



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 409 • Un vieil homme moderne
- 410 • Chronologie de réplication de l'ADN et maladies humaines
- 410 • La sixième lipofuscinose a trouvé son gène
- 411 • Lentivirus et thérapie génique du foie : transduira, transduira pas ?
- 412 • ... Fourmiz
- 412 • Sauce tomate thérapeutique
- 413 • Un vasodilatateur malodorant
- 413 • Parthénogenèse chez le macaque
- 414 • Toxines bactériennes : l'union fait la force
- 414 • Une poupée gonflable pour tester les passereaux
- 415 • BCR-ABL : l'auto-inhibition contre l'anarchie
- 415 • La mémoire RIMe
- 416 • Diagnostic d'HTA sur les lymphocytes
- 416 • La prostasine épargne le sodium
- 417 • ADAM a le cœur gros
- 417 • Une prise de sang pour vos tuyaux rouillés
- 418 • Les grands prématurés à l'âge adulte
- 418 • Résistance aux anti-angiogéniques
- 419 • Le Rap des jonctions
- 419 • Sur la plage avec l'IL-12
- 420 • SWI-SNF fait des siennes
- 420 • Halte-là... Tumstatine
- 421 • Les pepducines donnent du peps



Un vieil homme moderne

> De l'époque paléolithique, la plus ancienne des temps préhistoriques, les paléontologues avaient retrouvé des dessins abstraits indiquant déjà

un comportement d'homme moderne. Ils dataient du paléolithique supérieur, c'est-à-dire d'environ 35 000 ans avant notre ère et se trouvaient dans des grottes préhistoriques en Europe, en France en particulier. Tout semblait donc indiquer que l'émergence de l'homme moderne datait de cette période, en Eurasie. Apparemment, on se trompait. L'émergence d'un comportement humain moderne serait encore plus ancienne et se situerait en Afrique. Une équipe de chercheurs vient en effet de démontrer que l'homme était capable de dessins géométriques (triangles, losanges, lignes croisées) dès le paléolithique moyen, c'est-à-dire 77 000 ans environ avant notre ère [1]. Des pierres gravées, en provenance

de la grotte Blombos, en Afrique du Sud, ont été datées de cette époque par stratigraphie. Cette grotte contient de nombreuses strates avec une multitude de pierres taillées et des outils réalisés à partir d'os. En admettant même que ces strates, qui semblent intactes, aient été bouleversées au cours du temps, une confirmation que ces pierres gravées datent bien de l'époque du paléolithique moyen a été obtenue par thermoluminescence et par luminescence optiquement stimulée. Certains travaux avaient préalablement suggéré un comportement humain moderne en Afrique antérieur à 40 000 ans d'après des fouilles réalisées dans divers pays africains [2]. Désormais ceci semble confirmé. Reste à savoir si cet homme du paléolithique moyen avait aussi, anatomiquement, un aspect d'homme moderne. ♦

1. Henshilwood CS, *et al.* *Science* 2002 ; 295 : 1278-80.
2. McBrearty S, Brooks A. *J Hum Evol* 2000 ; 38 : 453-60.

> Dans toutes les cellules humaines, quelle que soit leur nature, la chronologie de réplication est identique pour chacune des paires chromosomiques, avec des zones à réplication précoce et des zones à réplication tardive (exception faite du chromosome X inactivé chez la femme). Lorsqu'il fut possible en cytogénétique d'obtenir des bandes permettant de mieux identifier les paires chromosomiques, on put constater que les régions à réplication tardive correspondaient aux bandes G (pour Giemsa), principalement riches en AT. Les bandes T (pour télomériques), riches en GC, se répliquent très tôt. Quant aux bandes R (pour *reverse*, c'est-à-dire inverses des bandes G), qui comportent à la fois des séquences riches en GC et des séquences riches en AT, elles se répliquent assez précocement. Il existe donc une corrélation entre la nature de l'ADN et la chronologie de réplication. Pour en savoir plus - étant donné la connaissance actuelle du génome humain - un groupe japonais a tenté d'établir une corrélation entre la chronologie de réplication et la constitution du génome, en s'intéressant non seulement aux régions à réplications précoce et tardive, mais aussi aux régions de transition [1]. A partir de cellules THP-1 en culture, la chronologie de réplication a été mesurée en étudiant plusieurs centaines de STS (*sequence-tagged sites*) distants d'environ 200 kb sur les bras longs des chromosomes 11 et 21 (intacts dans cette lignée cellulaire). En utilisant comme témoins des gènes dont la chronologie de réplication a déjà été étudiée (*F9* et *PGH1*), la phase S (période de réplication de l'ADN dans le cycle cellulaire) a été subdivisée en quatre étapes chronologiques, de S1 (début) à S4 (période de fin de

réplication). Les régions de transition séparant les zones riches en AT des zones riches en CG, qui sont aussi des régions intermédiaires entre les bandes, comportent plus de SNP (*single nucleotide polymorphism*). Or, les translocations répertoriées sur les chromosomes 11 et 21 se font préférentiellement dans ces régions qui, en outre, contiennent plus de gènes impliqués dans des cancers (oncogènes et suppresseurs de tumeurs) : sur 15 gènes de ce type répertoriés en 11q et 21q, on en trouve 8 dans ces régions transitionnelles, comme, par exemple, *CCND1* codant pour la cycline D1 (*BCL1*), *FGF4* et *ETS1*, entre autres. Sur les 52 gènes localisés dans ces zones intermédiaires, 29 correspondent à des maladies humaines dont 4 gènes mutés dans des maladies neurologiques. Il s'agit des gènes *APP* associés à la maladie d'Alzheimer (*AD1*), *GRIK1* codant pour une sous-unité GluR-5 du glutamate-récepteur neuronal impliqué dans l'épilepsie juvénile de type absence), *SOD1* (associé à la sclérose latérale amyotrophique) et *DSCAM* (pour *Down syndrome cell adhesion molecule*). Leurs extrémités 5' se répliquent plus tardivement que leurs extrémités 3', ce qui suggère une compaction plus importante de la chromatine en 5'. Pour *APP* par exemple, la région 5' se réplique en S3 alors qu'à 290 kb plus loin, la région 3' se réplique en S2. Les auteurs se demandent si de telles différences de compaction de la chromatine dans un gène ne pourraient pas entraîner une plus grande susceptibilité à divers agents. Tout se passe comme si ces régions transitionnelles étaient plus exposées à des lésions de l'ADN. Mais il ne s'agit ici que d'une étude préliminaire, et pour vérifier la validité de ce travail, bien qu'il soit

laborieux et délicat, il faudrait l'étendre à l'ensemble du génome et utiliser d'autres types de cultures. ♦

Chronologie de réplication de l'ADN et maladies humaines

1. Watanabe Y, et al. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 13-21.

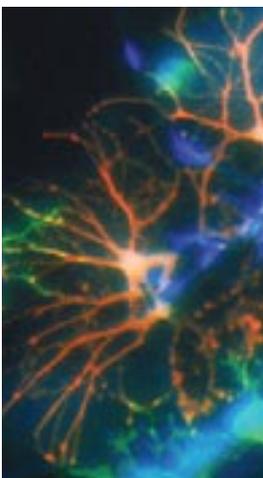
La sixième lipofuscinose a trouvé son gène

