



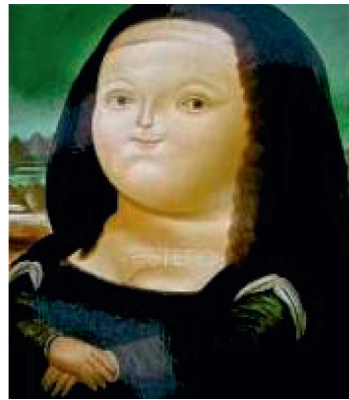
SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|--|
| <p>703 • Diabète de type 2 et cancer</p> <p>704 • Le génome d'Emiliana</p> <p>704 • La Terre, du village mondial aux citadelles de la recherche</p> <p>705 • Les mathématiques au bénéfice du patient</p> | <p>705 • Du goût chez la mouche du vinaigre</p> <p>706 • Neurones-glies : 1-1</p> <p>706 • Xist inactive aussi le chromosome 21</p> <p>707 • Le métabolisme intestinal au secours du diabète</p> <p>708 • Une pilule de reprogrammation</p> |
|---|--|

> Pendant la mitose, des remaniements de

larges régions chromosomiques peuvent survenir de façon clonale et créer dans certains tissus des mosaïques chromosomiques. Elles peuvent conduire à des aneuploïdies, des monosomies ou des trisomies partielles. Ces accidents surviennent plus fréquemment chez les sujets âgés. Ce phénomène est connu depuis longtemps, mais il est devenu de plus en plus précis grâce aux études faites sur l'ADN du génome entier, et portant sur d'importantes cohortes d'individus. Trois études récentes ont montré l'importance de ce phénomène [1-3]. La fréquence chez les sujets de plus de 70 ans est de 2 % environ alors qu'elle est inférieure à 0,5 % chez les sujets de moins de 50 ans. De plus, les personnes porteuses de ces mosaïques clonales de grands segments chromosomiques (CME) ont un risque plus élevé d'avoir des cancers hématologiques ainsi que des tumeurs solides (rénales ou pulmonaires en particulier). Puisque le diabète de type 2 (DT2), dont la fréquence ne cesse d'augmenter, pose un véritable problème de santé publique en raison des complications vasculaires ou neurologiques qu'il entraîne, une vaste étude sur les CME dans les DT2 a été entreprise par une équipe franco-britannique-qatari, dirigée par Philippe Froguel. Les résultats viennent d'être publiés récemment dans *Nature Genetics* [4]. Cette recherche était d'autant plus justifiée qu'on a suspecté le DT2 d'être responsable d'un vieillissement accéléré. Elle a porté sur 7 437 sujets non apparentés, 2 208 atteints de DT2 et 5 229 témoins. La recherche des CME s'est faite sur l'ADN des cellules du sang circulant, à l'aide de puces Illumina, et s'est accompagnée d'une estimation du pourcentage des cellules anormales. La fréquence des porteurs de CME est quatre fois plus élevée chez les patients présentant un DT2 que chez les témoins. Les chromosomes les plus fréquemment concernés sont les chromosomes 9 (bras court), 12 (dans son ensemble), et 20 (partie proximale du bras long). Il est à noter que, parmi

Diabète de type 2 et cancer



La Joconde par Botero (© Creative Commons)

le groupe des DT2 étudié, les sujets porteurs de CME avaient des complications macro et microvasculaires

beaucoup plus fréquentes et sévères que les sujets DT2 indemnes de CME. Ce lien entre atteintes vasculaires et CME est beaucoup plus probant que le rôle de l'hyperglycémie qui paraît négligeable. Aucun facteur génétique n'a été trouvé dans l'étude d'une grande famille française sur six générations : aucune transmission n'existe dans la descendance et les CME semblent être des accidents purement somatiques. Une fois apparues, ces anomalies acquises sont-elles stables dans la durée ? Six sujets ont été réétudiés six ans plus tard, et le même mosaïcisme clonal a été retrouvé avec une fréquence augmentée. Une étude précédente [1] avec un

suivi sur quinze ans de sujets âgés avait déjà montré cette augmentation progressive des cellules anormales jusqu'au grand âge, où survient une diminution. Quant à l'IMC (indice de masse corporelle) élevé, il n'intervient pas dans la survenue des CME. Il est possible que la plus forte prédisposition aux cancers des sujets atteints de DT2 soit en relation avec certaines des anomalies présentes dans les CME. Il faudrait donc rechercher ces dernières dans les cancers apparus ultérieurement. Une telle étude pourra avoir des implications cliniques, pour détecter les états précancéreux chez les diabétiques, avec un suivi des recherches de CME dans le sang des malades atteints de DT2 souffrant de complications vasculaires précoces et sévères. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

