



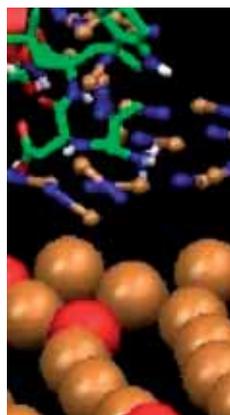
SOMMAIRE DES BRÈVES

- 681 • Autopsie d'un souvenir de peur
- 682 • La midkine : un nouvel acteur du système rénine-angiotensine
- 682 • Traitement du cancer du foie par un microARN
- 683 • Un nouveau syndrome inflammatoire héréditaire par mutation de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1
- 683 • Interaction entre génétique germinale et somatique au locus JAK2
- 684 • L'histone désacétylase-3 (HDAC3) des apicomplexes : une cible thérapeutique prometteuse ?
- 684 • Le mystère d'une femme à barbe enfin élucidé
- 685 • Anticorps anti-TNF et *Mycobacterium tuberculosis*
- 685 • Polymorphismes du gène du composant 3 (C3) du complément et transplantation rénale
- 686 • *Ambystoma mexicanum* tu nous déçois
- 686 • « Le poumon vous dis-je... le poumon »

Autopsie d'un souvenir de peur

1. Han JH, et al. *Science* 2009 ; 323 : 1492-6.

➤ **Nous oublions difficilement nos expériences de peur.** Lorsque nous avons vécu un événement effrayant, sa trace semble fixée dans notre cerveau, et même s'il est possible de faire face à cette peur et parfois même de la dépasser, son souvenir pourra réapparaître des années plus tard, par exemple à l'occasion d'une réactualisation du contexte. Pourra-t-on un jour effacer définitivement les souvenirs traumatisants de notre mémoire ? Une étude publiée dans *Science* rapporte comment une équipe internationale a pu fabriquer des souvenirs de peur chez la souris, puis a réussi à abolir l'expression de cette peur en détruisant les neurones responsables de son stockage dans le cerveau [1]. Les auteurs ont mené une série d'expériences de conditionnement aversif en produisant un signal auditif suivi d'une décharge électrique. Les rongeurs apprennent ainsi à associer le son à la sensation douloureuse. Chez ces animaux (comme chez l'humain), lorsqu'un souvenir cause un sentiment de crainte, c'est une petite région du cerveau en forme d'amande, appelée l'amygdale latérale, qui est activée. Ce ne sont cependant pas tous les neurones de l'amygdale qui entrent en action, mais seulement une sous-population neuronale exprimant des taux élevés du facteur de transcription CREB (3',5'-cyclic adenosine monophosphate response element binding protein). Les chercheurs ont mis au point un « interrupteur génétique » permettant l'expression simultanée du facteur CREB, de la protéine fluorescente verte et d'un gène rendant les neurones de certaines souris génétiquement modifiées sensibles à la toxine diphtérique. Après injection dans l'amygdale latérale, la construction fabriquée permet de repérer et de détruire (après administration de la toxine diphtérique) les neurones surproduisant la protéine CREB, c'est-à-dire ceux préférentiellement activés lors du conditionnement aversif. Grâce à ce système sophistiqué, les scientifiques ont montré que l'ablation de cette population neuronale exprimant CREB provoquait une amnésie sélective : les souris transgéniques étaient devenues incapables de se

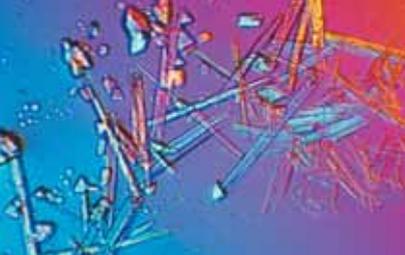


souvenir des peurs inoculées par le conditionnement auditif. En revanche, l'élimination

au hasard dans l'amygdale latérale d'un nombre équivalent de neurones exprimant cette fois des taux variables de CREB a laissé intacte l'empreinte de la peur dans la mémoire des souris. Cette étude est remarquable car elle lève une part du mystère qui entoure l'archivage des souvenirs dans le cerveau. C'est en effet la première fois qu'un lien formel est établi entre une population spécifique de neurones et un type particulier de trace mnésique. Un long chemin reste à parcourir avant de développer un traitement contre le stress post-traumatique (survenant après un accident grave, un viol ou un attentat), ou la fabrication d'une petite pilule capable d'effacer à souhait les souvenirs gênants. Cette avancée nous pose cependant une question éthique d'un type nouveau : comme les sentiments de crainte, de peur contribuent autant à façonner notre identité qu'à nous protéger, dans quelle mesure est-il raisonnable de vouloir les supprimer ? Enfin, on ne peut s'empêcher de se demander, dans l'ambiance terrifiante du célèbre film américain *Total Recall* : à quand la fabrication de souvenirs agréables ? ♦

Abdel Aouacheria

Institut de biologie et chimie des protéines
IBCP-CNRS UMR 5086
Laboratoire d'apoptose et oncogénèse
7, passage du Vercors
69367 Lyon Cedex 07, France
a.aouacheria@ibcp.fr