> Parmi les maladies neurodégénératives, les lipofuscinoses ou CLN (pour *ceroid lipofuscinosis neuronal*) occupent une place particulière en raison de la présence de lipopigments fluorescents dans les tissus, en particulier le cerveau, avec mort progressive des cellules neuronales et des photorécepteurs de la rétine. Ces lipofuscinoses se traduisent cliniquement par une dégradation psychique sévère et précoce, avec crises d'épilepsie et démence,

associée à une perte progressive de la vue. La première lipofuscinose décrite fut la maladie de Batten (ou maladie de Vogt-Spielmeyer), de loin la plus fréquente (→). Elle correspond à la lipofuscinose de type 3 (CLN3), et code pour une protéine appelée battenine. Par la suite, 6 groupes (on en compte 8 actuellement) furent identifiés (→→) mais il subsistait deux inconnues : la CLN4, correspondant à une très rare forme adulte (maladie de Kufs) dont on ignore encore tout actuellement, et la CLN6, forme infantile à début tardif dont on ne connaissait que le locus, situé en 15q21-23. On savait par ailleurs que deux espèces de mouton (le mérinos et le mouton du Sud Hampshire) peuvent être atteints spontanément de cette maladie et représentent un modèle animal intéressant [1]. Le locus ovin est situé en 7q13-15, région en synténie avec la région 15q21 humain-

(→) m/s
1995, n°12,
p. 1752

(→→) m/s
1999, n°10,
p. 1179

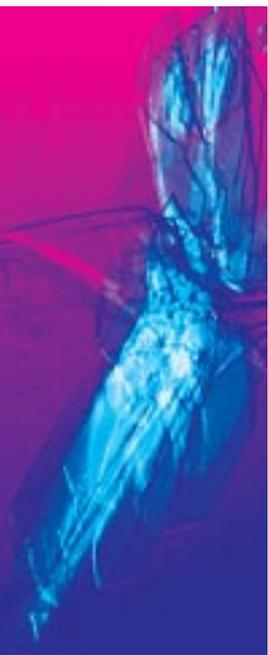


> **Aux États-Unis, dans les états du Sud, il faut prendre garde à ne pas se faire piquer par les fourmis rouges car une des espèces qui sévissent là-bas laisse de cuisants souvenirs. Il s'agit de *Solenopsis invicta*, importée d'Amérique du Sud, et qui s'est multipliée de façon surprenante depuis des décennies. Il y a une trentaine d'années, on comprit pourquoi les colonies de ces insectes atteignaient une telle densité de population : à côté des colonies à une seule reine (monogynie), il existait des colonies à plusieurs reines au moins trois fois plus peuplées (polygynie). Ces reines polygynes sont plus petites que les reines monogynes et - incapables de fonder elles-mêmes des colonies - elles vont s'adjoindre à des colonies polygynes déjà formées. Il se trouve alors que, lorsque les colonies deviennent suffisamment importantes, une sorte de coopération s'établit avec d'autres colonies, au lieu de la compétition qui survient habituellement entre colonies chez ces hyménoptères aculéates sociaux. Cette importante modification de comportement resta inexpiquée jusqu'à ce qu'une équipe de Géorgie (USA) en trouve la cause en 1999 [1]. Les reines monogynes sont porteuses, à l'état homozygote, du gène codant pour la protéine 9 : Gp-9^{BB}. En revanche, les reines polygynes possèdent un autre allèle : Gp-9^b. Les ouvrières de ces colonies peuvent être Gp-9^{BB}, Gp-9^{Bb}, ou Gp-9^{bb}. Celles qui possèdent les deux derniers génotypes détruisent systématiquement toutes les reines Gp-9^{BB} qui existent dans**

1. Goodisman MAD, et al. *Ann Entomol Soc Am* 1999 ; 92 : 563-70.
2. Kreiger MJB, Ross KG. *Science* 2002 ; 295 : 328-31.

les colonies polygynes. La même équipe de chercheurs vient de trouver la cause moléculaire de ce phénomène [2]. En séquençant le gène Gp-9, elle s'est aperçue qu'il possédait une séquence homologue à celle d'un gène de certains papillons codant pour une protéine portant une phéromone. La protéine Gp-9 contient, comme les autres protéines de cette famille, six résidus cystéine à des sites précis. Or, on le sait, les phéromones interviennent dans la reconnaissance des individus chez les insectes. Les reines en développement doivent répondre différemment aux signaux des ouvrières, et les ouvrières possédant l'allèle Gp-9^b doivent réagir différemment selon la production de phéromones des reines. Au sein des colonies monogynes dans lesquelles plusieurs reines sont introduites artificiellement, les ouvrières tuent les reines les moins fertiles jusqu'à ce qu'il n'en reste plus qu'une seule, tandis que les ouvrières polygynes Gp-9^{Bb} ou Gp-9^{bb} tuent préférentiellement les reines les plus fertiles. On peut supposer que, dans les colonies monogynes, les reines produisent assez de phéromones pour déclencher l'agression des ouvrières contre les reines, les signaux de fertilité ralentissant cette attaque. Si le récepteur Gp-9^b a plus d'affinité que Gp-9^{Bb} avec la phéromone, dans les colonies polygynes, les reines Gp-9^{Bb} ne produisent pas suffisamment de phéromones pour être reconnues tandis que les reines Gp-9^{BB} en produisent suffisamment, sont reconnues et signent ainsi leur arrêt de mort. Cette étude démontre qu'un seul gène à effet majeur peut modifier considérablement le comportement des insectes sociaux. ♦

... Fourmiz



Sauce tomate thérapeutique

> **On connaît l'action protectrice des anti-oxydants** contre les dommages de l'ADN, et connaissant la sensibilité particulière du tissu prostatique à la présence de radicaux libres, des équipes médicales de l'Université de Chicago (IL, USA) ont eu l'idée de proposer à des patients atteints d'adénocarcinome localisé de la prostate un régime à base de tomates, légumineuse très riche en lycopène anti-oxydant. Cette étude [1] montre que, chez des patients devant subir une prostatectomie radicale, la concentration en lycopène augmente d'un facteur deux dans le sérum et d'un facteur trois au niveau du tissu prostatique, s'ils consomment de la sauce tomate pendant trois semaines, à raison de 30 mg de lycopène par jour. Cela a pour conséquence une réduction des

dommages subis par l'ADN (mesurés par le rapport 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine sur 2'-désoxyguanosine) de plus de 20% dans les leucocytes, et de près de 30% au niveau de la prostate réséquée prétraitée. Parallèlement, on notait une baisse significative du taux d'antigène PSA (*prostate-specific antigen*), un des meilleurs marqueurs diagnostique et pronostique dans ce type de cancer, mais en l'absence d'indications sur le score de Gleason (score histopronostique très fiable) il est possible que la variation des PSA soit plus spectaculaire pour certains sous-types d'adénocarcinomes touchant ce tissu. De même, il reste à évaluer à une plus grande échelle le rôle protecteur du lycopène sur l'évolution du cancer de la prostate en suivant au cours du temps les taux de PSA chez les sujets à risque (taux PSA > 5ng/ml). ♦

