zfp42,)* ce facteur de pluripotence présent dans les cellules souches, a été démontré [3]. Il est la cible de Rnf12 qui cause son ubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome. Dans les cellules où *Rnf12* est invalidé, on note une élévation de Rex1. Celui-ci possède des sites de liaison avec les régions régulatrices *Xist* et *Tsix*. Sa surexpression dans les cellules femelles inhibe la transcription de *Xist* et, par suite, l'inactivation de l'X. Inversement, dans les cellules ES murines mâles *Rex1*$^{+/-}$, on observe des inactivations ectopiques. Les auteurs en concluent que l'initiation de l'inactivation de l'X résulte d'une catalyse de REX1 dépendante de la dose de RNF12. La dose de RNF12 étant plus élevée dans les cellules femelles en voie de différenciation, la dérépression de Xist se fera uniquement chez elles. Il faut cependant noter que toutes ces études ont été réalisées sur des lignées murines. Or, on sait depuis longtemps que les résultats obtenus chez la souris ne peuvent systématiquement être étendus aux autres espèces, la cinétique de la mise en place de l'inactivation de l'X diffère en effet d'une espèce à l'autre [4]. ◊

Les portes peintes de Valloria (© Simone Gilgenkrantz, collection personnelle)

1. Nora EP, *et al. Nature* 2012 ; 485 : 381-5.
2. Gontan C, *et al. Nature* 2012 ; 485 : 386-90.
3. Navarro P, *et al. Nature* 2010 ; 468 : 457-60.
4. Delaroche L, *et al. Med. Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 526-30.

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

Histoire de la pomme à travers les âges

© Wikimedia commons

> **En 2010, après celui du raisin** et du concombre, le génome de la pomme était décrypté [1, 2]. Il s'agissait de la *Golden delicious*, choisie parmi les nombreux cultivars de *Malus domestica*. Cette pomme domestiquée est le résultat d'une longue histoire. Au début de l'ère tertiaire, lors du soulèvement de l'Himalaya, au Kasakhstan, sur les pentes du Tian Shan (les montagnes célestes), *Malus sieversii*, le pommier des origines se développe. Il sera le principal progéniteur de *Malus domestica.* Mais il était important de suivre l'évolution des pommiers au cours du temps, depuis que les marchands ont emmené ces fruits avec eux le long de la route de la soie dans toute l'Asie et en Europe. Plusieurs équipes françaises (dont celle de Tatiana Giraud, UMR8079 à Orsay), associées à d'autres groupes (belge, néerlandais, arménien, russe et chinois), viennent d'analyser de façon plus exhaustive l'histoire de la pomme domestiquée [3]. À l'aide de marqueurs microsatellites, les chercheurs ont étudié des échantillons de cinq espèces de pommiers (839 arbres depuis la Chine jusqu'à l'Espagne) : *M. domestica, M. baccata* (en Sibérie), *M. orientalis, M. sierversii* et *M. sylvestris*. Vingt-six microsatellites situés sur les 17 chromosomes (nombre haploïde du génome de la pomme) ont été choisis pour analyser les variations génétiques et les différences entre les cinq espèces de pommiers. Les résultats montrent clairement qu'en plus de *M. sierversii,* les pommiers sauvages (*crabapple*), particulièrement *M. sylvestris,* ont aussi été des contributeurs importants au cours des siècles. Il est possible que ces pommes aient été utilisées pour la fabrication du cidre avant que les Romains introduisent des pommes « douces » en Europe. À l'époque de Charlemagne, au ixe siècle et au siècle suivant, de nombreux pommiers ont été plantés pour produire cette boisson et les cultivars à cidre sont peut-être des hybridations entre *M. sylvestris* et des pommes douces. Les pommes amères domestiquées entrant dans la fabrication du cidre sont acides et très riches en tanins, comme les pommes sauvages européennes. Pourtant, elles ne comportent pas plus d'allèles de *M. sylvestris* que les pommes à couteau. Comme il existe des variétés avec des goûts très divers parmi les pommes sauvages d'Asie, on peut supposer que certaines ont été sélectionnées pour la production de cidre. Cette étude, très documentée, est intéressante car elle porte sur les arbres fruitiers, alors que jusqu'à présent, le suivi de l'évolution des plantes et de leur domestication avait surtout porté sur des espèces annuelles (comme le tournesol par exemple) dont le processus de domestication apparaît très différent, sans contribution de multiples espèces sauvages. Elle montre aussi qu'il est important d'identifier et de conserver les pommiers sauvages en les réimplantant en milieu agricole. Ils peuvent encore posséder des ressources génétiques insoupçonnées. ♦

