SOMMAIRE DES BRÈVES

265 • *Eureka* ! Et la lumière fut...
266 • Lgr5 et cellules souches hépatiques
266 • L'article scientifique reproductible, utile pour le chercheur ou pour l'éditeur ?
267 • Rétracter un article publié deux fois a un prix
267 • La vitamine D protège les reins chez les diabétiques
268 • Parité et fraudes scientifiques
268 • La perche et les tranquillisants
269 • Tout savoir sur le recyclage de l'hème
269 • Le mystère des métabolites non identifiés est-il levé ?
270 • Vieillissement cutané, « *Mignonne, allons voir si la rose...* »
270 • Facebook stimule la synthèse de myéline
271 • Une protéine verte devient rouge vif en prenant de l'âge
271 • Les amours des nudibranches
272 • Mutation des vecteurs du paludisme et résistance aux pyréthroïdes
272 • Et si une fonction du BCG était La reprogrammation d'une mémoire de l'immunité innée

Eureka ! Et la lumière fut...

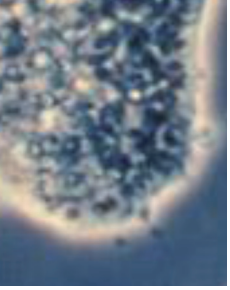
> **Les grands voyageurs,** ceux qui traversent sans cesse les fuseaux horaires, ou les travailleurs postés connaissent bien les effets délétères sur l'humeur ou les performances cognitives de la perturbation des rythmes circadiens ou de la déprivation de sommeil. Pour aider au « recalage » horaire, la luminothérapie s'est révélée une méthode très efficace. Tout comme elle l'est pour soulager les symptômes de la dépression saisonnière, que l'on pense liée à la perturbation du sommeil. Son principe repose sur la stimulation de cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles (contenant de la mélanopsine) qui ne participent pas à la transmission d'images vers le cortex visuel, mais projettent en l'occurrence vers les aires préoptiques et le noyau suprachiasmatique, relais essentiel de la régulation des rythmes circadiens. Ces neurones projettent également vers les régions limbiques, suggérant qu'ils puissent également réguler l'humeur et certaines fonctions cognitives. T.A. LeGates *et al.* [1] ont imaginé un système expérimental élégant où les modifications d'intensité lumineuse peuvent être étudiées indépendamment des modifications des cycles de sommeil ou des rythmes circadiens. En imposant un rythme lumière/obscurité de 3,5 heures à des souris, aucune caractéristique de leur sommeil ou de leur rythme circadien n'est perturbée. Mais, par une combinaison de tests comportementaux, d'expérimentations physiologiques et l'utilisation de divers modèles transgéniques, les auteurs démontrent qu'une exposition lumineuse aberrante peut directement influencer l'état dépressif et cognitif de ces souris, comme le montrent leurs performances dégradées, respectivement, dans des tests de nage forcée ou de labyrinthe aquatique. Ces différences n'existent pas chez les souris déficientes en cellules ganglionnaires photosensibles soumises au cycle lumière/obscurité de 3,5 heures, suggérant que les effets observés passent par ces cellules. De plus, les effets observés chez les animaux sauvages soumis au cycle lumière/obscurité de 3,5 heures peuvent être inhibés par des antidépresseurs communs comme la fluoxétine, faisant de ce modèle un modèle alternatif murin à l'étude de la dépression. Le modèle classique liant lumière et déficits d'humeur ou de cognition impliquait la perturbation des rythmes de sommeil ou circadiens. Cette étude suggère fortement que la lumière peut directement influencer l'humeur, et par là les phénomènes cognitifs. Allez, au diable le prozac, mieux valent quelques rayons de soleil... Et puis, encore un conseil aux étudiants : plutôt le jardin que la chambre mal éclairée pour le blocus[1] ! ◊

© 123rf.com

1. LeGates TA, *et al.* *Nature* 2012 ; 491 : 594-8.

[1] En Belgique, le *blocus* désigne la période de congé qui précède une session d'examens dans l'enseignement supérieur et universitaire.

Jean-Michel Rigo
Biomed Research Institute
Hasselt University, Belgique
jeanmichel.rigo@uhasselt.be



© Inserm- Michèle Cazillis

Lgr5 et cellules souches hépatiques

> L'équipe de Hans Clevers (Utrecht, Pays-Bas) s'est souvent illustrée dans l'identification et la caractérisation des cellules souches intestinales. Sa dernière publication, commise dans la revue *Nature* dont il est coutumier, s'attaque cette fois aux cellules souches hépatiques [1]. La régénération d'un foie normal, par exemple après résection hépatique, est normalement assurée par les hépatocytes eux-mêmes, cellules parenchymateuses pourtant différenciées à l'état basal. En revanche, en conditions de nécrose aiguë, d'hépatopathie chronique ou chez le rongeur soumis à certains régimes (MCDE pour *methionine choline-deficient diet* ou DDC pour 3,5-dietoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine), la prolifération de cellules progénitrices bipotentes localisées dans la région périportale a été décrite. Celles-ci présentent une activation de la voie Wnt. Cependant, l'absence de marqueurs spécifiques de ces cellules rend leur identification délicate. Or, Lgr5 (*leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5*) est un marqueur de cellules souches intestinales et également une cible de la voie Wnt canonique. L'équipe hollandaise a donc voulu tester le devenir des cellules exprimant ce marqueur en conditions d'induction de cellules progénitrices ou ovales. Les auteurs ont utilisé une approche de lignage classique utilisant des souris double-transgéniques exprimant une recombinase cre inductible par le tamoxifène sous la dépendance du promoteur endogène du gène *Lgr5* (souris *knock-in Lgr5-ires-CreERT2*) et porteuses d'un gène « floxé » codant pour la bêta-galactosidase (Rosa26R). Lorsqu'on administre du tétrachlorure de carbone aux animaux transgéniques, ou un régime MCDE ou DDC, de petites cellules bleues en prolifération sont détectées dans la région périportale très rapidement après l'injection de tamoxifène. En culture organotypique, ces cellules peuvent être maintenues vivantes de nombreux mois. Elles expriment des marqueurs des lignages à la fois biliaire et hépatocytaire et, en milieu spécifique, se différencient en hépatocytes ayant toutes les caractéristiques fonctionnelles requises pour mériter ce nom : accumulation de glycogène, expression de certains cytochromes p450 et capture des LDL. Qui plus est, injectées chez la souris tyrosinémique, modèle bien connu de repeuplement hépatique, elles colonisent partiellement leur foie. Cependant, quand des hépatocytes fraîchement isolés repeuplent un foie de souris tyrosinémique à hauteur de plus de 30 % en moins de 3 mois, empêchant la mort de l'animal, les cellules Lgr5$^+$ atteignent à peine 0,1 % et ce dans une minorité de souris en prolongeant seulement d'un peu leur survie. Cette comparaison grevant le potentiel thérapeutique de ces cellules pourrait conduire à plagier Shakespeare en concluant « *much ado about nothing ?* ». On peut néanmoins désormais compter Lgr5 au palmarès des marqueurs de cellules progénitrices hépatiques ! ◊