1. Longwen C, et al. *J Natl Canc Inst* 2001 ; 93 : 1872-9.



> **SH2 est le gaz toxique dont l'odeur d'œufs pourris si caractéristique** règne dans certains laboratoires. On sait depuis une vingtaine d'années déjà que ce composé peut être produit dans les tissus à partir de la cystéine [1]. Par analogie avec d'autres gaz tels que NO et CO, un rôle physiologique pouvait de ce fait être envisagé. Dans un article récent [2], une équipe de l'Université de Saskatchewan (Canada) apporte des arguments suggérant que le SH2 est un facteur vasodilatateur endogène qui agit par activation de canaux KATP : (1) l'une des enzymes produisant SH2, la cystathionine γ -lyase (CSE), est exprimée dans les cellules musculaires lisses de divers vaisseaux, mais non dans les cellules endothéliales ; (2) la production endogène de SH2, variable d'un vaisseau à l'autre, est liée à l'activité de la CSE ; (3) le SH2 produit un effet vasodilatateur *in vivo* et *in vitro*, par un mécanisme

Un vasodilatateur malodorant

qui ne requiert pas la présence de l'endothélium mais est amplifié en sa présence ; (4) le SH2 active directement le courant KATP, il hyperpolarise les cellules musculaires lisses, et ses effets vasodilatateurs *in vivo* et *in vitro* sont inhibés si l'on bloque ces canaux par le glibenclamide. Il reste cependant à démontrer que les concentrations actives du SH2, qui sont de plus de 100 mM, sont bien atteintes localement. Le mécanisme moléculaire par lequel le SH2 ouvre les canaux KATP (réduction des ponts disulfures ?) reste également à élucider. De façon très intéressante, l'activité et l'expression de la CSE sont augmentées par le NO, ce qui expliquerait au moins en partie l'amplification de l'effet vasodilatateur du SH2 par l'endothélium. Ainsi, l'interaction entre NO et SH2 pourrait représenter un nouveau mécanisme de régulation du tonus vasculaire. Affaire à suivre, donc. ♦

1. Stipanuk MH, Beck PW. *Biochem J* 1982 ; 206 : 267-77.
2. Zhao W, et al. *EMBO J* 2001 ; 20 : 6008-16.

Parthénogenèse chez le macaque

> **L'étude du potentiel de différenciation de cellules** souches embryonnaires murines obtenues par parthénogenèse n'est pas récente. Néanmoins, aucune lignée de ce type n'avait été obtenue chez le primate jusqu'à présent. Une équipe américaine (*advanced cell technology*) vient de rapporter l'obtention d'une telle lignée chez le singe [1]. Ces cellules souches pluripotentes ont été obtenues à partir d'ovules de femelles macaques (*Macaca fascicularis*). Après une période de maturation de 36 heures, 36 % des œufs ont atteint le stade métaphase II. L'activation parthénogénétique a permis d'obtenir des blastocystes pour 14 % de ceux-ci. Leur masse cellulaire interne a été disséquée permettant l'obtention d'une lignée cellulaire stable. Ces cellules ont été maintenues à l'état indifférencié pendant 10 mois et leur caryotype semble normal. Ces cellules souches embryonnaires sont capables de différenciation astrocytaire et neuronale, dont notamment des neurones dopaminergiques. En fonction des conditions de culture, des cardiomyocytes battants, des cellules musculaires lisses, des adipocytes et

des cellules épithéliales ont également été observés. Comme on pouvait s'y attendre, la réimplantation dans le péritoine de souris immunodéficientes (SCID) entraîne la formation de tératomes, qui comprennent des cellules des trois feuillets embryonnaires : mésoderme (os, muscle, cartilage), ectoderme (peau, follicules pileux, mélanocytes) et endoderme (cellules intestinales). Un des intérêts de cette stratégie parthénogénétique appliquée à notre propre espèce serait de s'affranchir de l'utilisation d'embryons fécondés. Mais, effet d'annonce ou résultat probant, cette publication qui mérite d'être confirmée est, en l'état, surtout une contribution de plus à la polémique actuelle sur l'utilisation des lignées de cellules souches embryonnaires humaines. Des propriétés inhérentes aux cellules souches pluripotentes, comme par exemple leur faculté de se multiplier à partir d'une d'entre elles, n'ont pas été examinées. Rien n'est dit non plus sur le nombre de femelles donneuses qui ont dû être utilisées pour se procurer les 77 ovules de départ, et aucune référence n'est faite à l'expérience chez l'animal qui montre pourtant que les méthodes définies pour l'obtention de cellules souches embryonnaires dans une espèce ne sont en général pas transposables à une autre. On peut, en attendant, remarquer qu'il s'agit là d'une sévère entorse à la parité. En effet, appliquée à l'homme, une telle approche ne pourrait permettre l'obtention de neurones dopaminergiques ou autres cellules différenciées que pour la seule gent féminine... ♦

1. Cibelli JB, et al. Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science* 2002 ; 295 : 819.

> **De nombreuses souches d'*Enterococcus faecalis*, des bactéries à Gram positif responsables d'infections nosocomiales, produisent une exotoxine appelée cytolyse qui contribue à la virulence bactérienne. W Haas et al. viennent de montrer que cette toxine contrôle positivement sa synthèse selon un processus dépendant de la densité bactérienne [1]. La cytolyse n'est active, c'est-à-dire capable d'interagir avec la membrane des cellules cibles, que sous forme d'hétérodimères constitués de deux sous-unités LL et LS ayant chacune subi un processus de maturation. Tous les gènes impliqués dans la synthèse, le transport et la maturation de la cytolyse, ainsi que le gène permettant à la bactérie de se protéger contre l'action de sa propre toxine, appartiennent au même opéron dont la transcription est sous la dépendance du promoteur pL. Or, juste en amont de pL, se situent deux gènes *cytR1* et *cytR2*, transcrits de façon indépendante de l'opéron. En utilisant des bactéries recombinantes pour différentes constructions géniques fusionnées au gène *LacZ*, les auteurs montrent que les produits des gènes *cytR1* et**

1. Haas W, et al. *Science* 2002 ; 415 : 84-7.

cytR2 répriment, mais de façon incomplète, l'activité du promoteur pL. Cette répression n'est levée qu'à partir d'un certain seuil de densité bactérienne, et grâce à un facteur sécrété par les bactéries qui n'est autre que la sous-unité LL mûre de l'exotoxine. L'analyse de séquence révèle que R1 serait une protéine transmembranaire, et R2 une protéine cytoplasmique possédant un site de liaison à l'ADN. L'interprétation est séduisante : il s'agirait d'un nouveau système de régulation à deux composants où R1 jouerait le rôle de récepteur membranaire détecteur et R2 celui d'effecteur. A partir d'un certain seuil de densité bactérienne, et donc de sécrétion de LL, la liaison de LL sur le récepteur R1 provoquerait de façon directe ou indirecte la levée de la répression transcriptionnelle exercée par R2 et donc la production de l'exotoxine. Une nouvelle façon de communiquer pour les bactéries ... ♦