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 151.
2. Velasco R, *et al. Nat Genet* 2010 ; 42 : 833-9.
3. Cornille A, *et al. PloS Genet* 2012 : 8 : e100273.

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

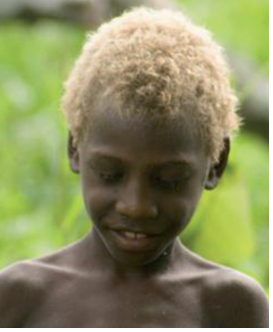
À elle seule, la délétion de p53 suffit à induire un cancer du foie !

> **Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur primitive du foie très** hétérogène sur le plan moléculaire. Ainsi, plus de 20 % des CHC présentent une mutation du gène suppresseur de tumeur *TRP53*, en association avec une instabilité génomique et un pronostic plus sévère. Ces tumeurs dont TRP53 est mutée expriment une signature de « cellules souches » [1], renforçant l'idée qu'une cellule souche - ou progénitrice - pourrait être à l'origine du processus tumoral. Or, le gène suppresseur de tumeur *TRP53* est également connu pour limiter l'autorenouvellement de cellules souches dans différents tissus. L'équipe allemande de Lenhard Rudolph a donc cherché à savoir si la délétion de ce gène, lorsqu'elle est induite sélectivement dans les hépatocytes, était en soi tumorigène [2]. Chez la souris, l'invalidation conditionnelle hépatique de *p53* dès 10 jours de vie embryonnaire induit le développement de tumeurs du foie en 14 à 20 mois avec une forte pénétrance, supérieure encore chez les mâles. Les cellules tumorales expriment des marqueurs hépatocytaires comme l'albumine, cholangiocytaires comme CK19, ou de cellules progénitrices comme Ov6. Des cellules issues des tumeurs *p53*$^{-/-}$ et triées sur l'expression ou l'absence d'expression de marqueurs de cellules souches comme CD133, CD90, CD13 ou ckit, ont la même tumorigénicité quand elles sont réimplantées *in vivo* chez l'animal immunodéprimé, suggérant que leur potentiel tumoral n'est pas restreint à une sous-population cellulaire donnée. Les cellules progénitrices hépatiques non tumorales issues de ces souris dont le gène *p53* est invalidé maintiennent leur bipotence avec l'âge, contrairement à leurs homologues sauvages. En revanche, elles expriment, comme les hépatocytes primaires *p53*$^{-/-}$, une instabilité chromosomique. Enfin, le potentiel tumoral de ces cellules progénitrices ou d'hépatocytes issus de souris *p53*$^{-/-}$ âgées de deux ou huit mois, testé *in vivo* chez la souris immunodéprimée, augmente avec l'âge. Ces observations ne permettent pas néanmoins de discriminer entre les deux hypothèse en lice sur l'origine cellulaire de la tumeur : cellule souche ou dédifférenciation d'un hépatocyte. En effet, qu'elles proviennent d'hépatocytes ou de cellules progénitrices, les tumeurs qui se développent *in vivo* après transplantation de ces deux types de cellules sont identiques à celles qui se développent *in vivo* chez l'animal *p53*$^{-/-}$. Il s'agit donc là de la première démonstration que la seule délétion de p53 est protumorale dans un organe solide comme le foie, ce qui n'est pas le cas dans l'intestin ou le cerveau. Les mécanismes à l'origine de cette transformation restent à découvrir, mais on peut déjà supposer que les anomalies chromosomiques observées y jouent un rôle majeur. ♦

© Inserm - Bruno Clément

1. Woo HG, *et al. Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1063-70.
2. Katz SF, *et al. Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1229-39.