1. Forsberg LA, et al. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 217-28.
2. Jacobs KB, et al. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 651-8.
3. Laurie CC, et al. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 642-50.
4. Bonnefond A, et al. *Nat Genet* 2013 ; doi : 10.1038/ng.2700

Le génome d'Emiliana

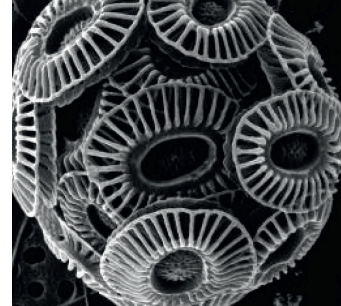
cellulaires constituant le nanoplancton, présentes dans les mers depuis plus de 200 millions d'années - *Emiliana huxleyi* est une des plus abondantes et des mieux étudiées. Elle doit son nom à Thomas Huxley, l'ami de Darwin, et son prénom, si l'on peut dire, à Cesare Emiliani, né une centaine d'années plus tard. *Emiliana huxleyi* participe à la photosynthèse océanique et donc à la production de l'oxygène de la Terre. Elle joue aussi un rôle important dans le cycle du carbone et possède un élégant squelette : la coccosphère, composée d'éléments arrondis, les coccolithes. Quand ces algues unicellulaires se multiplient dans l'océan, celui-ci devient laiteux et quand elles meurent, les microsquelettes calcaires sédimentent en boues crayeuses. Bien qu'en 2005, des chercheurs de *College Park (Maryland University, MD, États-Unis)* aient décrypté le génome mitochondrial de ce protiste appartenant à la lignée des haptophytes 2/1 [1], son génome nucléaire était inconnu : jusqu'à présent aucun génome d'haptophyte¹ n'avait été séquencé. Un consortium international (comprenant des équipes françaises de l'INRA, du CNRS, de l'UPMC, de l'ENS et de l'Inserm) vient de publier dans *Nature* la séquence du génome d'*Emiliana huxleyi* et de l'analyser [2]. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé 13 souches de cette espèce (certaines venant de la collection de la station biologique de

> Parmi les milliers d'espèces de coccolithophoridés - ces algues uni-

1. Sanchez MV, et al. *DNA Res* 2005 ; 12 : 151-6.
2. Read BA, et al. *Nature* 2013 Jun 12. doi : 10.1038/nature12221.

Roscoff qui contient plus de 500 souches *Emiliana*). Le séquençage a été réalisé au *Department of Energy du Joint Genome Institute (États-Unis)*. Le génome d'*Emiliana huxleyi* est vingt fois plus petit que le génome humain (141Mb)

mais il contient pourtant 1/3 de gènes en plus, dont un grand nombre est totalement inconnu dans les bases de données actuelles. Fait étonnant, les 13 souches n'ont en commun qu'environ 75 % de leurs gènes et 25 % des gènes ne sont présents que dans certaines souches. Une telle proportion de gènes spécifiques de souches est assez surprenante pour un organisme eucaryote sexué et atteste une grande capacité d'adaptation. Ce type de génome « permutable » dans un « pan-génome » est caractéristique des bactéries et des archées. Nul doute que l'analyse des gènes inconnus apportera de nouvelles données importantes en génétique moléculaire. Et pendant ce temps, la goélette Tara, partie en mai de Lorient, fait le tour de l'arctique pour étudier *in situ* le phytoplancton. ♦



© Creative Commons

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simimone.gilgenkrantz@gmail.com

¹ Les haptophytes sont des protistes possédant un appendice filiforme appelé haptoneème.

> Au moment où l'on discute de la généralisation de la langue anglaise dans

l'enseignement supérieur paraît un commentaire dont le titre est « le quatrième âge de la recherche » [1]. Tomberions-nous dans la période de fin de vie de l'activité scientifique ou sommes-nous en train d'illustrer l'adage « traduire, c'est trahir » ? En fait, il s'agit de l'organisation du travail du chercheur qui, menée d'abord de manière individuelle, est devenue institutionnelle puis nationale pour entrer dans une quatrième phase pilotée par des collaborations internationales entre des centres d'excellence. Adams a analysé la provenance des articles stockés dans la base « web of science » entre 1981 et 2012 sur la base des adresses des auteurs. La métrique retenue est le rapport entre le nombre de publications d'un pays sans contribution extérieure et le nombre total de publications de ce même pays (pour simplifier on appellera R ce rapport). Depuis 1981, la production totale augmente de manière exponentielle alors

1. Adams J. *Nature* 2013 ; 497 : 357-9.

que R diminue significativement pour les « vieux pays avancés » (pour être inférieur à 0,5 pour le Royaume-Uni et surtout la Suisse. Les collaborations internationales augmentent le taux de citations d'un article et impliquent majoritairement des projets bilatéraux, malgré la prégnance des programmes européens. Les programmes d'échanges qui favorisent le retour (mobilité/stabilisation) sont très bien exploités par des États comme les Pays-Bas et moins par les États-Unis (peut-être traditionnellement attractifs pour les talents externes).



La Terre, du village mondial aux citadelles de la recherche

De manière remarquable, les partenariats s'établissent « naturellement » entre les institutions les plus prestigieuses, très actives en la matière tout en étant attractives. La dérive observée est celle de la création de superstructures associant les grandes institutions transnationales et, corrélativement, l'apparition de « déserts scientifiques » au sein de chaque pays. Toute politique publique et nationale d'augmentation des crédits de recherche est captée par ces réseaux internationaux et ne participe pas à réduire la fracture scientifique entre les grandes institutions et le tissu des petits laboratoires nationaux qui constituent le terreau où se forment les générations d'étudiants. *Big* n'est pas forcément *beautiful*, la devise serait plutôt « élites de tous les pays, restons entre nous » ; drôle de quatrième âge, décidément. ♦

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech

École supérieure de biotechnologie de Strasbourg
Illkirch, France
jacques.haiech@unistra.fr
ranjeval@free.fr



Les mathématiques au bénéfice du patient

giques variées (molécules chimiques, anticorps, siARN pour n'en citer que trop peu) est de plus en plus précise mais génère un grand nombre de données. Cette quantité d'informations produites, phénomène de *Big Data* récemment évoqué par Alain Viari dans un éditorial de *m/s* [1] nécessite des approches nouvelles pour identifier des solutions thérapeutiques adaptées à des populations définies et en suivre l'efficacité [2]. C'est dans ce contexte que des stratégies mathématiques peuvent apporter des contributions innovantes. Sur la base d'un travail montrant que l'identification mathématique de certains éléments d'un réseau complexe, tel que le métabolisme d'une cellule, permet d'en contrôler l'activité [3], Liu et al. [4] proposent une approche graphique exploitant l'interdépendance dynamique des composants d'un système complexe pour identifier les capteurs, *sensors*, nécessaires et suffisants pour observer l'évolution d'un réseau. Un tel travail laisse imaginer que la découverte de médicaments nouveaux peut être grandement facilitée par les mathématiques. Si la méthode proposée ne nécessite pas de connaître toutes les caractéristiques cinétiques du système étudié, elle requiert des informations précises sur la topologie du diagramme d'inférences, autrement dit la liste des réactions possibles. D'un point de vue biologique et médical, ce besoin est satisfait par des approches

$$\sum_{k=1}^n k^2 = \frac{n(n+1)(2n+1)}{6}$$

> **La drosophile adulte est dotée de multiples organes de gustation, répartis sur la surface du corps de l'insecte :** le proboscis (équivalent de la langue des mammifères), les pattes, et la bordure extérieure des ailes, sans oublier que les femelles ont aussi des sensilles gustatives sur l'ovipositeur [1]. L'appareil gustatif du proboscis comporte deux parties : - le labellum pourvu de sensilles permettant aux drosophiles de goûter la nourriture avant de l'ingérer ; - les sensilles gustatives internes, situées dans la cavité buccale avec trois organes sensoriels : l'organe sensoriel labral, et les organes sensoriels cibariaux, ventraux et dorsaux [2]. Il existe trois types de sensilles : courtes ou S, longues ou L et intermédiaires ou I, qui possèdent des neurones exprimant différents récepteurs gustatifs (GR pour *gustatory receptor*). Des études physiologiques ont montré que les sensilles S et L contiennent des neurones (GRN) sensibles au sucre, à l'eau, ainsi que des GRN pour les concentrations salines. Pour ces dernières, on trouve des sensilles pour les faibles et les fortes concentrations salines. De plus en 2011, une étude

1. Ghysen A, Dambly-Chaudière C. *Med Sci (Paris)* 1995 ; 11 : 178-88.
2. Fougère AS, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e268993.
3. Weiss LA, et al. *Neuron* 2011 ; 69 : 258-72.
4. Zhang YV, et al. *Science* 2013 ; 340 : 1334-8.
5. Benton R, et al. *Cell* 2009 ; 136 : 149-62.

étatsunienne montrait que *Drosophila melanogaster* était dotée de quatre catégories de neurones fonctionnels pour l'amer et que le degré de complexité des récepteurs dépassait largement sa simple reconnaissance [3]. Tout semblait donc avoir été dit sur l'appareil gustatif de la drosophile. Pourtant un groupe de chercheurs de l'Institut de recherche en neurosciences de Santa Barbara (CA, États-Unis) vient de montrer que le contrôle de la concentration en sel chez *Drosophila*

génomiques et protéomiques de plus en plus accessibles, et dont les résultats sont répertoriés dans des bases de données toujours plus fournies [5]. Une recherche mathématique fondamentale conduisant à la mise au point de méthodes algébriques et graphiques, telles que celles qui sont décrites dans ces articles, offre un socle de principes fondamentaux pour l'analyse de données produites en biologie et médecine et contribue à améliorer la compréhension des pathologies et la découverte de médicaments nouveaux. Déjà aujourd'hui, l'intégration de méthodologies mathématiques, incluant la science des réseaux, la logique formelle ou les analyses différentielles, permet d'accélérer par les processus de découverte des médicaments [2, 6] et, à terme, de bénéficier au patient. ♦

Antoine Brill

IRIS

53, rue Carnot

92150 Suresnes, France

antoinette.brill@fr.netgrs.com

melanogaster était encore plus complexe [4]. Il a mis en évidence le

Du goût chez la mouche du vinaigre

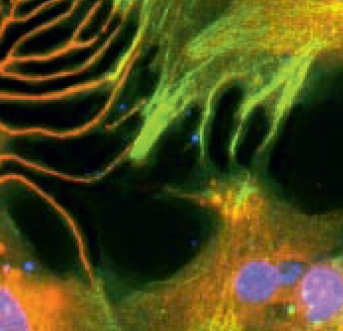
rôle d'un membre d'une famille de récepteurs nouvellement découverte et apparentée de façon éloignée aux récepteurs ionotropes du glutamate des mammifères (iGluRs) [5]. Il s'agit de *Ir76b*. Son invalidation entraîne une suppression de l'attraction aux faibles concentrations en sel. En revanche, il ne joue pas sur les fortes concentrations. L'expression de *Ir76b* dans les GRN diffère de celle de *Gr66a* ou de *Gr5a*. Dans le ganglion sous-œsophagien où se projettent les axones, les reconstructions tridimensionnelles des projections des GRN montrent des images distinctes pour *Ir76b*. Les auteurs considèrent que ce récepteur fonctionne comme un canal Na⁺, différent des canaux épithélio-ENaC des mammifères certes, mais qui laisse supposer que ce type de détection du sel est plus répandu qu'on ne le pensait dans les espèces animales. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com





© Inserm - Lionel Simonneau

Neurones-glies : 1-1

> Certains chiffres ont (erronément) la vie dure.

Ainsi en va-t-il du nombre de neurones dans le cerveau humain (quelques 100 milliards) ou du rapport glies/neurones 10/1. Lors du dernier congrès de l'*Euroglia* à Berlin, Suzana Herculano-Houzel a remis les pendules à l'heure [1-3]. Son questionnement scientifique peut paraître très éloigné d'une utilité sociétale quelconque (dégager des règles concernant l'évolution de la taille du cerveau et du nombre de cellules dans la lignée des mammifères), mais il en va de ce cadre quantitatif comme des travaux basiques structuraux (histologiques ou neuroanatomiques) : ils sont une pierre angulaire de l'interprétation des recherches neuroscientifiques. Le *take home message* principal concerne le rapport glies/neurones du cerveau humain, plus proche de 1/1 que de 10/1. Un vieux mythe s'est effondré. Le corollaire intéressant d'un point de vue évolutif est que le rapport glies/neurones semble être une fonction linéaire de la densité neuronale (en nombre de neurones par gramme) : plus cette densité augmente, plus le rapport diminue. Dans le même ordre d'idées, le nombre

1. Fonseca-Azevedo K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 18571-6.
2. Herculano-Houzel S. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 (suppl 1) : 10661-8.
3. Ventura-Antunes L, et al. *Front Neuroanat* 2013 ; 7 : 3.
4. Rigo JM. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 486

de cellules gliales (plutôt non neuronales) augmente de façon linéaire avec la masse totale. Ces résultats sont indépendants de la structure cérébrale étudiée, et même de l'espèce de mammifère étudiée. Le modèle est en tout cas validé pour l'humain, dans la mesure où le comptage cellulaire semi-automatisé après dissociation est corrélé à une analyse microscopique plus classique. Une dernière constante évolutive, commune à toutes les structures cérébrales au-delà des espèces, est la corrélation positive entre le métabolisme du glucose et le nombre absolu de neurones par cerveau : en d'autres termes, on peut se permettre beaucoup de neurones si on a un métabolisme cérébral élevé (ou l'inverse...). En conclusion (temporaire) : nous n'avons finalement pas plus de glies que de neurones, mais c'est peut-être la qualité plus que le nombre qui fait la différence [4]. ♦

Jean-Michel Rigo

Biomed Research Institute

Hasselt University

Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be

Xist inactive aussi le chromosome 21

> Une équipe américaine vient de

démontrer dans un article fascinant paru dans *Nature* [1] qu'il est possible d'éteindre un des trois chromosomes 21 dans des

cellules issues de patients trisomiques. Les auteurs ont « copié » la nature : en effet, l'inactivation d'un des deux chromosomes X dans les cellules femelles - processus crucial pour assurer une compensation génique entre cellules mâles et femelles - est un exemple physiologique de chromosome réduit au silence. Or le gène clé de cette inactivation est *Xist*, qui code pour un ARN non codant qui recouvre le chromosome X à partir duquel il est transcrit et éteint la transcription des gènes de l'X [2]. Les auteurs de l'article de *Nature* ont donc fait l'hypothèse que *XIST* pourrait peut-être éteindre un autre chromosome que le X, en induisant des mécanismes épigénétiques classiques et partagés. Les auteurs ont donc inséré - via une technique de recombinaison homologue utilisant la nucléase à doigts de zinc - le gène *XIST* (16 kb) dans un des chromosomes 21 - ciblant l'intron du locus *DYRK1 A* (voie impliquée dans le contrôle de la neurogenèse et de la plasticité neuronale) - dans des cellules iPS (*induced pluripotent stem cells*) dérivées de fibroblastes d'un patient trisomique mâle. Ce transgène était inductible (doxycycline), et l'induction de l'expression de *XIST* a eu pour conséquence phénotypique la formation d'un équivalent de « corpuscule condensé de Barr », structure caractéristique que prend un chromosome inactivé en bordure du noyau. Autre argument reflétant l'inactivation d'un chromosome 21 : l'absence de détection des ARN de plusieurs gènes (10 étudiés, dont *DYRK1A*, *APP*, *ITSN1*, *USP25*) distribués sur l'ensemble du chromosome 21, et ce dans 100 % des cellules ayant un transcrit *XIST* détectable. Une analyse très approfondie du transcriptome des cellules a prouvé qu'il

1. Jiang J, et al. *Nature* 2013 Jul 17. doi: 10.1038/nature12394.
2. Agui S, Heard E. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 584-5.

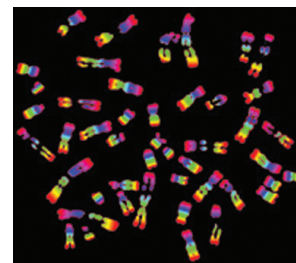
était comparable au transcriptome de cellules disomiques (ayant 2 chromosomes 21). Autre stigmate d'inactivation, l'hyperméthylation des promoteurs des gènes sur le chromosome 21 « éteint », et spécifiquement ces promoteurs. Fonctionnellement, la réduction du dosage génique lié à la trisomie par l'induction de *XIST* corrige le défaut de prolifération cellulaire et la cinétique de différenciation des iPS en rosettes neurales, caractéristiques des cellules trisomiques. Deux autres points sont intéressants : (1) cette inactivation se pérennise de façon autonome à long terme, et (2) elle semble applicable à des cellules trisomiques femelles,

car la séquence de *XIST* utilisée est dépourvue du « compteur » de chromosomes [2]. Cette magnifique étude n'a aucune application thérapeutique directe chez les patients trisomiques, mais elle va permettre de décrypter les gènes et voies de signalisation intracellulaires impliqués dans les conséquences délétères de la trisomie 21 (environ 200 gènes sont en cause), curieusement encore très mal connus. On peut ensuite espérer trouver des composés susceptibles de modifier ces anomalies et donc d'améliorer la symptomatologie. Au delà, cette même stratégie peut probablement être appliquée à d'autres trisomies, 13 ou 18 par exemple. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr





Le métabolisme intestinal au secours du diabète

© Inserm - Rafael Orio

► Parmi les techniques dites de chirurgie bariatrique, option thérapeutique très efficace à la fois sur l'obésité et sur le diabète (DT2) qui lui est associé, la dérivation gastrique (anse de Roux-en-Y, ou RYGB) consiste à créer une petite poche d'environ 30 cc dans la partie supérieure de l'estomac raccordée par une petite ouverture à un segment du jéjunum, *bypassant* ainsi l'estomac et le duodénum et entraînant à la fois une restriction et une malabsorption. Mais, curieusement, l'amélioration de l'homéostasie glucidique est très rapide et précède toute perte de poids significative. On l'a attribuée – sans preuve – à une modification du taux des hormones intestinales circulantes contrôlant le dialogue intestin-cerveau et la néoglucogenèse intestinale. Or une équipe de Boston propose une autre explication : la normalisation du métabolisme glucidique s'expliquerait par l'augmentation des besoins anaboliques dans l'anse jéjunale au décours de la chirurgie RYGB [1]. En effet, dans les trois modèles de rat utilisés, obèses (*diet induced obesity*) ou diabétiques non obèses, soumis à une dérivation RYGB, on note une hypertrophie et une hyperplasie précoces et prolongées de l'anse jéjunale (poids de l'intestin x 2 à 4). Le besoin énergétique requis pour assurer cette prolifération cellulaire est donc très important, ce d'autant que l'intestin consomme près de 15 % de l'énergie totale de l'organisme à l'état d'équilibre. Les auteurs montrent que c'est le glucose intestinal consommé dans l'anse RYGB qui fournit cette énergie. Pour ce faire, ils comparent le « métabolome » de l'anse jéjunale RYGB à celui d'une anse jéjunale prélevée chez des animaux opérés (*sham*) mais sans dérivation. De fait, les intermédiaires de la branche oxydative de la voie des pentoses

1. Saeidi N, et al. *Science* 2013 ; 341 : 406-10.

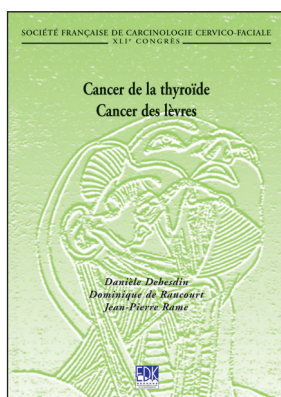
phosphates – point de départ du métabolisme des nucléosides puriques et pyrimidiques, des acides aminés et de l'ATP, étaient très stimulés dans l'anse jéjunale RYGB, comme l'étaient les transcrits et protéines correspondant aux enzymes de la glycolyse aérobie, et ceux impliqués dans la synthèse du cholestérol local (alors que la synthèse de cholestérol hépatique était inchangée). Une analyse directe par imagerie PET-CT utilisant le 2-déoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose, a confirmé cette capture accrue de glucose dans l'anse RYGB, et ce chez les trois souches de rats. Elle était relayée par un nombre accru de transporteurs du glucose GLUT-1, faisant de l'intestin le premier site de captation de glucose après RYGB. Ce bouleversement du métabolisme du glucose au profit de l'augmentation de la masse cellulaire intestinale suffit à expliquer l'amélioration du contrôle glycémique, indépendamment de la perte de poids et de toute modification de la sensibilité à l'insuline. Un remodelage identique intervient si le fragment de jéjunum est interposé entre l'œsophage et l'estomac, sans dérivation gastrique, chez des rats obèses ou GK. En fait, l'élément déclenchant de ce processus de « reprogrammation » est le contact de l'épithélium intestinal de l'anse avec des aliments non digérés, qui constitue une situation qui n'a rien de physiologique. L'intestin est décidément un tissu au talent prodigieux. ♦

Remerciements à Antoine Bril pour sa relecture.