1. Huch M, *et al. Nature* 2013 ; 494 : 247-50.

Hélène Gilgenkrantz
Inserm U1016-CNRS UMR 8104
Institut Cochin, Paris, France
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

L'article scientifique reproductible, utile pour le chercheur ou pour l'éditeur ?

> Des découvertes tonitruantes font la une des revues les plus prestigieuses et sont relayées par des communiqués de presse tout aussi dithyrambiques. Parfois, le soufflé retombe aussi vite qu'il était monté car les résultats ne peuvent pas être reproduits (souvenons nous par exemple des polémiques récentes sur la remise en cause des bases de la biochimie par l'ADN arsénié). Le taux de rétractation dans les revues à fort facteur d'impact augmente de manière significative [1] et le comble est que les résultats non reproductibles peuvent être mis à l'honneur [2]. Ces erreurs, ou même fraudes, peuvent avoir des conséquences graves et engager de jeunes chercheurs dans des voies sans issue, surtout si les données proviennent d'équipes bien établies et cautionnées par des chercheurs de renom. Victime d'une telle mésaventure, Elizabeth Lorns [3], chercheuse en cancérologie, s'est dit « bon sang, mais c'est bien sûr !... pour être valables, les résultats devraient être validés, donc reproduits par des expérimentateurs indépendants et, *de facto*, certifiés ». Imaginons donc que vous ayez découvert une molécule active sur une maladie importante ; en même temps que vous soumettez votre article à une revue prestigieuse, vous adressez vos protocoles expérimentaux à « *Reproducibility Initiative* » [3][1]. En retour (et moyennant finances), cette dernière vous mettra en relation avec une société capable de les mettre en œuvre et de reproduire, ou pas, vos résultats. En principe, la société concernée n'est pas censée connaître vos résultats, mais rien ne lui interdit d'avoir accès à la publication déjà parue (!). Il est même prévu une séance de rattrapage, qui ferait appel à un second sous-traitant, au cas où il y aurait eu des problèmes. Les résultats, confirmés, seraient alors (re)publiés et cosignés par les laboratoires « découvreur » et « confirmateur », dans la revue *PLoS One*, qui accepterait également les résultats « non reproduits » signés, on suppose, des seuls vérificateurs. Avec ces résultats « certifiés » ou « démentis », on aura fait deux articles pour un prix de revient relativement faible (10 % de frais à prévoir dans la demande de financement). Cherche-t-on à améliorer l'avancée des connaissances ou à trouver de nouveaux modèles économiques pour les éditeurs ? ◊

1. http://retractionwatch.wordpress.com/
2. http://www.newspapersites.net/magazine/journal-of-irreproducible-resu.asp
3. https://www.scienceexchange.com/reproducibility

[1] *Science exchange* est, par ailleurs, une société de réseautage qui propose des services « clés en mains » allant du séquençage d'ADN jusqu'à la production de souris génétiquement modifiées.

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech
UMR7200
Laboratoire d'innovations thérapeutiques
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr

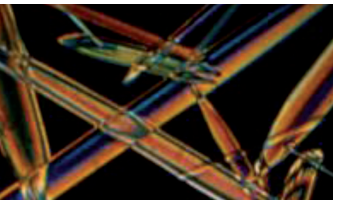
Rétracter un article publié deux fois a un prix

> Publier ou périr, combien de m³ d'encre ont coulé et couleront encore sur ce thème et sur ses différents avatars ? Progressivement, les équipes de recherche se sont mises à prévoir une ligne budgétaire pour pouvoir publier dans des revues prestigieuses qui, en plus de la qualité scientifique, exigent des frais d'édition. Une étape supplémentaire a été franchie quand on a appris qu'un éditeur réclamait de l'argent pour retirer un article publié deux fois [1]. Jeffrey Beall, bibliothécaire de l'Université du Colorado, avait repéré qu'un même article, cosigné par les mêmes auteurs, était paru dans deux revues différentes [2]. Il s'agit d'un cas d'école de manquement à l'éthique scientifique dont les ressorts sont complexes. En premier lieu, ce serait le doctorant qui aurait soumis l'article « à l'insu du plein gré » de son encadrant. Ce dernier aurait, de son côté, de manière presque simultanée, envoyé pour expertise le même travail à une autre revue. Comble de (mal ?) chance, les deux journaux ont accepté le manuscrit. L'une des revues, du consortium Elsevier, est réputée sélective, l'autre ferait, en revanche, partie de cette nébuleuse de journaux à accès libre (*open access*), peu regardants sur les contenus et qui cherchent à recruter des auteurs et des experts. Selon J. Beall, il s'agit de revues prédatrices à but strictement lucratif, donc peu recommandables et encore moins prestigieuses [2]. Voulant s'extraire de ce guêpier, le chercheur « senior » aurait demandé à retirer l'article de la revue de faible facteur d'impact (qui avait la primauté de la soumission). Il s'est alors entendu répliquer qu'il lui fallait débourser 650 $ en dédommagement des frais engagés pour le traitement du manuscrit. La réaction de la communauté scientifique, consultable sur le blog de J. Beall [2], est très contrastée. Elle va de « *comportement irresponsable de chercheurs* » dont on devrait effacer la publication à « *victimes de prédateurs et de la culture mandarinale* » (l'article relate un travail réalisé en Thaïlande), en passant par « *dans la mesure où on accepte de payer pour publier, on rentre dans la logique transactionnelle ; la rétractation doit donc avoir un coût* ». Il s'agit d'une discussion de fond qui pose la question de la signification d'une publication scientifique. Est-ce une contribution à l'amélioration des connaissances ? Un produit jetable ? Comment reconnaître la contribution de chaque signataire ? Dans ce cas, il n'y a pas eu de vol de résultats et les travaux peuvent être vérifiés. Est-ce moins moral que de publier sciemment des résultats erronés ? Que dire et penser de la « redécouverte » dans une revue prestigieuse d'un phénomène décrit, quelques années auparavant, par des collègues publiant en Chinois ou en Japonais ? La communauté scientifique est-elle logée à la même enseigne que celle de l'édition et de la gesticulation médiatique [3] ? ◊