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



Blond Vanuatu boy
(© Graham Crumb)

TYRP1 chez les enfants blonds des îles Salomon

> **Dans certaines îles du Pacifique,** en Mélanésie (îles noires), certains enfants sont blonds. Leur peau a la même pigmentation foncée que les autres Mélanésiens. On avait supposé que ce caractère était la conséquence de métissages survenus dans le passé avec des explorateurs ou des colons venus d'Europe. Dans l'archipel des îles Salomon, la prévalence des enfants blonds est particulièrement élevée (5 à 10 %). Après avoir examiné 918 Salomoniens dont la pigmentation des cheveux a été mesurée par spectrométrie, un groupe de chercheurs a réussi à obtenir des prélèvements de salive de 43 personnes à cheveux blonds et de 42 personnes à cheveux foncés - avec parfois, en plus du consentement des personnes ou des familles, l'autorisation des chefs locaux [1]. Puis, une étude de GWAS (*genome wide association*) a permis très rapidement de trouver une région significative (avec un polymorphisme SNP élevé entre blonds et bruns) en 9p23. Or, cette région contient le gène *TYRP1* (ou catalase B), un des gènes impliqués dans l'albinisme oculocutané (OCA), et responsable de l'OCA3. Les formes cliniques d'OCA3 - moins sévères que les formes OCA1 (dues à une mutation du gène *TYR* qui produit la tyrosinase) et OCA2 (dues à une mutation du gène *P* qui produit une protéine membranaire) - sont principalement l'albinisme rufous et l'albinisme brun. L'albinisme rufous (ou roux), tyrosinase positive, a été rapporté dans les populations noires d'Afrique du Sud et du Nigeria. Quand la mutation est hétérozygote, avec perte d'expression du gène sur un seul allèle, la sensibilité au soleil est moins sévère et des pigments sont présents dans la rétine. Les formes homozygotes ou hétérozygotes composites sont plus sévères. Chez les enfants blonds des îles Salomon, le séquençage des exons de *TYRP1* a montré une mutation R93C dans l'exon 2 (substitution d'une arginine par une cystéine). Or, le même type de mutation, en l'occurrence R38C, sur le gène orthologue *Tyrp1* murin, est observé dans le phénotype « brun clair » chez la souris. Comme le fonctionnement de *Tyrp1* a été bien étudié, avec activité catalase dans les cellules pigmentaires murines, il sera intéressant de reprendre l'étude chez l'homme où il ne semble pas exister d'activité DHICA oxydase (acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique) [2] et de comprendre pourquoi, le plus souvent, la diminution de la pigmentation n'atteint que les cheveux. Mais, contrairement à certains pays d'Afrique où les albinos sont discriminés, les Salomoniens blonds ne le sont pas. L'idée que leur phénotype relève d'une pathologie serait fort regrettable, d'autant que dans l'étude que nous venons d'évoquer, la blondeur des sujets étudiés ne s'explique que dans un peu moins de la moitié des cas. ◊

1. Kenny EE, *et al. Science* 2012 ; 336 : 554.
2. Boissy RE, *et al. Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 198-204.