Laure Coulombel
médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr

Bon de commande



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

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

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

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

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

Une pilule de reprogrammation

> C'est de Pékin que nous vient la recette que beaucoup attendaient, et qui permet d'obtenir des iPS (*induced pluripotent stem cells*) avec la seule combinaison de composés chimiques sans toucher au génome [1]. Depuis 2006, la technique la plus efficace de reprogrammation consiste en la surexpression, dans les cellules différenciées, des ADNc de quatre facteurs de transcription – *Oct4*, *Klf4*, *Sox2* et *cMyc* (OKSM) – via des vecteurs viraux, mais le risque de mutation insertionnelle est incompatible avec une éventuelle application clinique (qui est proche, le Japon ayant donné son feu vert pour un essai clinique en 2014). Des méthodes alternatives ont été proposées, dont l'addition répétée des ARNm correspondant à ces quatre gènes, ce qui est aujourd'hui très efficace quoique difficile à manipuler. L'équipe de H. Deng [1] a procédé méthodiquement et criblé 10 000 composés capables d'induire l'expression d'*Oct4* dans des cellules exprimant KSM et la GFP (*green fluorescent protein*) sous contrôle du promoteur endogène *Oct4*. Trois composés ont été isolés qui peuvent se substituer au transgène *Oct4* exogène, dont la forskoline (F), un agoniste de l'AMPcyclique. Mais l'obstacle le plus ardu fut de remplacer l'ensemble des quatre gènes OKSM : lorsque la forskoline était associée à trois autres composés (VC6TF) (acide valproïque, et trois inhibiteurs – de GSK3 α et β , de la voie TGF β et de la monoamine oxydase) déjà utilisés précédemment comme « adjuvants » de reprogrammation – seule une ébauche de reprogrammation (quelques stigmates de transition mésenchyme-épithélium [2]) était obtenue, à une fréquence très faible et sans que soit levée la répression épigénétique des gènes endogènes *oct4* et *nanog*. On sait que la reprogrammation est un processus séquentiel de trois étapes, initiation, maturation et consolidation [3]. Pour identifier des composés assu-



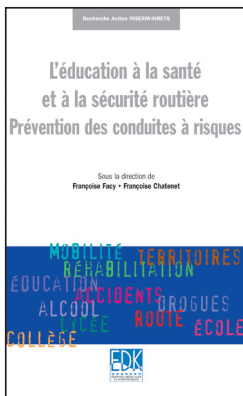
© Inserm - Michel Depardieu

rant les étapes tardives, les auteurs ont utilisé des cellules exprimant un transgène *Oct4* inducible (doxycycline), et remplacé DOX par les composés candidats au bout de 4-8 J. Parmi les composés, un répresseur des méthylations DZNep (*S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitor*) s'est avéré actif. L'ajout de VC6TF (15 J), puis de DSZNep (Z) pendant 16 jours a permis la formation de quelques colonies GFP⁺ (donc exprimant *Oct4* endogène). Les colonies (30-35 J) sont ensuite amplifiées dans un milieu dit « 2i », qui contient deux inhibiteurs – de GSK3 et de la voie MAPK – et est utilisé en routine pour la culture de cellules souches pluripotentes murines naïves. L'optimisation de la recette notamment l'ajout d'un composé « amplificateur » (ligand synthétique du récepteur de l'acide rétinoïque), a permis l'obtention de 1 à 20 colonies iPS pour 50 000 MEF (*murine embryonic fibroblasts*) initiales, une fréquence comparable à celle que permet l'expression des facteurs OKSM. L'analyse de ces iPS a confirmé leur pluripotence moléculaire et fonctionnelle, y compris leur capacité de contribuer à la formation de chimères postnatales viables. Reste à prouver que cette recette est aussi efficace avec des cellules humaines, et les premières rumeurs laissent penser que ce n'est pas certain. Indépendamment de leur possible utilité clinique, ces résultats apportent des informations précieuses sur la mécanique du processus de reprogrammation : citons l'induction très précoce de *Sall4*, un gène crucial dans la régénération des amphibiens ! ♦

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

1. Hou P, et al. *Science online* - DOI : 10.1126/science.1239278
2. David L. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1030-2
3. David L, De Vos J. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 405-10

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4138-5 438 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 **L'éducation à la santé et à la sécurité routière** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

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