1 Voir *The Scientist* (http://retractionwatch.wordpress.com/2012/12/26/publisher-wants-650-to-retract-duplicated-study/#comments).
2 Voir la liste des *predatory publishers 2013* sur le blog de J. Beall (http://scholarlyoa.com).
3. Dicker J. *La vérité sur l'affaire Harry Quebert*. Paris : Éditions de Fallois, 2012 : 670 p.

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech
UMR7200
Laboratoire d'innovations thérapeutiques
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr

La vitamine D protège les reins chez les diabétiques


© Inserm-Éric Dehausse

> La vitamine D et ses analogues diminuent la protéinurie au cours de la néphropathie diabétique [1]. De plus, les podocytes glomérulaires expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) et le 1,25 (OH_2) D_3 stimule la synthèse de néphrine, une protéine présente dans le diaphragme de fente unissant les pieds des podocytes, qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'imperméabilité aux protéines de la barrière glomérulaire [2]. Wang *et al.* [3] se sont demandé si la vitamine D, par ses effets sur les podocytes, protégeait ou non les reins chez les souris diabétiques. Pour répondre à la question, ils ont utilisé des souris transgéniques (Tg) dont les podocytes avaient été ciblés avec le VDR humain (hVDR) placé sous le contrôle du promoteur de la podocine, protéine exprimée spécifiquement dans les podocytes. Afin de distinguer le hVDR du VDR murin, le premier a été étiqueté à son extrémité amino-terminale (Flag). Il a été vérifié par immunofluorescence avec des anticorps anti-Flag que le transgène hVDR était présent uniquement dans les podocytes de ces souris. Des souris sauvages et Tg furent rendues diabétiques par injection de streptozotocine et traitées, soit par le doxercalciférol, un analogue de la vitamine D, à des doses dix fois moindres que celles utilisées pour prévenir l'albuminurie chez des souris sauvages diabétiques, soit par injection du seul solvant. La protéinurie basale était élevée chez les souris diabétiques sauvages et très basse chez les souris Tg. Le traitement par le doxercalciférol eut peu d'effet chez les premières alors qu'il supprima complètement la protéinurie chez les secondes. La diminution du nombre des podocytes, très marquée chez les souris sauvages, était considérablement atténuée chez les souris Tg de même que le nombre de podocytes en apoptose et la sclérose glomérulaire. Le rôle du VDR a été confirmé par la sévérité des lésions chez des souris invalidées pour ce récepteur (VDRKO) et rendues diabétiques. De plus, lorsque ces souris sont croisées avec des souris Tg, elles donnent naissance à des souris invalidées pour VDR chez lesquelles seuls les podocytes possèdent hVDR (TgKO). Chez ces dernières, l'albuminurie était peu élevée, et les lésions des podocytes très atténuées. Le mécanisme de la vitamine D sur les fonctions des podocytes a été analysé *in vitro* dans des cultures de podocytes de souris immortalisés. Le traitement par le 1,25 (OH_2) D_3 réduisait l'expression des marqueurs proapoptotiques, et inhibait la phosphorylation des ERK et la voie de signalisation en aval de la protéine p38. L'ensemble de ces données montre clairement le rôle de la vitamine D dans la protection des reins au cours du diabète. On ne peut que conseiller aux patients diabétiques de vérifier qu'ils ne sont pas carencés en vitamine D. ◊

1. De Zeeuw, *et al. Lancet* 2010 ; 376 : 1543-51.
2. Deb DK, *et al. J Biol Chem* 2011 ; 286 : 32011-7.
3. Wang Y, *et al. J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1977-86.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.f

NCBI Resources

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Parité et fraudes scientifiques

> **La disponibilité de statistiques sur les** fraudes scientifiques avérées (que *m/s* évoquait dans une brève récente [1]) permet d'établir une typologie des mauvais joueurs. Comme les animaux malades de la peste, quelles que soient les disciplines et les catégories de chercheurs (du thésard au directeur de laboratoire), toutes n'en mourraient pas mais toutes étaient atteintes [2]. En sciences de la vie, la représentation de la gent féminine est largement majoritaire dans la communauté scientifique. Si on s'intéresse maintenant aux fraudeurs avérés, il apparaît clairement qu'en dehors de la population des thésards (relativement équilibrée), la balance penche lourdement vers le genre masculin qui peut représenter jusqu'à 70 % de l'échantillon. Au-delà des faits viennent les interprétations possibles, plus ou moins « tombant sous le sens ». La première, rapidement évoquée et aussitôt abandonnée, serait le déterminisme lié au chromosome Y qui prédisposerait les mâles à l'agressivité et à l'esprit de compétition. Une autre théorie, l'hypothèse de la convergence, postule que les comportements en matière de criminalité ou de dopage sportif ont tendance à s'uniformiser quand la femme devient socialement l'égale de l'homme. Dans les faits, la théorie de la convergence ne tient pas car le *ratio* homme/femme chez les fraudeurs évolue très peu sur la période allant de 1994 à 2012. Il y aurait une autre explication plus difficile à faire émerger, liée à des facteurs socioculturels. Même si l'article ne permet pas de percer le mystère de la prédominance masculine chez les fraudeurs scientifiques, l'étude réalisée par Feng *et al* soulève une question inattendue. En effet, les cours d'éthique et de bonne conduite sont, en général, destinés aux jeunes chercheurs en formation et sont dispensés par les responsables scientifiques. Or, le nombre de fraudeurs est supérieur chez les chercheurs seniors... Doit-on faire appel à un voleur de poules pour garder le poulailler ? ◊

