

■■■ **Chimiokines placentaires ou comment attirer les polynucléaires sur le lieu du crime ?**

Une infection générale par *Listeria monocytogenes* met en jeu les acteurs d'une réponse immune innée et suscite la sécrétion d'IL-12 et d'IFN- γ , cytokines de type Th1. Les macrophages, hôtes de la bactérie, et source d'IL-12, jouent un rôle majeur dans cette réponse, de même que les lymphocytes *natural killer*, sources d'IFN- γ . En revanche, si l'infection survient pendant la grossesse, *L. monocytogenes* se réplique de façon privilégiée à l'interface placentomaternelle et est, de ce fait, une cause non négligeable de morbidité et de mortalité. Or le placenta est pauvre en macrophages, et ce sont les polynucléaires neutrophiles qui sont responsables de l'élimination de la bactérie. Encore faut-il qu'ils soient prévenus ! Des chercheurs de l'Albert Einstein College of Medicine, NY, USA, [1] ont identifié ce signal chimiotactique en utilisant des souris *Csfm^{op}* : ces souris sont dépourvues de CSF-1 (ou M-CSF, *macrophage stimulating factor*) et développent aussi une ostéopétrose et des anomalies de la gestation. En effet, une source importante de CSF-1 est le placenta, et cette cytokine est essentielle au développement placentaire. Les auteurs ont inoculé des souris *Csfm^{op}* au 14^e jour de gestation par *L. monocytogenes*, et les ont sacrifiées 72 heures plus tard. La charge bactérienne était identique chez les animaux normaux et *Csfm^{op}* dans l'heure suivant l'infection, mais augmentait ensuite de façon considérable chez les mutants alors qu'elle diminuait chez les animaux normaux. Pourtant, chez les souris infectées *Csfm^{op}*, la réponse Th1 cytokinique locale était normale, hormis un taux bas d'IFN- γ , et ce même en l'absence de macrophages ; l'immunité innée est donc de peu d'efficacité contre l'infection placentaire. Les cellules essentielles sont les polynucléaires : chez les souris témoins, ils s'accumulent en 48 heures, mais sont

absents du tissu placentaire infecté chez les souris *Csfm^{op}*. Quel rapport avec l'absence de CSF-1, qui n'a pas d'action sur les granuleux ? Il est indirect : les cellules trophoblastiques expriment *cfms*, récepteur du CSF-1 ; *cfms*, activé par son ligand, stimule la synthèse par ces mêmes cellules de deux chimiokines, KC et MIP-2, proches de l'IL-8, et responsables de la migration des polynucléaires neutrophiles dans le placenta. En leur absence, il n'y a pas pénétration de la couche déciduale par les cellules granuleuses, et *L. monocytogenes* a le champ libre.

[1. Guleria I, Pollard JW. *Nat Med* 2000 ; 6 : 589-93.]

■■■ **Le thymus, source d'hormone parathyroïdienne.**

En 1976, Claude Amiel faisait l'hypothèse qu'en l'absence de glande parathyroïde, une hormone autre que la PTH pourrait avoir une action semblable au niveau du rein [1]. Vingt-cinq ans plus tard, Gérard Karsenty, un autre Français établi à Houston, Texas, confirme cette observation [2]. Classiquement, seule la glande parathyroïde secrète la PTH, hormone clé du contrôle de la concentration plasmatique de calcium. Par le biais d'une synthèse accrue de vitamine D3, elle stimule l'absorption intestinale de calcium, mais aussi augmente sa réabsorption rénale et son relargage à partir de l'os. L'idée première des auteurs était d'étudier l'implication, dans le contrôle de la sécrétion de PTH, du gène *Gcm2*, l'équivalent murin de *Gcm* (*glial cell missing*) de la drosophile, un facteur de transcription d'expression restreinte à la glande parathyroïde. Trente pour cent des