Toxines bactériennes : l'union fait la force



> **Pendant la période des amours, la femelle d'une variété de passereaux (*Ptilonorhynchus violaceus*) se laisse courtiser par plusieurs mâles, en sélectionne quelques-uns auprès desquels elle retourne, mais ne s'accouple qu'avec un seul. Comment le choisit-elle ? Les parades du passereau *Ptilonorhynchus violaceus* mâle sont constituées d'une série de manifestations coordonnées pouvant atteindre une grande intensité : ils gonflent leur plumage, étenent brusquement les ailes, et se mettent à courir en sifflant bruyamment. Les femelles sont impressionnées, mais comme ces démonstrations ressemblent fort aux bagarres entre mâles qui surviennent pendant cette même période, elles peuvent aussi en être effarouchées et mettre brutalement fin aux échanges amoureux. Comment faire pour être l'élu ? Pendant la parade, la femelle dodeline de la tête, replie progressivement ses pattes sous elle, et, quand elle est complètement accroupie, elle entrouvre délicatement ses ailes. Mais, cet ensemble de mouvements, elle le répète maintes fois, pendant plus d'une semaine, auprès de mâles qui, au final, ne seront pas choisis. Simplement, au fur et à mesure, elle s'accroupit plus vite et accepte plus facilement les manifestations de parade violentes et brusques de ses partenaires sans en prendre ombrage. Les chercheurs ont donc supposé que les mâles, pour**

Une poupée gonflable pour tester les passereaux



réussir, devaient adapter l'intensité de leurs parades aux réponses des femelles [1]. Pour le vérifier, ils ont créé des femelles artificielles dotées d'un plumage de passereau et capables de trois mouvements (balancement de la tête, accroupissement, et écartement des ailes) à des rythmes différents : rapides (1,65 mouvements par minute), moyens (0,83 mouvements par minute), lents (0,55 mouvements par minute). Ils ont étudié l'intensité des parades de plusieurs dizaines de passereaux mâles face à ces leurres, et la fréquence de leur succès à copuler avec des femelles vivantes. Les résultats confirment l'hypothèse : bien que les femelles préfèrent les parades intenses, les mâles qui ont réussi à copuler sont ceux qui ont la capacité de moduler leurs manifestations en fonction de la réceptivité des femelles. En conclusion, les chercheurs supposent que ce phénomène existe peut-être chez d'autres espèces d'oiseaux. Que voici un excellent modèle animal ! ♦

1. Patricelli GL, et al. *Nature* 2002 ; 415 : 279-80.





BCR-ABL : l'auto-inhibition contre l'anarchie

> **Le chromosome Philadelphie, si caractéristique des leucémies myéloïdes chroniques et de certaines leucémies lymphoblastiques, résulte d'une translocation réciproque et équilibrée entre le chromosome 22 et le chromosome 9 au niveau des gènes *bcr* (breakpoint cluster region) et *c-abl* (abelson).** Il en résulte la production d'une protéine de fusion appelée BCR-ABL dont les propriétés oncogéniques ont été démontrées. La protéine c-ABL native est une tyrosine kinase dont l'activité basale est très faible mais qui est susceptible d'être activée par différents processus cellulaires comme la différenciation ou la réponse au stress. La protéine BCR-ABL est, quant à elle, constitutivement active, ce qui explique probablement ses propriétés oncogéniques. Les mécanismes maintenant l'inactivité de c-ABL à l'état basal n'étaient pas connus. Une étude très minutieuse de Pluk *et al.*

1. Pluk H, *et al. Cell* 2002 ; 108 : 247-59.

parue récemment dans *Cell* permet à ses auteurs de proposer un mécanisme

en se fondant sur des expériences nombreuses et diversifiées [1]. La protéine c-ABL est constituée de plusieurs modules consécutifs, une queue N-terminale, un domaine SH3, un motif SH2 et un domaine catalytique C-terminal. Ces trois derniers domaines étaient très étudiés, mais on savait peu de choses sur la queue N-terminale. Les auteurs montrent que la délétion du fragment N-terminal confère à la protéine c-ABL une activité constitutive. Ils affinent leur étude en étudiant l'effet de protéines dont certains acides aminés localisés dans la partie N-terminale ont été mutés. Ils en concluent que cette queue interagit avec les autres domaines et exerce un effet inhibiteur. Ainsi c-ABL est silencieuse parce qu'elle s'auto-inhibe. Or, ce fragment inhibiteur N-terminal est toujours perdu dans la protéine de fusion BCR-ABL en raison de la localisation des sites de translocation. Il suffit d'ailleurs de réintroduire ce fragment dans la protéine de fusion pour l'inhiber. Le mécanisme d'inhibition naturel de cette protéine pourrait aider à perfectionner les inhibiteurs pharmacologiques très prometteurs comme le ST1571 (→), et peut-être à expliquer les mécanismes d'échappement à ces traitements que l'on commence à observer. ♦

(→) m/s
2001, n°1,
p. 1192

> **La libération de neurotransmetteurs est finement contrôlée dans le temps et dans l'espace. Elle a lieu sélectivement dans le site pré-synaptique qui fait face aux récepteurs post-synaptiques et dépend de l'entrée de calcium qui est déclenchée par l'arrivée des potentiels d'action.** Les bases de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition reposent sur le fonctionnement de chaque synapse. On définit sous le terme de plasticité synaptique la modulation de la capacité de réponse des synapses par des modifications moléculaires et cellulaires pré- et post-synaptiques. Une des protéines synaptiques impliquées dans cette plasticité est RIM, un partenaire de la petite GTPase rab3 (d'où son nom : *Rab3 interacting molecule*). Dans deux articles parus dans *Nature*, le groupe de T. Südhof analyse les conséquences de l'invalidation du gène codant pour la protéine RIM. Les

1. Schoch S, *et al. Nature* 2002 ; 415 : 321-26.
2. Castillo PE, *et al. Nature* 2002 ; 415 : 327-30.

souris sans RIM ont de graves défauts de la libération de neurotransmetteurs et de la plasticité synaptique [1, 2]. Notamment, elles ont une diminution de la probabilité de libération, qui désigne la chance qu'une dépolarisation entraîne une libération

La mémoire RIMe

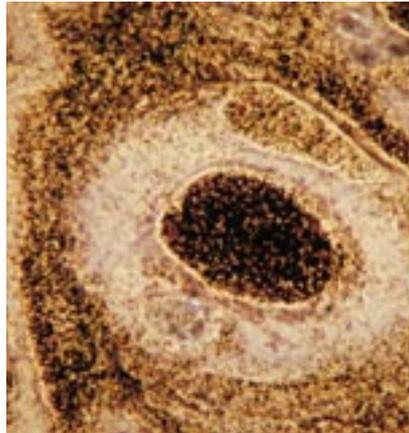
de neurotransmetteurs. Ce paramètre est fonction du nombre de vésicules arrimées à la membrane pré-synaptique et prêtes à fusionner avec elle. RIM est

impliquée aussi bien dans des formes de plasticité à court terme (qui durent quelques millisecondes à quelques minutes) qu'à long terme (qui persistent des heures, des jours, des mois)¹. Les auteurs trouvent qu'un type de potentialisation à long terme de l'hippocampe, une forme de plasticité synaptique, est contrôlé par Rab3 et par RIM [2]. Sur un plan biochimique, RIM organise un échafaudage moléculaire pré-synaptique qui inclut Munc-13, une protéine importante pour amorcer la libération des neurotransmetteurs, et les α -liprines qui contrôlent la localisation de RIM à la zone active chez le nématode [1]. ♦

1. Le premier type utilise des modifications biochimiques (phosphorylations), des modifications de la libération de neurotransmetteurs comme dans les articles décrits ici, de recyclage de récepteurs post-synaptiques alors que, dans le deuxième cas, il s'agit de modifications d'expression génique, mais les deux partagent des bases communes.