1. Coulombel L. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 163.
2. Feng FC, *et al. mBio* 2013 ; 4 : 1-3.

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech
UMR7200
Laboratoire d'innovations thérapeutiques
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr

La perche et les tranquillisants

> **La perche** commune, *Perca fluviatilis*, vit dans les lacs et les rivières d'Europe. Ce poisson, dont la chair est excellente, vit en groupe et se nourrit de petits poissons, de vers ou de zooplancton. Depuis quelque temps, du fait de l'incapacité des stations d'épuration à éliminer les résidus de médicaments contenus dans les eaux usées, on a constaté que des molécules actives pouvaient se trouver en concentrations suffisamment élevées dans les eaux fluviales pour retentir sur le développement et le comportement des poissons. Ainsi la présence d'œstrogènes (provenant de pilules contraceptives mais aussi de composés organochlorés présents dans des pesticides et certaines peintures) a pour effet de modifier le *sex ratio* au profit des femelles [1]. Mais d'autres médicaments fréquemment consommés (paracétamol, ibuprofène, antidépresseurs, anti-inflammatoires) sont aussi présents à des concentrations non négligeables. Un groupe de chercheurs suédois du département d'écologie et des sciences de l'environnement d'Umeå (Suède) a étudié la présence de benzodiazépines dans l'eau de la rivière Fyris[1]. Les doses d'oxazépam (Seresta®) dans l'effluent des eaux traitées est de 0,73 mg/l^{-1}, et dans la rivière, de 0,58 mg/l^{-1}. Dans le muscle des perches pêchées dans cette rivière, la concentration de Seresta® est six fois plus importante, indiquant une bioaccumulation de ce produit dans le poisson. Quelle est l'action de ce médicament sur les perches ? Il n'était pas facile de les suivre dans la rivière. Le comportement des perches a donc été étudié dans de grands aquariums en eau pure, dans une eau contenant 1,8 mg/l^{-1} et dans une eau contenant mille fois plus d'oxazépam, 910 g/l^{-1}. Trois paramètres ont été mesurés : (1) l'activité des perches (nombre d'allées et venues) ; (2) leur intrépidité (temps de latence avant d'aller dans un autre endroit), et (3) leur sociabilité (usage de l'espace par rapport aux autres). Or, contrairement aux humains, les perches sont nettement surexcitées par l'oxazépam. Elles deviennent beaucoup plus actives, très audacieuses, et complètement asociales. De plus elles se mettent à dévorer ce qu'elles trouvent, en l'occurrence du zooplancton qui disparaît rapidement. L'effet est évident avec les doses élevées mais il existe aussi avec les doses correspondant approximativement à celles trouvées dans la rivière. Quelles peuvent être les conséquences de ce changement de comportement chez les perches sauvages ? Leur audace les exposera-t-elle plus à des prédateurs comme les brochets par exemple ? Leur voracité risque-t-elle de faire disparaître le zooplancton et ainsi de favoriser la prolifération des algues ? Vont-elles, comme la perche du Nil (*Lates niloticus*) dans le lac Victoria en Afrique, se mettre à proliférer au détriment des autres poissons[2] ? Nous faudra-t-il nous nourrir uniquement de poissons d'élevage, eux-mêmes nourris de farines animales ? Pour ces écologiques inquiétudes, peut-être faudrait-il augmenter nos doses de tranquillisants... ◊

Perca fluviatilis – © Creative Commons

1. Sumpter JP, Jobling S. *Environ Toxicol Chem* 2013 ; 32 : 249-51.
2. Brodin T, *et al. Science* 2013 ; 329 : 814-5.

[1] C'est dans cette rivière que Carl von Linné (1707-1778), il y a près de trois siècles, expérimenta la production artificielle de perles avec des moules perlières d'eau douce.

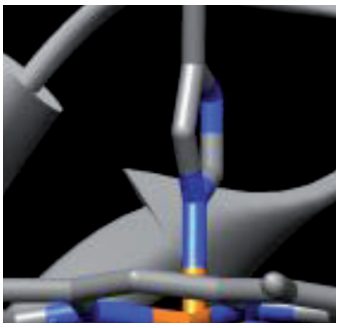
[2] Le film « le cauchemar de Darwin » a toutefois fortement exagéré les ravages de la perche du Nil.