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

Comment les abeilles perdent le sens de l'orientation

Une désorganisation des ruches et la disparition des abeilles (*Apis mellifera*) sont observées partout dans l'hémisphère nord. L'emploi de pesticides semble une cause majeure quoique non unique. Les élevages modernes ont en effet été localisés à proximité de champs de colza, de maïs ou de tournesol dont le traitement par des pesticides diffuse vers le nectar et le pollen, exposant directement les abeilles ouvrières qui, au retour, contaminent l'ensemble de la ruche. Des mesures ont été prises pour éviter des doses létales, mesures qui semblent cependant insuffisantes. Une équipe de l'Inra (Institut national de la recherche agronomique) d'Avignon montre dans un travail récent comment des doses sublétales de pesticides néonicotinoïdes induisent des troubles de mémoire et d'orientation [1]. On sait que ces produits sont des agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, susceptibles de provoquer ce type de troubles. La disparition des abeilles serait due à ce que les ouvrières ne retrouvent plus le chemin de la ruche (m_{hf}, *homing failure*). Dans un premier temps, les auteurs ont évalué la mortalité entraînée par cette désorientation : dans une région céréalière, 653 abeilles ouvrières, nourries par une solution sucrée contenant une dose sublétale de tiaméthoxam - qui simule les pesticides -, ont été marquées par un système de radio fréquence, et leur retour à la ruche mesuré par un détecteur. On a ensuite discriminé m_{hf} des autres causes de non-retour, mortalité naturelle ou prédation, par comparaison avec une série témoin n'ayant reçu qu'une solution pure de sucrose. Dans les deux expériences, les auteurs ont étudié le retour des abeilles à partir d'un site situé à environ 1 kilomètre de la ruche, distance habituelle de parcours des ouvrières, où ils avaient semé une mauvaise herbe bleue (*Phacelia tanacetifolia*) très appréciée et aisément détectable. La différence de mortalité due au non-retour des ouvrières par comparaison avec les témoins est très nette ($p<0,001$). Comparée à la durée de vie normale d'une ouvrière (6,5 jours), on constate après intoxication une probabilité de mourir deux fois supérieure. Ce taux est nettement plus élevé chez les ouvrières ne connaissant pas encore le trajet que chez celles qui en ont l'habitude. L'introduction de cette m_{hf} dans la dynamique d'une ruche introduit donc une déviation majeure dans cette organisation à laquelle contribue aussi un second facteur, saisonnier, la ponte quotidienne de la reine et le nombre d'ouvrières non encore habituées. Afin de vérifier la généralisation de ces observations, les auteurs ont répété l'expérience dans des sites suburbains : la différence y était retrouvée quoique moins accentuée. En tenant compte des différents paramètres, le calcul théorique de scénario a montré qu'en saison de floraison, les populations des colonies situées à proximité des nectars toxiques subiraient un déclin très marqué qui serait ensuite insuffisamment compensé par le recrutement de nouvelles ouvrières. Ce travail montre donc que des doses communément employées et non létales de thiamétoxam ont un impact sur la survie des abeilles ouvrières en les désorientant, surtout quand elles sont encore ignorantes de l'environnement.

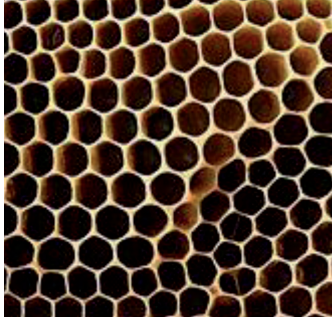
© Syndicat d'apiculture du Rhône

1. Henry M, *et al. Science* 2012 ; 336 : 348-50.

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

La recherche est un comportement génétiquement défini… chez l'abeille

> Le *scouting*[1], activité qui consiste à rechercher au niveau des laboratoires académiques et des sociétés de biotechnologie l'innovation nécessaire à la découverte de stratégies thérapeutiques, s'est grandement développé ces dernières années dans l'industrie pharmaceutique dans le but de combler, au moins en partie, ce que d'aucuns appellent le déclin de la productivité. Un tel *scouting* est réalisé par les abeilles depuis des millénaires et les travaux de Liang *et al.*, publiés dans la revue *Science* [1], apportent un éclairage nouveau sur cette activité. Il est vrai que dans le cadre de la population d'une ruche, le *scouting* est plus un comportement qu'une mission, qui semble être prédéterminé et génétiquement programmé mais toutefois modifiable, voire améliorable. La survie d'une colonie d'abeilles, si elle dépend de sa capacité à se reproduire et se nourrir, dépend également de sa capacité à identifier de nouvelles zones de nourriture et de nidification. Quelques abeilles, de 5 à 25 % de la population totale d'une colonie, sont programmées pour cette recherche et sont les seules à faire preuve d'un comportement leur permettant d'identifier ces nouvelles zones, comportement de recherche ou de *scouting*. Dans le travail de Liang *et al.* sur cette population d'abeilles présentant une telle capacité, une analyse génomique complète révèle une signature transcriptomique spécifique du *scouting* avec 16 % (1 219 sur 7 539) des ARNm différemment exprimés entre *scouts* et *non scouts*. Parmi les transcrits différemment exprimés chez ces abeilles, on trouve des ARN associés aux voies de signalisation catécholaminergique, glutamatergique, et GABAergique, qui sont connues pour être associées à la régulation de la recherche de la nouveauté chez les vertébrés [2, 3]. L'étude va plus loin en administrant des modulateurs de ces voies. Le résultat de cette approche pharmacologique est une amélioration ou une réduction de la capacité de cette population à identifier de nouvelles zones de nourriture et de nidification. Alors que l'origine de la similitude des voies impliquées dans le *scouting* chez l'abeille et les comportements associés à la recherche de la nouveauté chez les vertébrés reste inconnue, l'étude des invertébrés contribue à la compréhension d'activités souvent imaginées être réservées aux vertébrés. ◊