Diagnostic d'HTA sur les lymphocytes

> **L'hyperaldostéronisme primaire dû à l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone**, et le pseudo-hyperaldostéronisme, qui relève de l'activité exagérée du canal sodium du canal collecteur du rein par mutation d'une de ses sous-unités, conduisent tous deux à l'augmentation de la réabsorption du sodium dans ce segment du néphron avec, comme conséquence, le développement d'une hypertension artérielle (HTA). Or, ces deux étiologies doivent être systématiquement recherchées puisqu'elles sont responsables de 10 % de toutes les HTA et de 25 % de celles qui sont réfractaires aux traitements habituels. Si le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est aisé, il est plus difficile de mettre en évidence un hyperfonctionnement constitutif du canal sodium du canal collecteur. Par bonheur, les lymphocytes circulants expriment le même canal que le rein, ce canal restant sou-



> **L'aldostérone augmente la réabsorption du sodium (Na)** dans le tube collecteur du rein par la voie du canal sodium (ENaC) en stimulant la transcription des gènes codant pour les sous-unités de ce canal. Il est possible que l'hormone agisse également à une étape ultérieure lors de la traduction de l'ARN ou de l'insertion des sous-unités dans la membrane apicale. On sait aussi que des sérine protéases comme la trypsine, la chymotrypsine et CAP-1 activent le transport du sodium dans l'ovocyte de xénope exprimant ENaC. La prostasine est une nouvelle sérine protéase purifiée à partir du liquide séminal que l'on trouve dans tous les épithéliums exprimant ENaC, que ce soit le canal collecteur, le côlon et le canal sudoripare. Sa co-expression avec ENaC dans l'ovocyte de xénope entraîne également un accroissement du transport de sodium. Narikiyo *et al.* [1] viennent de montrer qu'il en est de même *in vivo* chez le rat et chez l'homme, ce qui confère à cette enzyme un rôle important dans la régulation physiologique du transport du sodium. Leur étude prouve que l'aldostérone intervient dans la synthèse

1. Narikiyo T, *et al.* *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 401-8.

mis à des conditions identiques de régulation. Pour cette raison, Carter *et al.*

1. Carter AR, *et al.* *Am J Physiol* 2001 ; 281 : C1413-21.

[1] ont proposé de mesurer par *patch clamp* dans les lymphocytes les courants entrants de sodium et sortants de potassium afin de dépister ainsi les gains de fonction du canal sodium du canal collecteur, qu'ils soient constitutifs ou secondaires à une sécrétion accrue d'aldostérone. Ils ont examiné 106 sujets répartis en trois groupes : normaux, patients hypertendus sensibles au traitement et patients hypertendus insensibles aux traitements habituels. Tous les résultats positifs ont été observés dans le troisième groupe, et le pourcentage de résultats positifs dans la population globale des malades atteints d'hypertension réfractaire était de 25 %. Outre son intérêt diagnostique certain chez les malades ayant une HTA réfractaire, le test a aussi permis de prédire la réponse thérapeutique à

l'amiloride, un inhibiteur spécifique du canal sodium, puisque tous les répondeurs montraient une activité accrue du canal sodium dans leurs lymphocytes. On a ici un exemple convaincant de l'utilité d'une technique réservée aux laboratoires spécialisés dans l'investigation des hypertension réfractaires. ♦

La prostasine épargne le sodium

de prostasine, mais elle n'explique pas comment la prostasine influence le transport de sodium. Certes les auteurs ont montré que l'aprotinine, un inhibiteur puissant de la prostasine, diminuait significativement le transport de sodium sensible à l'amiloride, c'est-à-dire celui empruntant la voie de ENaC, dans les cellules M-1, et qu'à l'inverse il augmentait en présence de prostasine recombinante. Le mécanisme de l'interaction prostasine-aldostérone reste toutefois inconnu. A titre d'hypothèse, on peut penser que l'hydrolyse enzymatique d'une sous-unité de ENaC par la prostasine active le transport de sodium à travers ce canal. La découverte de ce nouveau mécanisme devrait conduire au développement de molécules anti-prostasine pour le traitement de l'hypertension artérielle et des états de rétention de sodium. ♦



> **L'hypertrophie cardiaque reste un problème complexe et comme l'indique J.K. Liao dans son éditorial [1], l'article d'Asakura *et al.* qui vient de paraître dans *Nature Medicine* pose plus de problèmes qu'il n'en résout [2]!** Quoi qu'il en soit, il ne fait rien moins que de mettre en évidence un nouveau processus apparemment indispensable à la transduction du signal d'hypertrophie des myocytes après stimulation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Une hypertrophie des myocytes isolés de cœurs de rats nouveau-nés peut être induite par des agonistes des GPCR. Or, on sait que la transactivation du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) joue un rôle dans la signalisation induite par l'activation des GPCR. Une des molécules transactivatrices de EGF-R est HB-EGF (*heparin binding-EGF*), mais elle doit pour cela être clivée d'un pré-curseur ancré dans la membrane (proHB-EGF), processus contrôlé par une isoforme de la PKC, PKC δ . Les auteurs démontrent qu'un tel mécanisme est probablement essentiel à l'induction d'une hypertrophie des cardiomyocytes, et identifient une enzyme de la famille des ADAM (*a disintegrin and metalloprotease*) (→), l'ADAM12, comme responsable du clivage du proHB-EGF dans

ADAM à le cœur gros

ces cellules. ADAM-12 est probablement activée par l'isoforme PKC δ , à laquelle elle se lie, puis que son identification a été faite par la technique du double hybride en utilisant la PKC δ comme appât. Tout ce processus compliqué serait donc un relais indispensable entre l'activation des GPCR par ses agonistes et l'induction des signaux cellulaires aboutissant à l'hypertrophie puisque le blocage de la transactivation de l'EGF-R par les agonistes des GPCR prévient celle-là. *In vivo*, l'administration d'un inhibiteur du relargage de HB-EGF atténue l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à la coarctation de l'aorte ou à l'injection d'agonistes des GPCR chez la souris. Certes l'inhibition des métalloprotéases pourrait présenter un intérêt thérapeutique dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaques, mais avant d'envisager le blocage thérapeutique du clivage de l'HB-EGF, il faudrait être certain que cette voie n'est pas également impliquée dans la survie des mêmes myocytes. ♦

1. Liao JK. *Nat Med* 2002 ; 8 : 20.
2. Asakura M, *et al.* *Nat Med* 2002 ; 8 : 35-40.

(→) m/s
1999, n°10,
p. 1148



Une prise de sang pour vos tuyaux rouillés

> **L'utilisation de vaisseaux autologues représente la méthode de choix pour la greffe de vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 5 mm, mais de nombreux patients ne possèdent pas de vaisseaux greffables de ce calibre. La confection de vaisseaux autologues reconstitués *in vitro* à partir des cellules vasculaires du patient est une approche prometteuse mais difficile (→). Un pas dans cette direction vient d'être franchi par une équipe de Boston (MA, USA), qui a réussi à utiliser chez le mouton des cellules progénitrices endothéliales pour créer des artères autologues [1]. Le travail réalisé par ces chercheurs montre qu'il est possible d'obtenir des cellules progénitrices endothéliales à partir du sang périphérique et de les ensemer *in vitro* sur une matrice extracellulaire (en l'espèce une artère de porc privée de cellules), de telle manière qu'elles acquièrent les propriétés morphologiques et fonctionnelles de cellules endothéliales artérielles. Il faut pour cela « préconditionner » le greffon en le soumettant à des forces de cisaillement comparables à celles qui ont cours dans une artère. Après implantation, les greffons sont colonisés par des cellules musculaires lisses. Ils se sont**

avérés ouverts au flux sanguin pendant la durée de l'expérience (130 jours). Il reste bien entendu à montrer que des résultats comparables pourront être reproduits avec des cellules humaines. De plus, l'entière biocompatibilité de la matière reste à démontrer. Dans un travail antérieur, une équipe de Québec avait réussi à obtenir des vaisseaux reconstitués en utilisant exclusivement des cellules humaines en culture, sans aucun matériel synthétique ou exogène [2]. Les cellules utilisées pour obtenir les trois tuniques (intima, média et adventice) étaient respectivement des cellules endothéliales et musculaires lisses de veine de cordon ombilical et des fibroblastes de peau. Les nouveaux résultats [1] donnent des informations importantes sur la façon dont des vaisseaux autologues, présentant les caractères fonctionnels d'une artère, pourront probablement être reconstitués à partir de cellules de l'hôte. ♦

(→) m/s
2000, n°5,
p. 709

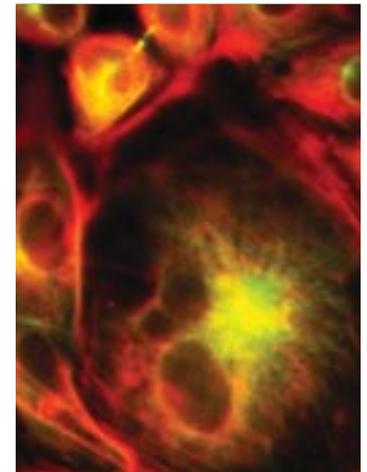
1. Kaushal S, *et al.* *Nat Med* 2001 ; 7 : 1035-40.
2. L'Heureux N, *et al.* *FASEB J* 1998 ; 12 : 47-56.

> **Le développement des soins intensifs adaptés à des prématurés** pesant moins de 1 500 g date d'environ 30 ans, entraînant évidemment un immense progrès dans leur survie sans handicap majeur. Le suivi ultérieur a cependant révélé des problèmes : troubles moteurs cérébraux, troubles respiratoires, et surtout déficit intellectuel et de développement. Des cohortes d'enfants nés entre 1977 et 1979 ont été suivies très régulièrement par une équipe de la *Case Reserve University* à Cleveland (OH, USA). À l'âge de 8-10 ans, le déficit intellectuel et des performances scolaires était plus accentué chez les enfants dont le tour de tête avait été subnormal à l'âge de 8 mois [1]. L'étude s'est poursuivie, et les mêmes auteurs publient maintenant les observations concernant de jeunes adultes nés prématurément et qui ont atteint 20 ans [2]. Ce bilan implique 242 sujets de la cohorte originale, et 233 sujets témoins de même recrutement socio-démographique. L'étude a surtout porté sur les fonctions cognitives. Ils constatent une différence significative entre les deux séries pour des critères comme le redoublement de classe ($p=0,003$), l'obtention du diplôme de fin

Les grands prématurés à l'âge adulte

1. Hack M, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 231-7.
2. Hack M, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 149-57.
3. McCormick MC, Richardson DK. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 197-8.

d'études secondaires ($p=0,04$), le commencement d'études supérieures ($p<0,001$). Le QI des prématurés est statistiquement plus faible (87 versus 92, $p<0,001$). Les auteurs ont noté, en revanche, une moindre tendance à des situations marginales ou délictueuses, consommation d'alcool ou de drogue, grossesses trop précoces chez les filles, actes justifiant une intervention de police. Le résultat global qui montre une qualité de vie similaire dans les deux groupes semble s'expliquer par une vigilance accrue des parents. Deux types de considérations pourraient, cependant, nuancer ces résultats. Les pratiques employées dans les unités de soins intensifs sont variables d'un centre à l'autre, et une étude multicentrique s'impose avant de généraliser ces résultats. Mais, surtout, les résultats présentés sont ceux d'une période où la mortalité des grands prématurés se situait à 36 %, elle est maintenant de l'ordre de 16 %. Les complications majeures de la période néonatale ont régressé, qu'en sera-t-il des déficits cognitifs ou comportementaux ultérieurs ? Enfin, dans la série des prématurés comme chez les témoins, morbidité et mortalité sont largement en rapport avec la pauvreté, comme aussi certaines naissances avant terme [3]. C'est donc au niveau socio-économique et éducatif autant que purement médical que devra se situer une prise en charge destinée à améliorer les résultats. ♦



Résistance aux anti-angiogéniques

génétiq ue des cellules cancéreuses qui développent des mécanismes de résistance, est une des principales causes d'échecs thérapeutiques. *A priori*, les molécules anti-angiogéniques devaient être à l'abri d'un tel inconvénient puisque les cellules endothéliales, non tumorales, sont génétiquement stables, et qu'une cellule tumorale, résistante ou non à un dérivé cytotoxique, a des besoins nutritifs et ne peut pas survivre en anoxie. De fait, peu de résistances aux anti-angiogéniques ont été rapportées, sauf s'ils sont utilisés seuls. Malheureusement, nous n'aurons pas le dernier mot ! Une étude publiée dans *Science* [1] démontre directement que la perte de p53 confère à la cellule une résistance à l'hypoxie. Ainsi, des cellules tumorales *p53*^{-/-}, inoculées par voie sous-cutanée, sont beaucoup moins sensibles à un traitement associant un anticorps anti-VEGF-R2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2*) et la vinblastine, que les mêmes cellules tumorales dont le gène *p53* est normal. Si la

> **La survenue de rechutes tumorales** résistant à la chimiothérapie, conséquence de l'instabilité

1. Yu JL, et al. *Science* 2002 ; 295 : 1526-8.

greffe est faite pour partie de cellules *p53*^{+/+} et de cellules *p53*^{-/-}, les premières se localisent près des vaisseaux, et les secondes, plus résistantes à l'hypoxie, au centre de la tumeur. Cet effet de p53 est indépendant de celui sur le cycle cellulaire qui est relayé par l'inhibiteur des Cdk (*cyclin dependent kinase*) p21^{ciP}. Donc retour à la case départ, c'est-à-dire qu'une inactivation de p53, présente dans 50% des cancers, et notamment lors de la progression tumorale, peut indirectement diminuer l'efficacité d'une thérapeutique anti-angiogénique. Une altération de la voie de HIF-1 α contrôlant la réponse à l'hypoxie peut avoir les mêmes conséquences que celle d'une inactivation de p53. Ces données seront importantes pour interpréter les résultats des essais thérapeutiques en cours avec les anti-angiogéniques, peut-être pour sélectionner les malades pouvant en bénéficier, et guideront pharmacologues et chimistes pour trouver une parade. ♦



Le Rap des jonctions

> **Un épithélium vu au microscope ressemble à la structure alvéolaire de la ruche des abeilles.** Les cellules ont une forme régulière, souvent pentagonale ou hexagonale, et sont jointives. Les « jonctions adhérentes » qui assurent la cohésion des cellules entre elles jouent un rôle important dans la genèse de cette structure épithéliale. Ces jonctions entre cellules sont liées au cytosquelette d'actine intracellulaire et peuvent ainsi transmettre des forces par l'intermédiaire de l'épithélium. Les protéines qui constituent ces jonctions sont distribuées d'une manière homogène à la membrane cellulaire garantissant ainsi une égale répartition des interactions avec les cellules voisines. Une de ces protéines est Rap1, de la famille des petites protéines G de la superfamille Ras. Rap1 contrôle la morphogenèse chez la drosophile : sa perte dans des clones de cellules chez la drosophile embryonnaire entraîne une altération de l'adhérence cellule-cellule et de la cohésion des épithéliums, d'où la dispersion, chez les mutants Rap1, des cellules dans le tissu normal

1. Knox AL, Brown NH, *Science* 2002 ; 295 : 1285-8.

avoisinant qui, lui, exprime Rap1. Surtout, dans ces mutants « perte de fonction », la forme hexagonale des cellules est perdue, et les protéines des jonctions se concentrent sous forme d'amas à l'interface entre les cellules mutantes mais pas à l'interface entre cellules mutantes et sauvages. Par ailleurs, Rap1 est concentrée au niveau de la jonction des cellules filles issues d'une mitose [1]. Au cours de la division cellulaire, la jonction adhérente mère donne deux jonctions filles : d'un anneau hexagonal on passe à deux. Ce tour de magie implique l'ouverture et la fermeture de la jonction au cours de la cytokinèse. Les auteurs suggèrent que Rap1 pourrait être essentielle à ce processus. La perte de Rap1 entraînerait une mauvaise ouverture/fermeture des jonctions au cours de la division, responsable d'une polarisation aberrante à l'interface entre cellules filles. Ce phénomène ouvre des perspectives intéressantes pour comprendre le lien entre la motilité et la division cellulaire, dont on connaît l'importance dans les processus tumoraux et la genèse des métastases. ♦

souris dont le gène de l'IL-12 a été invalidé suggère aussi le rôle possible de l'IL-12 endogène. *In vitro*, la quantité de dimères de pyrimidine (qui reflète le nombre de lésions de l'ADN) est moindre dans des kératinocytes traités par l'IL-12 et soumis aux UV-B que dans les cellules irradiées en l'absence d'IL-12. Cette diminution est apparemment liée à la capacité de l'IL-12 d'induire une surexpression des gènes impliqués dans le système NER, ce qui augmente l'efficacité de la réparation. Autre argument en faveur de cette hypothèse, les cellules de souris dont le gène *Xpa* a été invalidé (l'un des gènes du système NER) ou celles de patients atteints de xeroderma pigmentosum (qui ont un défaut de réparation de l'ADN) ne sont pas protégées par l'IL-12 des effets délétères des UV-B sur l'ADN. L'IL-12, connue pour ses propriétés immunorégulatrices et notamment pour son rôle fondamental dans la différenciation Th1 *versus* Th2 des lymphocytes T auxiliaires, interviendrait donc aussi dans la réparation des lésions de l'ADN après irradiation aux UV. Même si on peut se demander, comme Kathryn Senior [3], si les crèmes solaires du futur contiendront de l'IL-12, il faut convenir qu'aujourd'hui, de nombreux points restent à élucider quant aux relations entre IL-12 et système NER. Par ailleurs, il conviendrait également de déterminer si la protection des cellules épithéliales contre l'apoptose est due uniquement à leur capacité accrue de réparer l'ADN, ou si l'IL-12 ne joue pas également un rôle direct sur les mécanismes de l'apoptose comme cela a été montré récemment pour les lymphocytes T [4]. ♦

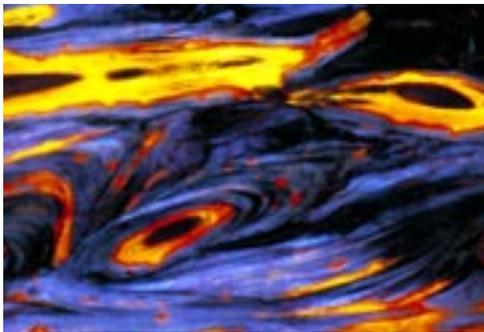
> En Europe et aux États-Unis, l'incidence des cancers de la peau est en constante augmentation, qu'il s'agisse des mélanomes liés à des expositions intermittentes et intenses au soleil, ou des carcinomes baso- et spinocellulaires associés à des expositions chroniques au soleil [1]. Le développement de ces derniers est

lié directement aux lésions de l'ADN causées par les ultraviolets (UV). Normalement, l'organisme se débarrasse des cellules présentant des lésions de l'ADN induites par les rayonnements UV-B, soit par le système de réparation par excision de nucléotides (NER) ou bien, dans le cas où l'ADN ne pourrait pas être réparé, en induisant leur mort par apoptose. Un article publié en janvier 2002 dans *Nature Cell Biology* indique qu'une interleukine serait capable de moduler ces deux mécanismes [2]. En effet, l'IL-12 protégerait de l'apoptose les cellules de l'épiderme exposées aux UV-B et ceci aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. L'augmentation du nombre de cellules apoptotiques chez des

Sur la plage avec l'IL-12

1. Gloster HM Jr, Brodland DG. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 217-26.
2. Schwarz A, et al. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 26-31.
3. Senior K. *Lancet* 2001 ; 358 : 1878.
4. Palmer EM, et al. *J Immunol* 2001 ; 167 : 749-58.

> **La dysplasie immuno-osseuse de Schimke se manifeste** cliniquement par un retard de croissance, une atteinte rénale, des infections à répétition, des épisodes d'ischémie cérébrale, ainsi que par une lentiginose cutanée. Cette maladie rare, de transmission autosomique récessive, est très grave puisque létale au cours de la première décennie. Toutefois, il existe des formes moins sévères et la variabilité (y compris intrafamiliale) avait fini par faire douter de la réalité de cette entité. Il est désormais certain qu'elle existe. En effet, un groupe international coordonné par une équipe de Houston (Texas, USA) a d'abord, sur la base de critères d'inclusion précis, rassemblé 26 familles. Grâce à la consanguinité de quatre de ces familles, une liaison a été trouvée en 2q35 par analyse de ségrégation. Parmi les nombreux gènes de la région, s'étendant sur 13,5 cM, l'équipe a choisi d'étudier un gène nommé *SMARCAL1* (pour *SWI/SNF-related, matrix associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like protein 1*) [1]. Isolé récemment chez l'homme et chez la souris au cours d'une recherche de séquences analogues au domaine SNF2 [2], il faisait un bon candidat pour une maladie multisystémique. Il code en effet pour une protéine SNF2, voisine de celle de la levure (*sucrose non fermenting*) connue aussi sous le



Halte-là ... Tumstatine

> **L'observation que des peptides issus** de coupures protéolytiques sont eux-mêmes porteurs d'une activité enzymatique n'est évidemment pas nouvelle.