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

Tout savoir sur le recyclage de l'hème

1. Rajagopal A, *et al. Nature* 2008 ; 453 : 1127-31.
2. White C, *et al. Cell Metabol* 2013 ; 17 : 261-70.

> **Nous fabriquons 360 billions (le billion** anglophone) de globules rouges (GR) par jour, et, chaque seconde, 5 millions de GR « âgés » sont éliminés par phagocytose dans les macrophages du système réticuloendothélial. Tout ceci a un coût, mais l'organisme est économe et recycle les composants du GR. Ce recyclage est la source principale des 25 mg de fer consommés quotidiennement pour la synthèse de l'hémoglobine, l'alimentation n'y contribuant que pour 1 à 2 %. L'hème est libéré de l'hémoglobine par catalyse dans les phagolysosomes des macrophages, puis dégradé dans le cytosol par l'hème oxygénase. Le fer libéré est soit stocké dans la ferritine, soit libéré de la cellule *via* la ferroportine (contrôlée par l'hepcidine, dont Sophie Vaulont nous raconte régulièrement les talents). Les maillons de cette chaîne de recyclage sont bien connus, sauf le transporteur qui véhicule l'hème du phagolysosome au cytosol. Une équipe américaine révèle dans *Cell Metabolism* qu'il s'agit de HRG-1 (*haem responsive gene*) [1]. Cette famille de transporteurs HRG avait été identifiée en 2008 chez *C. elegans*, un organisme auxotrophe, qui ne peut synthétiser l'hème et doit l'importer de l'extérieur [2]. L'expression de *hrg1* est très élevée dans les cellules intestinales du ver et modulée par la concentration en hème de son alimentation. Outre ce rôle de transporteur intestinal chez *C. elegans*, HRG1 intervient aussi dans l'hématopoïèse chez le poisson zèbre, puisque son absence entraîne une anémie sévère. L'orthologue humain *hHRG-1* avait été identifié par ces auteurs et localisé en 12q13, proche du gène *DMT1*, codant pour le principal transporteur de fer chez les mammifères. L'étude actuelle apporte des arguments fonctionnels : elle démontre que le processus d'érythophagocytose induit le recrutement de Hrg1 au niveau du phagolysosome du macrophage, et que l'expression de *HRG1* est modulée par la concentration d'hème (elle augmente dans des situations d'anémie hémolytique aiguë et chronique chez la souris). La suppression de *Hrg1* par ARN interférence induit une diminution des transcrits impliqués dans le recyclage du fer en aval, suggérant indirectement que HRG1 transporte le fer du phagolysosome dans le cytosol. Enfin, les auteurs tirent parti de l'étude d'un patient ayant une anémie microcytaire hypochrome réfractaire et hétérozygote composite pour une mutation du gène *TMPRSS6* (qui réprime l'hepcidine) et un variant (P36L) d'HRG1. Contrairement à HRG1, HRG1-P36L ne restaure pas un phénotype normal chez des mutants du métabolisme de l'hème (levure et poisson zèbre). De plus, dans un modèle cellulaire permettant d'analyser les variations d'une hémoprotéine-étiquette dans des conditions d'érythrophagocytose, HRG1-P36L se localise correctement au phagolysosome, mais n'est pas capable d'induire l'activité de la protéine étiquette. Il n'est pas exclu que certains polymorphismes de *HRG1* puissent expliquer certaines observations de surcharge en fer comme la sidérose de Bantou. ◊



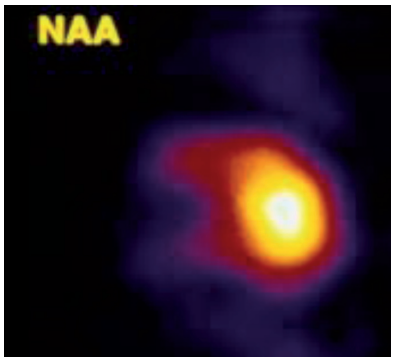
© Inserm- Jean-Christophe Lambry

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

Le mystère des métabolites non identifiés est-il levé ?

> **Associer les** connaissances systémiques génomiques et métabolomiques a permis de lier des variations génétiques à des différences de taux de production/accumulation de métabolites spécifiques dont la plupart demeurent « non identifiés ». Ces derniers ne peuvent toutefois pas être considérés formellement comme des marqueurs fonctionnels. Le chaînon manquant visant à prédire (et à vérifier) l'identité des métabolites non identifiés a été apporté par Krumsiek *et al.* [1]. Les auteurs sont partis du principe que, même s'ils n'étaient pas identifiés, les métabolites d'intérêt pouvaient être quantifiés de manière reproductible. Partant de ce fait, ils ont posé comme hypothèse que si un composé inconnu présentait une empreinte similaire à celle d'un locus génétique ou à celle d'un composé déjà répertorié, alors on pourrait déduire sa position dans un réseau métabolique. Ils ont donc combiné génétique d'association (relier des composés inconnus à des gènes fonctionnellement identifiés) et analyse graphique gaussienne (placer des métabolites inconnus dans un contexte biochimique identifié) pour annoter spécifiquement des voies métaboliques conduisant aux composés non identifiés. La validité de la démarche a été vérifiée dans des cas retenus comme référence : hypertension, détoxification, résistance à l'insuline. Cette méta-analyse pourrait être élargie à d'autres systèmes vivants et à d'autres situations physiologiques normales ou pathologiques et conduire à la découverte de nouvelles voies métaboliques. ◊

1. Krumsiek J, *et al. PLoS Genet* 2012 ; 8 : 10, e1003005.



© Inserm-Chantal Delon-Martin

Jacques Haiech
Raoul Ranjeva
UMR7200
Laboratoire d'innovations thérapeutiques
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr

Vieillissement cutané, « Mignonne, allons voir si la rose… »