© Apivet.eu

1. Liang ZS, *et al. Science* 2012 ; 335 : 1225-8.
2. Ebstein RP, *et al. Nat Genet* 1996 ; 12 : 78-80.
3. Benjamin J, *et al. Nat Genet* 1996 ; 12 : 81-4.

[1] De *to scout* : aller à la recherche de.

Antoine Bril
antoine.bril@fr.netgrs.com

Quand les tarentules font de l'escalade

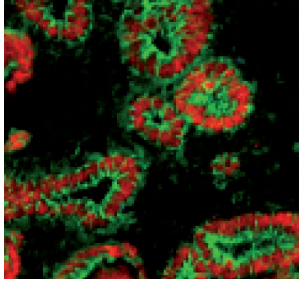
> La tarentule-zèbre du Costa Rica (*Aphonopelma seemani*) [1] de même que la mygale rose du Chili (*Grammostola rosea*) [2], se déplacent aisément sur une surface de verre verticale. Ces énormes araignées mygalomorphes sont capables de grimper sur une paroi d'aquarium, alors que, compte tenu de leur taille (7 et 10 cm) et de leur poids (30 et 50 g), on s'attendrait à ce que la loi de la pesanteur les fasse tomber au fond. Si on secoue le récipient, il arrive qu'elles glissent mais elles reprennent rapidement leur marche ascensionnelle. On note alors des traces de leur passage : de petits filaments de soie collés à la surface du verre. À l'extrémité des tarses de leurs quatre paires de pattes, se trouvent des touffes de poils dont certains possèdent un petit orifice terminal. Les chercheurs ont donc considéré que ceux-ci étaient des filières sécrétant une soie adhésive permettant aux araignées d'accomplir de telles ascensions sans risquer de déraper. Pourtant, la présence de filières à l'extrémité des tarses - alors que ces structures productrices de soies se trouvent habituellement sous l'abdomen - semblait surprenante. En admettant que des araignées « primitives » aient des filières au bout des pattes, on aurait dû les trouver plutôt chez des araignées du sous-ordre des Mésothèles, phylogénétiquement plus ancien, comme *Liphistius desultor*. Or cette dernière est dépourvue de filières aux extrémités. L'arachnologue suisse Rainer Foelix, fin connaisseur de la biologie des araignées mygales [3], était parmi les septiques. Dès 1968, il avait observé des poils chimiosensibles sur les pattes de diverses espèces d'araignées mygalomorphes. Il a donc réexaminé la structure des poils de cinq de ces espèces, dont *Aphonopelma seemani* et *Grammostola rosea*. Par microscopie à contraste interférentiel et microscopie électronique, il a pu observer, parmi la touffe de poils adhésive des extrémités, des poils plus longs, striés, recourbés, avec un pore subterminal et parfois une gouttelette de liquide. Leur structure correspond à celle des poils chimiosensibles et est extrêmement différente de celle des filières. Il en conclut que les pattes de ces araignées mygalomorphes sont dépourvues de filières et que seules leurs touffes de poils adhésifs leur permettent de tenir sur les surfaces lisses verticales. ◊

Aphonopelma seemani

1. Gorb SN, *et al. Nature* 2006 ; 443 : 407.
2. Pérez-Miles F, *et al. Nature* 2009 ; 461 : E9-10.
3. Foelix RF. *Biology of spiders*. New York : Oxford University Press, 1996.
4. Foelix RF, *et al. J Exp Biol* 2012 ; 215 : 1084-9.

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

Les cellules souches amniotiques préviennent la progression de la fibrose rénale



© Inserm - Silvia Cereghini

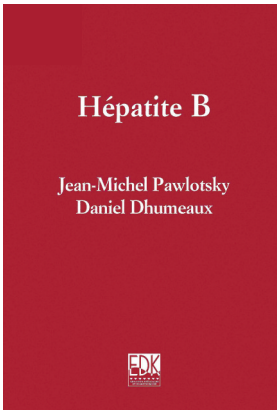
> **La fibrose rénale** et l'insuffisance rénale chronique qui l'accompagne sont l'aboutissement de beaucoup de maladies rénales. Il en existe de nombreux modèles expérimentaux dont le syndrome d'Alport chez la souris invalidée pour la chaîne α 5 du collagène 4 (*Col4α5*$^{-/-}$). Sedrakyan *et al.* [1] ont choisi ce modèle pour évaluer le rôle bénéfique, sur l'évolution de la fibrose, de cellules souches amniotiques (CSA) de la même lignée de souris (C57BL/6). Ils ont d'abord prouvé le caractère pluripotent de ces cellules qui se différencient en adipocytes, ostéoblastes et cellules musculaires striées et expriment le gène *OCT-4*, marqueur des cellules souches embryonnaires indifférenciées. L'injection dans le ventricule gauche, chez des souris *Col4α* $^{-/-}$, de CSA préalablement marquées avec des traceurs fluorescents sous forme de nanocristaux *Quantum dot* (Qdot), et cela avant l'apparition de la protéinurie, permet de les retrouver dans les glomérules et l'interstitium. On constate, chez les souris traitées, le retard du développement de la sclérose glomérulaire et de la fibrose interstitielle, la prolongation de la survie de 20 % et la diminution significative de la créatininémie et de la protéinurie. Les dépôts de collagène 1 dans la capsule de Bowman et la membrane basale tubulaire sont également diminués de même que l'expression de facteurs profibrosants comme le TGF-β (*transforming growth factor β*). Le recrutement des macrophages M1, reconnus par leurs marqueurs, est lui aussi diminué alors que celui des macrophages M2, qui favorisent le remodelage du tissu rénal aux dépens de la fibrose, est augmenté. Un résultat comparable est obtenu *in vitro* comme le montre la diminution des cytokines sécrétées par les macrophages activés en présence de CSA. La 2e étape du travail fut d'analyser le mécanisme de l'effet des CSA. Les auteurs ont compté les podocytes des glomérules marqués par l'antigène WT-1 (*Wilms tumor-1*) et, alors qu'il n'existe aucune différence entre souris *Col4α5*$^{-/-}$ traitées et souris sauvages, leur nombre est très diminué chez les souris non traitées. La préservation du nombre des podocytes après traitement n'est pas due à la différenciation des CSA en podocytes comme le montre l'absence de cellules doublement marquées (Qdot et WT-1). En revanche, un double marquage (*vascular endothelial growth factor*, Qdot) est retrouvé dans des cellules d'aspect endothélial. Les CSA ne stimulent pas la production de Col4α5 nécessaire à la formation et au maintien des propriétés de filtrage de la membrane basale glomérulaire. En effet, Col4α5 reste réduit chez les souris invalidées après traitement. Ces résultats font conclure plutôt à un effet paracrine des CSA injectées ; celles-ci diminueraient la production des facteurs profibrosants et le recrutement des macrophages vers l'espace interstitiel. Un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse provient des résultats obtenus avec des cultures pluricellulaires de glomérules entiers. En présence d'Ang II, on constate des lésions des podocytes qui se détachent de la membrane basale. L'adjonction de CSA diminue l'expression du récepteur AT1 (récepteur de l'Ang-II) et protège les podocytes, suggérant ainsi que l'effet bénéfique des CSA passe par l'inhibition du système rénine-angiotensine. On doit remarquer que le traitement par les CSA ne fait que ralentir la progression de la fibrose. Reste à savoir si des injections répétées seraient plus efficaces et si des applications humaines à partir d'autres sources de cellules mésenchymateuses s'avèreraient possibles. ◊

1. Sedrakyan S, *et al. J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 661-73.

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 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 **Hépatite B :** 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

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 : |_|_|_|