L'angiostatine et l'endostatine, fragments du plasminogène et du collagène XVIII respectivement ont défrayé la chronique (jusqu'au *New York Times*) il y a quelques années par leur capacité de bloquer le développement tumoral en inhibant la néovascularisation, sans entraîner de résistance [1]. Mais ces grands espoirs ne se concrétisent pas dans les premiers essais cliniques chez l'homme. C'est dans ce contexte qu'apparaît la tumstatine (*de tumor stasis*) issue de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV. En agissant sur l'intégrine $\alpha v \beta 3$, dont on connaît l'importance dans le fonctionnement des cellules endothéliales, la tumsta-

SWI-SNF fait des siennes

vocabulaire SWI2, qui active la transcription de nombreux gènes. Les protéines de la famille SNF2 contiennent un domaine d'environ 400 acides aminés avec 7 motifs que l'on retrouve aussi dans les hélicases. Elles forment des complexes qui interviennent dans le remodelage de la chromatine pendant la réplication de l'ADN et la régulation des gènes. On connaît d'autres protéines de cette famille impliquées dans des maladies humaines, comme ATRX (pour α -thalassémie avec retard mental) et ERCC6 dans le syndrome de Cockayne. Chez les malades des 26 familles, de très nombreuses mutations ont été découvertes sur chacun des deux allèles : certaines doivent entraîner une perte de fonction de la protéine, d'autres sont des mutations faux sens et il est intéressant de noter que celles-ci ont été trouvées dans les familles les moins touchées, les malades étant indemnes d'infections répétées et d'ischémie cérébrale. Il est encore un peu tôt pour en tirer des conclusions sur la relation génotype-phénotype, mais la poursuite de cette étude nous

1. Boerloel FB, et al. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 215-20.
2. Coleman MA, et al. *Genomics* 2000 ; 65 : 274-82.

éclairera, non seulement la fonction de *SMARCAL1*, mais aussi, de façon plus générale, sur les rôles respectifs de chacun des domaines conservés dans les protéines SNF2. ♦

1. Boehm T, et al. *Nature* 1997 ; 390 : 404-7.
2. Maeshima Y, et al. *Science* 2002 ; 295 : 140-3.

tine provoquerait leur apoptose [2]. L'action de la tumstatine est unique, et la distingue des autres anti-angiogéniques : dans les

cellules endothéliales, elle inhibe spécifiquement la synthèse protéique passant par le *capping* des ARN messagers (modification en 5' du transcrit qui permet à l'ARNm d'être reconnu, transporté et protégé de la dégradation). L'action de la tumstatine sur cette traduction protéique passe obligatoirement par l'intégrine $\alpha v \beta 3$ puisque, dans les cellules de souris $\beta 3^{-/-}$, la tumstatine n'est plus capable d'inhiber la synthèse protéique [2]. La tumstatine bloque en fait une cascade de kinases déjà caractérisée ($\alpha v \beta 3 \rightarrow$ FAK [*focal adhesion kinase*] \rightarrow PI3K \rightarrow Akt \rightarrow facteur d'initiation de la traduction eIF4E). En revanche, l'intermédiaire moléculaire qui détermine la spécificité d'action de la tumstatine sur les cellules endothéliales reste très important à isoler dans l'optique d'une action anti-angiogénique ciblée spécifiquement sur le système endothélial. ♦



1. Covic L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 643-8.

Les pepducines donnent du peps

> **Les récepteurs liés aux protéines G ont une structure commune** faite d'une partie centrale hélicoïdale à sept domaines transmembranaires réunis par trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires alternées avec, aux deux extrémités, des segments N- et C-terminaux. Ces récepteurs, après fixation de leurs ligands spécifiques, subissent un changement de conformation, activant ainsi la protéine G hétérotrimérique qui leur est associée. C'est la première étape de la signalisation intracellulaire aboutissant à l'effet biologique. Les expériences de mutagenèse dirigée ont montré le rôle essentiel de la troisième boucle intracellulaire du récepteur (i3) dans le couplage à la protéine G. Il était donc logique de se demander si des peptides synthétiques reproduisant la structure de cette région seraient capables d'activer directement la protéine G en court-circuitant l'étape de liaison du ligand au récepteur. Covic *et al.* [1] ont dans ce but synthétisé un peptide comprenant 19 acides aminés présents dans la boucle i3 du récepteur de type I activé par les protéases (PAR-1) auquel a été adjoint un acide gras, l'acide palmitique,

afin de lui conférer un caractère hydrophobe facilitant la traversée de la membrane. PAR-1 est normalement activé après hydrolyse enzymatique de son extrémité N-terminale par la thrombine

et repliement du segment resté attaché à la membrane (→). Le peptide synthétique mis en présence de plaquettes a entraîné leur agrégation en même temps que l'élévation du calcium intracellulaire, preuve de l'activation de la protéine Gq associée au récepteur, événement immédiatement suivi par l'activation de la phospholipase C. Il est à noter que si le peptide synthétique remplace le ligand - la thrombine dans ce cas - il ne peut pas se passer d'un récepteur intact. Il est en effet inactif si les cellules expriment un récepteur tronqué dépourvu de son domaine intracytoplasmique. L'hypothèse est que le peptide se lierait d'abord à cette région du récepteur avant d'activer la protéine Gq. Le peptide utilisé à faibles concentrations a un effet stimulateur, mais devient inhibiteur à concentrations élevées, probablement parce qu'il se fixe à un deuxième site de faible affinité. Ce mécanisme s'applique à au moins deux autres récepteurs, le récepteur de type II activé par les protéases (PAR-2) et le récepteur de type IV de la mélanocortine, ce dernier étant associé à une protéine Gs qui stimule l'adénylate cyclase. Les pepducines représentent donc une nouvelle classe de peptides actifs dont on peut prévoir l'utilisation thérapeutique. ♦

(→) m/s
2002, n°1,
p. 19



Page 409 : grotte de Lascaux (photo Cnrs)
Page 411 : culture primaire d'hépatocytes sur collagène (photo B. Clément, © Photothèque Inserm)
Quand la science rejoint l'art
Collection photographique de l'Inserm (© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)
page 410 : Abysses, page 412 : Libellule,
page 414 : Infusion, page 416 : Diaprure,
page 417 : Fossile, page 418 : Joyau,
page 420 : Comète, page 421 : Au cœur de la malachite

Les brèves de ce numéro ont été préparés par :

Jean-Claude Ameisen EMI U.492, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Robert Barouki** Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Pascale Borensztein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** Dynamique des systèmes neuro-endocriniens, Centre Paul Broca, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Philippe Ravaud** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Jean-Paul Renard** Unité de biologie du développement et biotechnologie, Inra, 78352 Jouy-en-Josas, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France. **Joëlle Wiels** Laboratoire interactions moléculaires et cancer, Cnrs UMR 1598, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, France.