> La peau vieillit. Amincissement du derme, ridules et rides, taches pigmentaires et télangiectasies. Selon les traités de dermatologie, ce processus débute vers 25 ans. Sans doute la peau ne vieillit-elle pas plus que les autres organes, mais ce revêtement du corps - et surtout du visage - est beaucoup plus apparent, et - contrairement au serpent, hélas ! -, l'être humain ne mue pas. C'est pourquoi cosmétiques, *peelings*, lasers, toxine botulinique et produits de comblement ont encore de beaux jours devant eux. Même s'il existe des facteurs externes qui aggravent le vieillissement cutané, celui-ci dépend d'abord de mécanismes intrinsèques : stress oxydatif, diminution des hormones, raréfaction du réseau vasculaire, raccourcissement des télomères. Mais le rôle de ces facteurs reste jusqu'à présent évasif. Récemment toutefois, une équipe ATIP-Avenir de Nice (homéostasie et tumorigenèse épidermique) vient d'obtenir des résultats plus précis. Elle a mis en évidence le rôle d'un transporteur d'acides aminés dans l'homéostasie cutanée : CD98hc (*heavy chain*) ou SLC3A2 *(solute carrier family 3 ; activator of dibasic and neutral amino acid transport)* [1]. Il module le signal intégrine essentiel au renouvellement de la peau. Dans un premier temps, les chercheurs ont défini les zones cutanées où il s'exprime : couche basale de l'épiderme, base des follicule pileux. Ils ont ensuite réalisé une invalidation sélective dans la peau du gène correspondant. Ils ont constaté qu'elle n'entraînait pas de troubles de l'adhésion cellulaire mais qu'en revanche, elle diminuait la prolifération et la migration des cellules, ralentissait les processus de cicatrisation et le fonctionnement des follicules pileux. CD98hc intervient dans une voie contrôlant l'homéostasie avec les intégrines (molécules d'adhésion mais aussi de signalisation), le facteur RhoGEF (guan*ine nucleotide exchange factor*), et LARG (*leukemia-associated* RhoGEF/RhoA). Dans l'épiderme déficient en CD98hc, il existe une diminution de l'activation de c-Src et une activation persistante de RhoA. Des études *in vitro* ont donné des résultats analogues. Or, chez la souris âgée, on observe aussi une diminution de la prolifération des cellules, un ralentissement de la cicatrisation en même temps qu'un abaissement de l'expression de CD98hc. Si l'expression de ce transporteur diminue progressivement avec l'âge chez la souris, il serait intéressant de vérifier qu'il en est de même chez l'homme. Pourquoi cette diminution survient-elle avec l'âge ? Nouvelle question… et nouveaux espoirs pour une thérapie moléculaire anti-âge. ◊

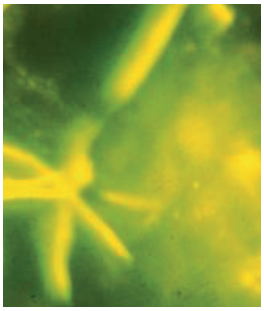
© S. Gilgenkrantz

1. Boulter E, *et al. J Exp Med* 2013 ; 210 : 173-90.

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

Facebook stimule la synthèse de myéline

> En écho à la *Chronique génomique* de Bertrand Jordan sur « Épigénétique et résilience » [1], cette brève résume les données de deux articles récents décrivant l'influence des relations sociales sur la myélinisation axonale dans le cortex préfrontal des rongeurs. Cette région intervient dans la planification et la coordination des comportements complexes et des émotions. En 2011, une équipe de *Harvard medical school* (Boston, États-Unis) avait montré des altérations irréversibles de la maturation des oligodendrocytes et de la myélinisation chez des souriceaux vivant en isolement total (une souris par cage) dès le sevrage (jour 21) et pendant quatre semaines [2]. Les auteurs définissaient une période développementale critique (J21 à J35) pendant laquelle la maturation des oligodendrocytes (et donc l'efficacité du processus de myélinisation, maximum dans des oligodendrocytes matures) dans le cortex préfrontal est dépendante de stimulus de l'environnement, relayés par la voie de signalisation neuroréguline-erbB3. L'absence de ces stimulus (isolement) explique les défauts cognitifs chez les animaux adultes. Dans la seconde étude [3], une autre équipe américaine explore le retentissement de l'isolement social, mais chez des souris adultes. Elle constate également, après 8 semaines sans contact social, une diminution significative de l'épaisseur de la gaine de myéline entourant les axones, exclusivement dans le cortex préfrontal, alors que le nombre d'oligodendrocytes est normal et qu'il n'y a aucune autre anomalie de structure des axones ou des nœuds. Les transcrits caractéristiques de la myéline, dont *mbp* (*myelin basic protein*) et *mobp* (*myelin-associated oligodendrocytic basic protein*), mais aussi les protéines correspondantes, sont significativement réduits. La structure de la chromatine des noyaux de ces oligodendrocytes est typique de cellules immatures, peu compactée (57 % d'hétérochromatine versus 67 % dans les noyaux des oligodendrocytes de souris vivant en groupe), et avec une prédominance de marques activatrices (acétylation) sur les marques répressives (méthylation). Les transcrits codant les enzymes contrôlant ces marques sont modifiés de façon appropriée. Ces modifications de la structure chromatinienne sont détectables précocement, dès 2 semaines d'isolement chez la souris adulte. Contrairement à la situation précédente [2], toutes les altérations constatées, transcriptionnelles et épigénétiques, étaient réversibles avec le retour à une vie en groupe. Cette réversibilité suggère une certaine « plasticité » du processus de myélinisation dans le cortex préfrontal, y compris chez l'adulte : reste à comprendre comment les stimulations neuronales dans cette région induisent un remodelage de la chromatine dans les oligodendrocytes stimulant leur différenciation, et comment le degré de myélinisation influence en aval les fonctions cognitives. ◊

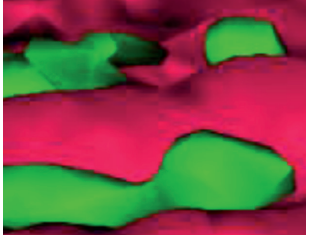


© Inserm- Catherine Lubetzki

1. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 325-8.
2. Makinodan M, *et al. Science* 2012 ; 337 : 1357-60.
3. Liu J, *et al. Nat Neurosci* 2013 ; 15 : 1621-4.