souris homozygotes *Gcm2^{-/-}* meurent à la naissance, et les 70 % restant ont certes une hypoparathyroïdie, mais survivent et se reproduisent. La létalité est d'origine maternelle, l'hypocalcémie majeure des souriceaux étant provoquée par l'absence de calcium extracellulaire dans le lait des femelles *Gcm2^{-/-}*. Deuxième constatation : alors que les souris *Gcm2^{-/-}* n'ont aucune glande parathyroïde, on détecte un taux de PTH circulante identique à celui de souris témoins ; le taux de vitamine D3 est lui aussi normal, preuve que la PTH circulante est active. L'existence d'une autre source de PTH devenait évidente. On sait que l'hypothalamus transcrit le gène, mais l'hormone n'est pas sécrétée en périphérie, excluant sa responsabilité ici. En fait, c'est le thymus, plus précisément un groupe de cellules immédiatement sous-capsulaire, qui est la source de PTH. Les transcrits du gène *PTH* dans le thymus sont identiques à ceux observés dans la parathyroïde. Quant à la régulation en amont, elle fait probablement intervenir *Gcm1* (un autre homologue de *Gcm*) dans le thymus. Confirmation s'il en était besoin : les animaux sauvages auxquels on enlève thymus et parathyroïdes meurent et les souris *Hoxa3^{-/-}* qui n'ont ni thymus, ni parathyroïdes, n'ont pas de PTH circulante. Néanmoins, la source thymique est trop faible pour subvenir totalement aux besoins physiologiques en l'absence de parathyroïde. G. Karsenty a fait d'une pierre deux coups dans ce travail : il démontre le rôle essentiel de *Gcm2* dans la différenciation des cellules de la glande parathyroïde, ainsi que l'existence d'une source de secours de PTH, le thymus qui, ne l'oublions pas, dérive du même arc branchial que les glandes parathyroïdes.

[1. Amiel C, et al. *J Clin Invest* 1976 ; 57 : 256-63.]

[2. Günther T, et al. *Nature* 2000 ; 406 : 199-203.]

■■■ ANK détartre vos articulations.

La dégradation des articulations avec l'âge, la douleur et le handicap physique qui en résultent sont un problème majeur de santé publique dans nos sociétés vieillissantes. Une équipe de Stanford [1], vient de localiser précisément le gène portant la mutation *ank*, responsable chez la souris d'une symptomatologie rappelant la maladie humaine: la raideur articulaire progressive conduit en 6 mois à une rigidité complète entraînant la mort de l'animal. Des cristaux d'hydroxyapatite s'accumulent dans les espaces articulaires, associés à une érosion du cartilage, et au développement d'exostoses et d'ostéophytes responsables de fusions osseuses et d'une ankylose. Le gène a été localisé par une approche associant cartographie génétique après de multiples croisements, marche chromosomique, identification du BAC (*bacterial artificial chromosome*) complétant le déficit chez des souris *ank* transgéniques, séquençage des 11 gènes du BAC, et vérification par *Northern* et *Southern blot* d'une expression différentielle entre tissus murins sau-

vages et *ank*. Finalement, le gène *ank* fut identifié et la seule anomalie chez les souris mutées est une mutation faux sens G → T. *Ank* n'est pas restreint aux tissus articulaires, et s'exprime aussi dans le cerveau, le foie et le rein. L'homologue humain est localisé sur le chromosome 5p, région chromosomique en cause dans certaines pathologies articulaires, et *ank* pourrait être associé à la chondrocalcinose familiale. La protéine, extrêmement conservée entre souris et homme, a un PM de 54,3 kDa, comporte de multiples domaines transmembranaires, et se localise à la surface de cellules COS transfectées. Quelle est la fonction de cette protéine ? En fait, ANK est très probablement un transporteur de pyrophosphate (PPi) puisqu'elle contrôle les taux intracellulaires et extracellulaires de PPi, un inhibiteur puissant du processus de calcification, et... un élément actif de beaucoup de nos pâtes dentifrices. Dans un modèle de fibroblastes, en l'absence de ANK, le PPi s'accumule dans la cellule tandis que la concentration extracellulaire diminue, ces

anomalies étant entièrement corrigées par l'expression de la protéine native. Si l'on applique ce modèle au cartilage, le PPi, qui est normalement expulsé de la cellule vers l'espace articulaire, inhibe le processus de minéralisation. En l'absence de ANK, le taux de PPi dans l'espace articulaire s'effondre et la minéralisation survient donc intempestivement, entraînant la symptomatologie. Cette hypothèse est confortée par l'amélioration des souris *ank* traitées par des analogues structuraux de Ppi, qui sont moins rapidement dégradés. Argument supplémentaire, le déficit en phosphatase alcaline, qui dégrade PPi, entraîne un défaut de minéralisation, et à l'inverse, celui d'une ectoenzyme cellulaire requise pour la synthèse de PPi crée une minéralisation ectopique des jointures responsable du mutant «*pointe des pieds*» [2], dont le phénotype est assez proche de celui de la souris *ank*.

[1. Ho HM, *et al. Science* 2000; 289: 265-70.]

[2. Okawa A, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 271-3.]