> **La midkine (MK) est un facteur de croissance** impliqué dans la cancérogenèse, l'inflammation et la fibrose, en particulier la sclérose glomérulaire associée au dia-

bète [1]. De plus, le déficit en MK observé chez les souris invalidées pour le gène *Mdk* s'accompagne d'une augmentation de l'expression vasculaire d'angiotensinogène et de rénine alors que celle de l'enzyme de conversion est diminuée. Hobo *et al.* [2] viennent de montrer que le mécanisme de ces effets était la stimulation de l'expression de l'enzyme de conversion par la MK. Pour cela, ils ont utilisé le modèle d'insuffisance rénale chronique par néphrectomie aux 5/6^e chez des souris *Mdk*^{-/-} et des souris sauvages. La pression artérielle systolique augmenta significativement deux semaines après l'intervention chez les souris sauvages, et une insuffisance rénale s'installa avec des lésions rénales sévères (sclérose glomérulaire, dilatation tubulaire et fibrose interstitielle). Au contraire, la pression artérielle et la fonction rénale restèrent normales et les lésions rénales modérées chez les souris *Mdk*^{-/-}. L'hypertension et l'insuffisance rénale relevaient de la stimulation du système rénine-angiotensine, conséquence de l'expression accrue de l'enzyme de conversion dans les poumons associée à celle de MK dont la concentration plasmatique était également élevée contrairement aux résultats chez les souris *Mdk*^{-/-}. Le rôle initiateur de MK était démontré *in vitro* par l'observation d'une expression accrue de l'enzyme de conversion dans des cellules endothéliales de microvaisseaux pulmonaires humains cultivées en présence de MK. En outre, l'administration en continu

1. Kosugi T, *et al.* *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 9-19.

2. Hobo A, *et al.* *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1616-25.

La midkine : un nouvel acteur du système rénine-angiotensine

de MK exogène à des souris *Mdk*^{-/-} restaurait le phénotype observé après néphrectomie chez les souris sauvages. La question suivante était de savoir pourquoi l'expression de MK était augmentée dans ce modèle d'insuffisance rénale. Il semble que la raison en soit le stress oxydatif comme le suggère la présence accrue de NADH/NADPH oxydase-1, -2 et -4 dans les poumons après néphrectomie aux 5/6^e. Un argument supplémentaire est la diminution de l'expression de la MK et de la concentration plasmatique d'angiotensine II avec diminution de la pression artérielle constatées chez les souris sauvages après administration de tempol (un anti-oxydant). L'activation du système rénine-angiotensine au cours de l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle qui s'ensuit pourraient donc être attribuées à l'augmentation de la MK qui entraîne une expression accrue de l'enzyme de conversion dans les poumons. Il s'agit là de la première démonstration du rôle des poumons dans le développement d'une insuffisance rénale chronique. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

> Dérégulez un seul microARN (miARN) et c'est

l'expression de centaines de protéines cibles différentes qui est potentiellement modifiée ! C'est sur ce constat que s'est basée l'équipe de Mendell (Ohio, États-Unis) pour tenter d'inhiber la carcinogenèse hépatique [1]. Dans une étude préalable, cette équipe américaine avait en effet montré que l'expression du miR-26a, un des plus exprimés dans le foie, était très diminuée dans un modèle inductible d'hépatocarcinome cellulaire (HCC) murin dépendant de c-MYC. Ce résultat a été confirmé dans des échantillons d'HCC humains. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse qu'une expression forcée de ce miR dans la tumeur pouvait avoir un effet anti-tumoral. Une première étude *in vitro* à partir de cellules d'hépatome humain (HepG2) révèle que l'expression accrue de miR-26a induit un blocage du cycle cellulaire des cellules tumorales en G1 en réprimant les cyclines D2 et E2. Les bases étaient donc acquises pour tester l'efficacité thérapeutique d'une surexpression hépatique *in vivo* sur la progression tumorale. Des souris présentant une expression inductible du transgène humain *MYC* et qui développent systématiquement en moins de 3 mois des tumeurs hépatiques ont servi de modèle. Les auteurs ont injecté chez ces souris, par voie intraveineuse, un virus adéno-associé (AAV) portant le miR-26a associé à la protéine fluorescente GFP dans l'unité transcriptionnelle du facteur d'élongation 1 alpha (d'expression ubiquiste). Une efficacité moyenne de transduction de l'ordre de 90 % des hépatocytes a ainsi été obtenue. Alors que 6 souris sur 8 développent des tumeurs agressives du foie dans le groupe contrôle (injectées avec un AAV exprimant uniquement la GFP), seules deux souris sur 10 ayant reçu le miARN subissent une telle évolution. De façon remarquable, ces deux animaux présentent un niveau de transduction plus faible, suggérant un effet dose de ce type d'appro-

Traitement du cancer du foie par un microARN

1. Kota J, *et al.* *Cell* 2009 ; 137 : 1005-17.

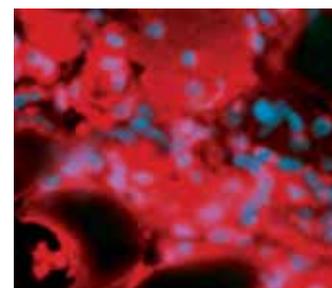
che. L'analyse des foies ainsi traités révèle que la surexpression du miARN a bien eu un effet anti-

prolifératif et pro-apoptotique alors que l'oncogène initiateur du processus tumoral, *MYC*, n'est pas une cible directe de ce microARN. Par ailleurs, la surexpression de ce miARN ne semble pas avoir d'effet délétère dans les hépatocytes non tumoraux. Ces résultats sont donc particulièrement prometteurs pour une affection qui représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde. En effet, les traitements à visée curative que sont la transplantation, la résection chirurgicale ou la destruction percutanée ne concernent que les patients porteurs de petits CHC et la survie sans ce type de traitement est de 5 % à 5 ans. Si l'heure de la délivrance thérapeutique des miARN a décidément sonné, il convient néanmoins de rester prudent, le passage de la souris à l'homme des différentes approches de thérapie génique du cancer ayant souvent été source de déception ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

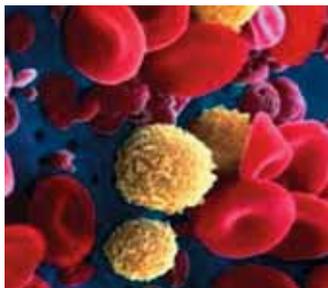
gilgenkrantz@cochin.inserm.fr



Un nouveau syndrome inflammatoire héréditaire par mutation de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1

► **Les maladies auto-inflammatoires constituent un groupe de maladies héréditaires** associant fièvre, inflammation systémique et atteinte de nombreux organes. Les plus connues sont la fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique et la fièvre hibernienne familiale ou TRAPS (*tumor necrosis factor-receptor associated periodic syndrome*). Aksentijevich *et al.* [1] viennent de décrire une nouvelle maladie inflammatoire résultant de mutations du gène de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (*IL1RN*). Neuf enfants ont été examinés à la période néonatale. Ils présentaient une éruption pustuleuse, des gonflements articulaires, des lésions de la muqueuse buccale et des douleurs aux mouvements. L'examen des biopsies cutanées montrait un envahissement du derme et de l'épiderme par des neutrophiles et une hyperkératose. Les lésions osseuses étaient prédominantes avec ostéolyse multifocale, déformations osseuses et fusion des vertèbres cervicales, et à l'examen histologique, une ostéomyélite purulente avec fibrose. Aucun patient n'était fébrile. On observait un syndrome inflammatoire biologique. Trois enfants sont morts au cours de l'étude à respectivement 2 mois, 21 mois et 9, 5 ans. Sept des neuf enfants étaient porteurs de mutations homozygotes affectant *IL1RN* et deux d'entre eux avaient des parents hétérozygotes pour la mutation. L'étude des populations (Hollande et Porto-Rico) où furent découvertes deux des mutations en cause suggère dans ces 2 cas un effet

► **Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des hémopathies malignes caractérisées** par une hyperplasie d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes. Indépendamment de la leucémie myéloïde chronique liée à un gène de fusion, conséquence d'une translocation (9;22), les autres SMP, comme la polyglobulie primitive et la thrombocytémie essentielle, s'accompagnent souvent d'une mutation clonale du gène *JAK2*. En 2005, en effet, plusieurs équipes, dont celle de W. Vainchenker [1], ont trouvé une mutation somatique avec gain de fonction par substitution d'une valine en phénylalanine en position 617 dans un domaine régulant négativement l'activité kinase de la protéine *JAK2* dans des polyglobulies de Vaquez et des thrombocytémies essentielles (dans 95 % et 50 à 60 % des cas respectivement). De plus, conséquence d'une recombinaison mitotique (avec perte de l'hétérozygotie du bras court du chromosome 9), cette mutation *JAK2*^{V617F} existe souvent à l'état homozygote dans les polyglobulies. On savait aussi depuis longtemps qu'il existait une prédisposition familiale aux SMP sans qu'on n'ait pu l'expliquer. Mais en analysant les haplotypes des sujets atteints de SMP, en particulier dans les cas familiaux, trois équipes de chercheurs viennent d'observer, grâce à un SNP situé à proximité de *JAK2*, un polymorphisme dans ces familles [2, 4]. Un haplotype qui inclut la partie 3' de *JAK2* est lié à une prédisposition (4 fois plus grande) à développer un SMP avec apparition de la mutation *JAK2*^{V617F}. Il est certain que polymorphisme germlinal et mutation somatique sont liés puisque, chez les hétérozygotes pour l'haplotype à risque, c'est bien en *cis* et non pas en *trans* que survient la mutation *JAK2*^{V617F} acquise. Comment cet haplotype peut-il entraîner la mutation somatique ? S'agit-il d'une hypermutabilité avec une mutation possédant un avantage



fondateur. Les mutations d'*IL1RN* produisent une protéine tronquée qui n'est pas sécrétée, ce qui a été démontré *in vitro* à partir de leucocytes de patients ou de cellules saines transfectées avec le gène mutant. Cette absence de sécrétion de l'antagoniste physiologique du récepteur de l'IL1- β potentialise la réponse des cellules à l'IL1- β . Il s'ensuit une production accrue de nombreuses cytokines pro-inflammatoires responsable des symptômes. Les porteurs hétérozygotes étaient asymptomatiques et sans anomalie de production des cytokines *in vitro*. Les patients furent traités avec l'Anakinra, forme recombinante de l'IL1RN. Tous sauf un présentèrent une rémission clinique et biologique totale. Le malade de Porto-Rico porteur d'une délétion homozygote sur le chromosome 2q incluant en plus de *IL1RN* d'autres gènes de la famille de l'IL1- β fut plus résistant au traitement, suggérant que l'inactivation de ces gènes supplémentaires influençait également le syndrome inflammatoire. Les auteurs proposent le terme de DIRA (*deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist*) pour cette maladie caractérisée par un syndrome inflammatoire généralisé atteignant plus particulièrement la peau et le squelette et engageant le pronostic vital en l'absence de traitement. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Interaction entre génétique germinale et somatique au locus *JAK2*

1. Ugo V, *et al. Med Sci (Paris)* 2005 ; 6-7 : 669-70.
2. Jones AV, *et al. Nat Genet* 2009 ; 41 : 446-9.
3. Olcaydu D, *et al. Nat Genet* 2009 ; 41 : 450-4.
4. Kilpivaara O, *et al. Nat Genet* 2009 ; 41 : 455-9.

sélectif ? L'hypothèse est confortée, dans la publication autrichienne [3], par des mutations somatiques survenues à plusieurs reprises dans des clones différents chez trois sujets porteurs de l'haplotype à risque. Il reste cependant des interrogations : pourquoi cet haplotype est-il lié également à la maladie de Crohn ? Pourquoi se trouve-t-il plus fréquemment (bien qu'assez faiblement) chez des sujets atteints de SMP mais sans mutation *JAK2*^{V617F} ? Enfin, comment un polymorphisme pourrait-il agir sur un triplet à distance en favorisant une mutation ? Une hypothèse alternative est proposée : la mutation *JAK2*^{V617F} surviendrait chez tous les individus, mais chez ceux qui ont l'haplotype à risque, elle aurait un avantage sélectif et formerait un clone, alors que chez les autres, celui-ci s'éteindrait sous l'effet de l'apoptose et de l'extinction/différenciation des cellules souches mutées. Le phénomène est passionnant car il va éclairer les mécanismes interagissant entre structure germinale et mutations somatiques dans les processus néoplasiques. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

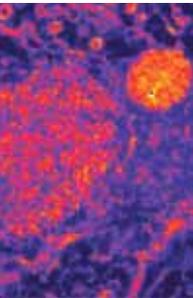
sgilgenkrantz@medecinesciences.org



L'histone désacétylase-3 (HDAC3) des apicomplexes : une cible thérapeutique prometteuse ?

> Les parasites du phylum *Apicomplexa* sont des agents infectieux majeurs en médecine humaine et vétérinaire. Ils sont responsables en particulier du paludisme (*Plasmodium sp.*), de la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) [1], et de la theileriose tropicale (*Theileria annulata*), une protozoose bovine. La différenciation parasitaire, au centre de la pathogénèse, est accompagnée par l'expression coordonnée dans le temps et dans l'espace de nombreux gènes. La transcription de ces gènes requiert un nombre limité de facteurs de transcription spécifiques, mais le remodelage de la chromatine (modifications d'histones) semble jouer un rôle régulateur clé [2], en particulier les histones désacétylases (HDAC). Bougdour *et al.* [3] viennent de montrer qu'il est possible d'interférer avec la différenciation parasitaire en

inhibant spécifiquement une histone désacétylase du parasite, sans affecter les enzymes de la cellule hôte. Les auteurs montrent que les inhibiteurs HDACi de la famille des tétrapeptides cycliques, en particulier la molécule FR235222, ciblent spécifiquement l'enzyme HDAC3 des parasites. Comment expliquer la spécificité d'action observée ? L'hypothèse retenue est qu'elle serait liée à l'insertion, au cours de l'évolution, et ce exclusivement dans le phylum des Apicomplexes, de deux acides aminés (A98T99) dans le site catalytique des enzymes HDAC3. Ainsi, des parasites *T. gondii* mutés dans TgHDAC3 (T99A ou T99I) résistent mieux au traitement par le FR235222. Les parasites sauvages



1. Garcia-Cruz D, *et al.* *Clin Genet* 2002 ; 61 : 321-9.
2. Fantauzzo KA, *et al.* *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 3539-51.
3. Sun M, *et al.* *Am J Hum Genet* 2009 ; 84 : 1-7.
4. Sharp AJ. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 135-44.
5. Bondeson J, Miles AE. *Am J Med Genet* 1993 ; 47 : 198-212.

> Indépendamment des troubles hormonaux qui peuvent entraîner une augmentation de la pilosité, on connaît actuellement une dizaine d'hypertrichoses congénitales généralisées (HCG) d'origine génétique, parmi lesquelles on trouve une forme récessive autosomique (avec dysplasie squelettique), une forme liée à l'X et plusieurs formes autosomiques dominantes dont l'une, encore appelée syndrome d'Ambas, est associée à une inversion du chromosome 8 [1]. Une étude récente semble montrer que celle-ci a pour conséquence un effet de position sur *TRPS1* (*trichorhino phalangien syndrome 1*) [2]. Une autre forme d'HCG, dite terminalis ou HCGT, pour la distinguer des autres, dont les poils sont très longs et répartis sur tout le corps, s'accompagne d'hypertrophie gingivale et de dysmorphie faciale. Son origine génétique, jusqu'à présent inconnue, vient d'être découverte par un groupe de chercheurs chinois, à partir de 3 familles de l'ethnie Han¹ étudiées sur 3 générations regroupant 16 sujets atteints [3]. L'hypertrichose est caractéristique sans qu'il existe d'hypertrophie gingivale mais avec la même dysmorphie faciale (nez épaté, lèvres épaisses, grandes oreilles avec lobe volumineux et poilu). Une étude sur génome entier effectuée dans une des familles a montré une région d'intérêt sur le chromosome 17 en 17q24, et a été confirmée dans les autres. L'analyse de cette région montre une microdélétion chez les patients (absente chez les membres indemnes et chez 434 sujets chinois témoins). Pour chaque famille, les points de cassure diffèrent et, dans un cas sporadique avec un phénotype très voisin et hyperplasie gingivale, une microduplication avec inversion de la même région a été observée. Il s'agit de CNV (variations du nombre de copies) d'une région génomique sur le chromosome 17. Les auteurs supposent que ces CNV agiraient



Juliana Pastrana (d'après Saltarino, 1895)

1. Buzoni-Gatel D, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 191-6.
2. Hakimi MA, Deitsch KW. *Curr Opin Microbiol* 2007 ; 10 : 357-62.
3. Bougdour A, *et al.* *J Exp Med* 2009 ; 206 : 953-66.

traités avec la molécule présentent un défaut de division cellulaire, en particulier une incapacité des cellules filles à se former à l'intérieur de la cellule mère (endodyogénie). Les auteurs ont ensuite identifié le réseau de gènes sous le contrôle de TgHDAC3 en déterminant par la technique de ChIP-on-chip (immunoprécipitation de la chromatine couplée à une hybridation sur puce à ADN) le profil d'acétylation de l'histone H4, avant et après traitement avec le FR235222. De façon intéressante, les gènes de *T. gondii* réprimés par l'enzyme correspondent aux stades parasitaires bradyzoïte et sporozoïte, et ce alors que l'expérience a été réalisée avec des tachyzoïtes (stade répliatif). HDAC3 est donc au cœur du processus de (re)programmation parasitaire. De plus, le FR235222 est capable d'interférer avec le développement du parasite de rongeurs, *P. berghei* [3]. L'efficacité du FR235222 et d'analogues encore plus efficaces est maintenant à l'essai dans les modèles rongeurs afin de déterminer leur capacité à perturber *in vivo* le cycle parasitaire de *T. gondii* et *P. berghei*, avec à terme l'opportunité de les utiliser chez l'homme. ♦

Gordon Langsley

Institut Cochin

24, rue du Faubourg Saint-Jacques

75014 Paris, France

gordon.langsley@inserm.fr

à distance sur le gène *SOX9* connu pour jouer un rôle

dans la croissance des poils : les souris invalidées pour le gène *Sox9* ont une alopecie ; une augmentation de l'expression de *SOX9* pourrait entraîner une hypertrichose sur tout le corps. Les techniques telles que les CGH-arrays (hybridation génomique comparative) ont souligné récemment l'importance de ces CNV en pathologie humaine (en 1q21.1 pour le syndrome TAR², 16p13.11 pour une forme d'autisme, 22q11.21 pour le syndrome cardio-vélo-facial) [4]. Les CNV de la région 17q24.2-q24.3 sont donc à rechercher dans les HGCT avec ou sans hypertrophie gingivale. Une des femmes à barbe les plus connues, Juliana Pastrana (1834-1860) était atteinte de ce syndrome [5]. Cette jeune mexicaine d'origine indienne fut exhibée dans les foires, d'abord en Amérique, puis en Europe où elle fut examinée par des médecins à Londres et à Paris. Elle mourut à Moscou, après avoir donné naissance à un garçon également atteint d'HGC. Mais sa renommée ne s'arrêta pas pour autant car elle fut embaumée ainsi que son enfant et leurs momies continuèrent à attirer les foules des décennies durant. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

² Thrombocytopénie avec absence de radius.

¹ Ethnie chinoise la plus fréquente.

Anticorps anti-TNF et *Mycobacterium tuberculosis*

1. Botha J, Ryffel B. *J Immunol* 2002 ; 171 : 3110-8.
2. Bruns H, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1167-77.
3. Stegelmann F, et al. *J Immunol* 2005 ; 175 : 7474-83.

l'arthrite ankylosante, maladie de Crohn, etc. Très vite, cependant, une complication majeure est apparue sous la forme d'une augmentation de l'incidence de tuberculose pulmonaire et notamment la réactivation de formes latentes [1]. Quel en était le mécanisme ? Ce fait permettait-il une meilleure appréhension du mécanisme immunitaire mis en jeu contre *M. tuberculosis* ? Une équipe allemande d'Ulm et Erlangen en propose l'interprétation après plusieurs années d'étude [2]. Le TNF, élément central de la cascade de cytokines dans les processus inflammatoires destructeurs à l'œuvre dans la PR, est aussi une molécule clé de l'immunité contre une bactérie intracellulaire, et sa déplétion réactive chez la souris une maladie latente. La défense de l'hôte contre la tuberculose met en jeu traditionnellement des effecteurs de l'immunité cellulaire : les cellules T CD4⁺ libérant l'interféron- γ sont bien connues, mais certaines catégories de cellules T CD8⁺ interviennent aussi et leur action antimicrobienne s'exerce via la perforine et la granulysine [3]. La granulysine, de la famille des saposines, est exprimée dans les granules intracellulaires de lymphocytes cytotoxiques, en particulier les cellules T effectrices mémoire ; les fonctions polyvalentes de ces cellules T_{EMRA} (CD8⁺CCCR7⁺CD45RA⁺) comportent, outre un support de l'inflammation, la lyse de cellules tumorales et la destruction de pathogènes. L'hypothèse a été émise que des anticorps anti-TNF modifiaient la défense de l'hôte en s'attaquant à cette population clé. L'absence de granulysine chez la souris a

> **L'emploi d'anticorps anti-TNF** (*tumor necrosis factor*) comme

l'infliximab a été une révolution dans le traitement des maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondy-

l'arthrite ankylosante, maladie de Crohn, etc. Très vite, cependant, une complication majeure est apparue sous la forme d'une augmentation de l'incidence de tuberculose pulmonaire et notamment la réactivation de formes latentes [1]. Quel en était le mécanisme ? Ce fait permettait-il une meilleure appréhension du mécanisme immunitaire mis en jeu contre *M. tuberculosis* ? Une équipe allemande d'Ulm et Erlangen en propose l'interprétation après plusieurs années d'étude [2]. Le TNF, élément central de la cascade de cytokines dans les processus inflammatoires destructeurs à l'œuvre dans la PR, est aussi une molécule clé de l'immunité contre une bactérie intracellulaire, et sa déplétion réactive chez la souris une maladie latente. La défense de l'hôte contre la tuberculose met en jeu traditionnellement des effecteurs de l'immunité cellulaire : les cellules T CD4⁺ libérant l'interféron- γ sont bien connues, mais certaines catégories de cellules T CD8⁺ interviennent aussi et leur action antimicrobienne s'exerce via la perforine et la granulysine [3]. La granulysine, de la famille des saposines, est exprimée dans les granules intracellulaires de lymphocytes cytotoxiques, en particulier les cellules T effectrices mémoire ; les fonctions polyvalentes de ces cellules T_{EMRA} (CD8⁺CCCR7⁺CD45RA⁺) comportent, outre un support de l'inflammation, la lyse de cellules tumorales et la destruction de pathogènes. L'hypothèse a été émise que des anticorps anti-TNF modifiaient la défense de l'hôte en s'attaquant à cette population clé. L'absence de granulysine chez la souris a

contraint à mener l'étude sur des cellules humaines en comparant malades et témoins. La chute des taux de perforine et de granulysine au cours du traitement par l'infliximab n'est pas due à une diminution de la synthèse de ces protéines, mais à une chute du nombre des cellules T qui les expriment, cellules CD8⁺ T_{EMRA} en particulier (chute de 30 % environ). Le mécanisme est le suivant : la majorité de ces cellules CD8⁺ T_{EMRA} expriment du TNF transmembranaire qui peut être détecté par la fixation de l'anti-TNF infliximab biotinylé. Elles sont de ce fait susceptibles d'être lysées par l'intermédiaire du complément. L'activité des cellules T vis-à-vis de *M. tuberculosis* peut être restaurée *in vitro* par l'administration de cellules T CD8⁺ T_{EMRA} autologues. L'ensemble de ces résultats non seulement a identifié les cellules CD8⁺ T_{EMRA} comme des agents effecteurs antimicrobiens, mais propose aussi un mécanisme de réactivation d'une infection tuberculeuse latente lors d'un traitement par anticorps anti-TNF qui réduit le nombre de ces cellules riches en granulysine. Le processus observé au cours du traitement de maladies auto-immunes par l'infliximab aura permis de comprendre comment une certaine catégorie de cellules T effectrices, outre son rôle dans l'inflammation, a aussi un rôle clé dans la défense de l'hôte contre la tuberculose. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

> **Le rôle pronostique des polymorphismes du gène codant** le composant 3 (C3) du complément semble sérieusement remis en question par l'étude récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* par l'équipe de G. Opelz [1]. Ce polymorphisme est désormais bien caractérisé : une simple substitution de base définit deux allèles, S (*slow*) et F (*fast*), aboutissant à la substitution d'une glycine pour une arginine dans la protéine finale,

responsable d'une vitesse de migration électrophorétique différente des deux protéines. Si les conséquences fonctionnelles de cette substitution ne sont pas démontrées, certaines études suggèrent son impact clinique dans certaines situations pathologiques. Ainsi, les patients atteints de néphropathies à IgA ou de vascularites systémiques et porteurs de l'allèle C3F auraient un pronostic moins bon. De même, la présence de cet allèle chez le donneur ou le receveur avait été corrélée à une moins bonne fonction rénale après allogreffe de rein [2]. Par la suite, l'observation d'un meilleur pronostic rénal lorsqu'un greffon provenant d'un donneur porteur de l'allèle C3F était attribué à un receveur porteur de l'allèle C3S [3] avait suscité un débat sur le rôle des polymorphismes « rapide-lent » du C3 des couples « donneur-receveur » en transplantation rénale. Cette nouvelle étude [1], plus large que la précédente, teste 1 147 couples donneurs-receveurs répartis en 4 groupes : receveur S avec donneur F (n = 289) ou S (n = 452) et receveur F avec donneur F (n = 154) ou S (n = 252). Les caractéristiques démographiques et cliniques de ces quatre groupes sont comparables et la survie rénale dans cette cohorte est comparable à celle observée dans une population de référence de 17 409 patients. Les données plaident pour



© András Hoznek, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Polymorphismes du gène du composant 3 (C3) du complément et transplantation rénale

1. Varaganam M, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 874-80.
2. Andrews PA, et al. *Transplantation* 1995 ; 60 : 1342-6.
3. Brown, KM, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2014-23.
4. Sacks SH, et al. *Curr Opin Immunol* 2006 ; 15 : 487-92.
5. Le Quintrec M, et al. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1694-701.

une absence d'influence des allèles C3F et C3S sur les résultats de la greffe, puisque la survie rénale après huit ans de suivi, l'incidence des épisodes de rejets et la qualité

de la fonction rénale à trois ans sont superposables dans les 4 groupes de patients. Ces résultats remettent donc sérieusement en question ceux de l'étude précédente qui portait sur une population moindre de patients dont la durée de suivi était plus brève. On sait que l'activation de la cascade du complément au sein du greffon est constante au cours d'une transplantation rénale et représente un élément essentiel dans la pathogénie des rejets, en particulier à médiation humorale [4] et dans les phénomènes de microangiopathie thrombotique assez fréquemment observés sur des biopsies [5]. Même si le composant C3 de la cascade du complément constitue la clé de voûte des trois voies d'activation du complément, le rôle de son polymorphisme dans la pathologie de l'allogreffe rénale est incertain, et il ne pourra être clarifié que dans une étude prospective et randomisée à grande échelle. ♦

Marie-France Mamzer Bruneel

Nicolas Pallet

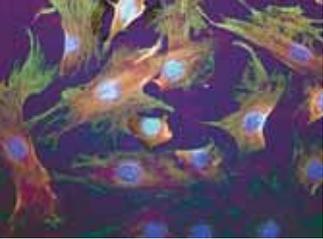
Service de transplantation rénale - Hôpital Necker

149, rue de Sèvres - 75015 Paris, France

marie-france.mamzer@nck.aphp.fr

nicolas.pallet@univ-paris5.fr





► Depuis que les cellules souches ont envahi notre quotidien, les salamandres sont devenues des stars au pouvoir enviable mais inaccessible, celui de reformer à l'identique un membre sectionné avec une précision spatiotemporelle extraordinaire. Tout se joue dans le « blastème » (du grec *blastos*, germe). Ce terme désigne un amas de cellules immatures phénotypiquement homogènes formé immédiatement sous-jacent à la couche de cellules épidermiques qui recouvrent la blessure. La croyance (car il y a peu de données expérimentales précises sur l'origine et le comportement de ces cellules) veut que ces cellules de blastème résultent de la dé-différenciation locale en cellules souches multi- ou pluripotentes des cellules différenciées participant aux tissus constitutifs – os, muscle, cartilage, nerfs, derme, cellules ; elles se différencieraient et se réorganiseraient ensuite en un membre parfait. L'archétype enviable d'IPS naturelles en quelque sorte ! Une équipe du Max Planck Institute de Dresde révèle une réalité plus cruelle [1] : le blastème de l'axolotl mexicain est en fait une population hétérogène de progéniteurs qui ont conservé leur identité tissulaire initiale, et ne sont nullement pluripotents. La stratégie expérimentale utilisée, délicate mais terriblement précise, a consisté à greffer chez un embryon d'axolotl hôte non marqué un territoire embryonnaire d'un axolotl transgénique pour la GFP et dont le destin tissulaire est connu ; le membre chimérique de l'animal adulte était sectionné, et la contribution des cellules GFP⁺ et GFP⁻ à la régénération des différents tissus analysée. Des greffes de territoires tissulaires bien définis étaient aussi pratiquées entre adultes. Après avoir examiné des milliers de cellules de blastème, les auteurs concluent que les cellules du blastème n'acquièrent

pas de compétences « universelles » mais que leur potentialité reste dans les frontières de leur feuillet embryonnaire d'origine ; ainsi, les cellules de cartilage GFP⁺ issues des greffes embryonnaires ne se différencient pas en muscle, celles issues de muscle GFP⁺ ne font que du muscle mais rien d'autre ; les cellules du blastème issues du derme ne produisent ni muscle ni cellules de Schwann, mais peuvent se différencier en cartilage, de même origine embryonnaire mésodermique. Autre fait remarquable, les cellules du blastème gardent aussi la « mémoire » de leur position spatiale (proximale ou distale), que reflète l'expression de certains gènes comme *Meis* ou *Hox A13*. Si elle a perdu de sa superbe, la salamandre conserve malgré tout un avantage sur les mammifères : les cellules différenciées qui formeront le blastème après amputation ont gardé la capacité d'enclencher à nouveau un programme embryonnaire leur permettant d'assurer la régénération complète du membre. Un peu ce que D. Aberdam nous avait présenté à propos des follicules pileux de la souris [2]. ♦

1. Kragl M, et al. *Nature* 2009 ; 460 : 60-5.
2. Aberdam D. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 791-3.

blastème, les auteurs concluent que les cellules du blastème n'acquièrent

« Le poumon vous dis-je... le poumon »

1. Bianco P, et al. *Stem Cells* 2001 ; 19 : 180-92.
2. Lee RH, et al. *Cell Stem Cell* 2009 ; 5 : 54-63.

définites *in vitro* comme des cellules non hématopoïétiques adhérentes au plastique, capables d'amplification mais pas immortelles, et douées au minimum d'un potentiel ostéogénique et chondrocytaire. La possible « pluripotence » fonctionnelle de certaines de ces cellules est très controversée. Leur origine et leur fonction *in vivo* restent bien mystérieuses [1]. Il n'en reste pas moins vrai que ces CSM ont indiscutablement des effets bénéfiques sur la réparation de certains tissus *in vivo*. On sait maintenant que ce n'est pas dû à leur remplacement de cellules défectueuses, mais plutôt à un effet paracrine, via la sécrétion de cytokines ou autres chimiokines ou encore à leur activité immunomodulatrice. Mais le paradoxe est qu'on est incapable de détecter un nombre significatif de CSM dans les tissus après leur injection par voie intraveineuse (IV), et qu'on comprend mal comment elles peuvent agir. L'équipe de D.J. Prockop publie dans *Cell Stem Cell* [2] un travail qui, sans être révolutionnaire, apporte une petite pierre à l'édifice. Le modèle expérimental consiste à injecter par voie IV des CSM humaines (passage 3) à des souris chez lesquelles on a ou non créé un infarctus. Première constatation, 99 % des CSM humaines (h) injectées chez la souris par voie IV disparaissent en 5 min (détection par RT-PCR de séquences Alu spécifiquement humaines), et une faible proportion d'entre elles (< 5 %) recircule après 10 min. Une analyse précise des tissus de la souris révèle des filifilins de CSM, à l'exception des poumons, qui piègent la majorité des cellules injectées, ce qui était attendu. L'embolisation dans les

► Le terme « cellules souches mésenchymateuses » (CSM) désigne des popula-

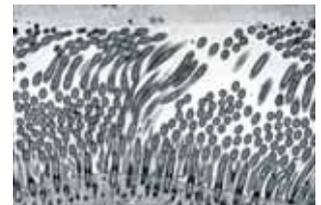
lations cellulaires hétérogènes issues de moelle osseuse ou de tissu adipeux,

Ambystoma mexicanum tu nous déçois

poumons pouvant induire ou abolir l'expression de certains gènes codant des molécules efficaces sur un plan thérapeutique, un transcriptome comparatif des hCSM et des poumons a donc été fait avant et après injection des cellules hCSM. L'expression de quatre gènes : *SMAD6*, *CSF1* (*colony stimulating factor-1*), *VCAM-1* (*vascular cell adhesion molecule-1*), et *TSG-6* (*tumor necrosis factor alpha simulated gene-6*) était significativement augmentée à 10 et 24 heures, x 30 dans le cas de *TSG6*. Ce dernier a attiré l'attention car il code une molécule anti-inflammatoire puissante, et il est induit par le TNF (*tumor necrosis factor*) dans les fibroblastes. Il était donc possible que cette induction de *TSG6* et son relargage dans la circulation soient suffisants pour diminuer la réaction inflammatoire déclenchée par un infarctus chez la souris, même à distance, et donc expliquer en partie l'effet bénéfique des CSM sur la fonction cardiaque dans ce modèle. De fait, une molécule *TSG6* recombinante duplique l'effet des CSM et à l'inverse, l'extinction de l'ARN *TSG6* dans les CSM abolit leur efficacité. Ce n'est sûrement pas la fin de l'histoire, mais un maillon du puzzle démonstratif. Tout de même un peu sophistiqué comme thérapeutique anti-inflammatoire ! ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

loulombel@medecinesciences.org



poumons a donc été fait avant et après injection des cellules hCSM. L'expression de quatre gènes : *SMAD6*, *CSF1* (*colony stimulating factor-1*), *VCAM-1* (*vascular cell adhesion molecule-1*), et *TSG-6* (*tumor necrosis factor alpha simulated gene-6*) était significativement augmentée à 10 et 24 heures, x 30 dans le cas de *TSG6*. Ce dernier a attiré l'attention car il code une molécule anti-inflammatoire puissante, et il est induit par le TNF (*tumor necrosis factor*) dans les fibroblastes. Il était donc possible que cette induction de *TSG6* et son relargage dans la circulation soient suffisants pour diminuer la réaction inflammatoire déclenchée par un infarctus chez la souris, même à distance, et donc expliquer en partie l'effet bénéfique des CSM sur la fonction cardiaque dans ce modèle. De fait, une molécule *TSG6* recombinante duplique l'effet des CSM et à l'inverse, l'extinction de l'ARN *TSG6* dans les CSM abolit leur efficacité. Ce n'est sûrement pas la fin de l'histoire, mais un maillon du puzzle démonstratif. Tout de même un peu sophistiqué comme thérapeutique anti-inflammatoire ! ♦

poumons a donc été fait avant et après injection des cellules hCSM. L'expression de quatre gènes : *SMAD6*, *CSF1* (*colony stimulating factor-1*), *VCAM-1* (*vascular cell adhesion molecule-1*), et *TSG-6* (*tumor necrosis factor alpha simulated gene-6*) était significativement augmentée à 10 et 24 heures, x 30 dans le cas de *TSG6*. Ce dernier a attiré l'attention car il code une molécule anti-inflammatoire puissante, et il est induit par le TNF (*tumor necrosis factor*) dans les fibroblastes. Il était donc possible que cette induction de *TSG6* et son relargage dans la circulation soient suffisants pour diminuer la réaction inflammatoire déclenchée par un infarctus chez la souris, même à distance, et donc expliquer en partie l'effet bénéfique des CSM sur la fonction cardiaque dans ce modèle. De fait, une molécule *TSG6* recombinante duplique l'effet des CSM et à l'inverse, l'extinction de l'ARN *TSG6* dans les CSM abolit leur efficacité. Ce n'est sûrement pas la fin de l'histoire, mais un maillon du puzzle démonstratif. Tout de même un peu sophistiqué comme thérapeutique anti-inflammatoire ! ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

loulombel@medecinesciences.org