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

Une protéine verte devient rouge vif en prenant de l'âge



© Inserm-Frédéric Joubert

> Le fonctionnement de la cellule dépend fondamen-talement de l'organisation spatiotemporelle du protéome. Le dysfonctionnement des processus de dégradation ou d'adressage des protéines entraîne, en effet, de graves maladies (cancers, maladies neurodégénératives, etc.). Pouvoir analyser la dynamique protéique, de manière non destructrice, jusqu'au niveau cellulaire devrait pouvoir permettre de développer des stratégies de thérapie ciblée. Une étape décisive a été franchie dernièrement [1] grâce à l'utilisation de protéines fluorescentes comme chronomètre. Le principe repose sur l'utilisation en tandem de deux protéines fluorescentes différant par leur temps de maturation et leur spectre d'émission, fusionnées avec la protéine d'intérêt. Le choix a porté sur la protéine rouge fluorescente (cerise ou *cherry*), dont le temps de demi-vie de maturation est de 40 min, en tandem avec un variant de la protéine verte fluorescente, dont la maturation est rapide, quelques minutes. Une population de protéines étiquetées avec cette construction émettra une fluorescence uniquement verte juste après sa synthèse, puis émettra progressivement une fluorescence rouge de telle sorte que le rapport F_r/F_v que nous désignerons par $\mathcal{F}$ par souci de simplification devient une mesure de l'âge de la population de(s) protéine(s) d'intérêt. La validité de l'approche a été vérifiée tout d'abord dans une situation connue : ainsi, chez la levure, on sait que durant la mitose, le centre organisateur des microtubules est dupliqué de telle manière que la protéine « âgée » est transmise à la cellule fille tandis que celle qui est néosynthétisée demeure dans la cellule mère. Effectivement, $\mathcal{F}$, plus élevé chez la cellule fille que chez la cellule parentale décroît progressivement en fonction de la progression du cycle cellulaire, donc de l'âge des protagonistes. La base du raisonnement était donc affermie et la répartition de protéines marqueurs en fonction du cycle cellulaire établie. À l'aide de différentes constructions qui permettent de moduler la stabilité d'une protéine d'intérêt, les auteurs montrent que dans l'état d'équilibre, $\mathcal{F}$ décroît en fonction de la vitesse de dégradation des deux protéines fluorescentes indépendamment de la vitesse de production des protéines. Il devient donc possible de déduire la cinétique de dégradation par une simple mesure de $\mathcal{F}$ en cytométrie de flux. La construction proposée permettrait de mesurer des temps de demi-vie compris entre 10 min et 8 h, durée suffisante pour étudier de manière systématique les protéines de levure. La technique a, enfin, été mise en œuvre pour rechercher par criblage à haut débit de potentiels régulateurs de la vitesse de renouvellement des protéines. La méthodologie mise en œuvre par les auteurs marque un progrès considérable dans la protéomique cellulaire. ◊

1. Kmelinskii A, *et al. Nat Biotechnol* 2012 ; 30 : 708-16.

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech
UMR7200
Laboratoire d'innovations thérapeutiques
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr

Les amours des nudibranches

1. Sekizawa A, *et al. Biol Letters* 2013 ; 9 : 2012-150.
2. Muller *JA. Evolution* 2007 ; 61 : 1301-15.
3. Roca R, Seibel BA. *ICES J Mar Sci* 2010 ; 67 : 1494-500.

> Au cours du printemps, pendant plusieurs années, les chercheurs de la station de Sesoko, près d'Okinawa au Japon, ont fait de la plongée sous-marine dans les récifs de corail des alentours pour recueillir des *Chromodoris reticulata*. Ces ravissantes limaces de mer peuvent atteindre 8 cm ; elles ont une robe blanche réticulée de rouge, leurs rhinophores ont une extrémité brune et - détail qui ne manque pas d'intérêt - elles sont hermaphrodites. Mais contrairement aux escargots, hermaphrodites protérandriques, elles ont l'avantage d'être des hermaphrodites simultanées : au cours de la copulation, chaque partenaire agit à la fois en mâle et en femelle. Pour pouvoir étudier leurs pratiques sexuelles plus à loisir, les chercheurs de Sekoso et d'Osaka les ont conservées en élevage. Puis ils ont organisé des rencontres dans des bassins expérimentaux où ont été mis en présence deux partenaires n'ayant pas copulé depuis au moins 24 heures. Les biologistes japonais ont pu ainsi assister à l'accouplement réciproque de 31 couples. Ils viennent de publier leurs résultats [1]. La copulation se déroule toujours de la façon suivante : les deux partenaires s'approchent, mettent en contact leur côté droit où se trouve leur orifice génital ; puis, ils projettent chacun leur appareil copulateur dans le vagin de l'autre ; au bout d'une dizaine de secondes, ils repoussent le partenaire avec leur pièce buccale et se séparent, leur pénis étant allongé et étiré ; l'un des deux retire alors son pénis du vagin de son partenaire et l'autre fait de même peu après. L'ensemble dure en tout entre 5 et 9 minutes. On pourrait croire l'histoire terminée... Mais non ! Car il existe un rituel postcoïtal au cours duquel chaque partenaire autotomise son appendice copulateur. Recueilli au fond du bassin et examiné, on s'aperçoit qu'il était muni de spicules disposés comme des hameçons. Ces crochets ont-ils été utilisés afin d'éliminer tout allosperme résiduel, comme le font les Anisoptères - ou libellules ? [2]. Mais celles-ci peuvent commander les mouvements de leur organe copulateur, alors que celui des mollusques est dépourvu de muscle. Donc rien n'est moins sûr. Rares sont les animaux qui s'amputent ainsi de leur pénis, mis à part certaines araignées, comme *Nephilengys malabarensis* qui se sépare de son pédipalpe pour éviter de se faire dévorer par la femelle, ou encore un petit poulpe, *Argonauta nouryi*, qui abandonne aussi son long bras copulateur (hectocotylus) dans l'abdomen de sa volumineuse femelle[1]. Pour notre nudibranche, pas de quoi en faire un drame car rien n'est perdu : 24 heures après ce coït, il pourra extruder un nouveau pénis tout neuf en déroulant la zone spiralée qui était encore immature. Donc rien à voir avec le fameux film de Nagisa Oshima « l'Empire des sens », et le fait divers qui l'avait inspiré... sauf que tout cela se passe dans l'Empire du Soleil Levant... ◊

Chromodoris reticulata
© Creative Commons

[1] Longtemps, on a cru qu'il s'agissait de parasites.

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

Mutation des vecteurs du paludisme et résistance aux pyréthroïdes

> Le paludisme, endémique dans presque toute l'Afrique, y est responsable chaque année de plus d'un million de morts, majoritairement de jeunes enfants. Les possibilités thérapeutiques ou vaccinales sont insuffisantes, conduisant à une stratégie alternative : l'attaque du moustique vecteur, l'anophèle, soit par l'emploi de moustiquaires imprégnées d'insecticide, soit par pulvérisation de pyréthroïdes dans les maisons. Malheureusement, dans le sud de l'Afrique, une résistance a été décrite dès 2000 au Natal [1] pour le vecteur habituel de cette zone, l'*Anopheles funestus,* et semble se propager rapidement vers le Mozambique et le Malawi [2]. Des travaux ont été entrepris pour comprendre la base moléculaire de cette résistance. L'équipe de la *Liverpool School of Tropical Medicine* a identifié des locus de caractère quantitatif (QTL), et la présence de gènes *P450* dupliqués, associés à la résistance aux pyréthroïdes [3, 4]. Dans un QTL *rp1* sur le chromosome 2R, les gènes *P450*, *CYP6P9a* et *CYP6P9b,* sont fortement surexprimés. L'expression transgénique de chacun des deux gènes chez *Drosophila melanogaster* a montré qu'ils conféraient une résistance aux pyréthroïdes de types I (comme la perméthrine) et II (comme la deltaméthrine). De fait, l'expression dans *Escherichia coli* de *CYP6P9a* permet à la bactérie de métaboliser les deux types de pyréthroïdes.

© Institut Pasteur

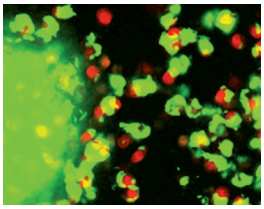
La surexpression ne semble pas due à un mécanisme d'amplification, tel que cela est décrit chez *Aedes aegypti* dans la transmission de la dengue [5]. Le phénotype de résistance serait associé à des substitutions d'acides aminés, F63L et Q66K pour *CYP6P9a,* et VI03I et S384N pour *CYP6P9b.* Ce type de mécanisme a déjà été décrit comme modifiant le métabolisme chez un insecte, *Depressaria pastinacella* ; il est aussi mis en cause en pharmacogénétique où certains allèles modifient la cinétique du métabolisme des drogues [6]. ◊

1. Hargreaves K, *et al. Med Vet Entomol* 2000 ; 14 : 181-9.
2. Cuamba N, *et al. PLoS One* 2010 ; 5 : e11010.
3. Wondji CS, *et al. Genome Res* 2009 ; 19 : 452-9.
4. Riveron JM, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 252-7.
5. Bariami V, *et al. PLoS Negl Trop Dis* 2012 ; 6 : e1692.
6. Ingelman-Sundberg M, *et al. Pharmacol Ther* 2007 ; 116 : 496-526.

Dominique Labie
Inserm U567-CNRS UMR 8104
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

Et si une fonction du BCG était la reprogrammation d'une mémoire de l'immunité innée

> On conçoit souvent l'immunité innée, par opposition à l'immu-nité adaptative, comme statique et immédiate. Cette notion est battue en brèche par des observations, faites sur des végétaux et des invertébrés, d'une protection immunitaire de type « innée » secondaire à une exposition préalable à des composants microbiens. Le terme de *trained immunity* avait été proposé par une équipe de Nimègue [1]. La même équipe décrit un effet analogue dû à l'action du BCG chez l'homme [2]. Le BCG, vaccin antituberculeux utilisant une forme atténuée de la tuberculose bovine, est mondialement l'un des vaccins les plus employés, même si son efficacité est limitée. Des séries comparatives avaient constaté au Brésil une diminution des infections chez des enfants de moins d'un an vaccinés par le BCG [3]. Des résultats comparables ont été observés en Guinée-Bissau chez des enfants de poids inférieur à 1,5 kg à la naissance [4]. Observant chez la souris vaccinée que les macrophages libéraient plus de radicaux oxygène, les auteurs ont exploré les mécanismes d'immunité innée chez des volontaires. Deux semaines après vaccination, il y a production d'interféron-γ (IFN-γ), mais aussi de cytokines pro-inflammatoires TNF-α et IL-1β, signant un changement fonctionnel des cellules mononucléées circulantes. Une triméthylation accrue de l'histone H3K4 montre l'implication d'un mécanisme épigénétique [5]. Sur des souris immunodéficientes SCID, on constate que le processus de protection est indépendant des cellules T et B, et qu'il est efficace contre une surinfection bactérienne. Le BCG induit de fait une reprogrammation des phagocytes mononucléés de l'immunité innée. Quelles sont les voies de signalisation de ces effets ? Les auteurs ont éliminé un rôle des TLR2 ou 4 (*Toll-like receptor*) et mettent en évidence celui de NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain*) dont le déficit abolit l'effet du BCG [6]. Ils concluent à une modification épigénétique induite par NOD2 de la méthylation des histones (H3K4me3), et insistent sur l'intérêt de distinguer l'immunité adaptative médiée par les cellules B et T de celle des cellules immunitaires innées reprogrammées. Cette dernière, plus précoce, a l'avantage de protéger contre des surinfections dans la période néonatale. Ces observations, même si elles sont faites en pays à faible niveau d'accès aux soins, devraient nous conduire à envisager de réintroduire le BCG dans les pays industrialisés comme protection non plus contre la tuberculose, mais contre les infections précoces. ◊


© Inserm - Priscille Brodin

1. Netea MG, *et al. Cell Host Microbe* 2011 ; 19 : 355-61.
2. Kleinnijenhuis J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 17537-42.
3. Niobey FM, *et al. Rev Saude Publica* 1992 ; 26 : 229-38.
4. Biering-Sørensen S, *et al. Pediatr Infect Dis* 2012 ; 31 : 306-8.
5. Wen H, *et al. Blood* 2008 ; 11 : 1797-804.
6. Brooks MN, *et al. Cell Microbiol* 2011 ; 13 : 402-18.

Dominique Labie
Inserm U567-CNRS UMR 8104
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr