

■■■ **Une nouvelle carrière pour l'érythropoïétine : prévenir l'hypoxie cérébrale?** On sait depuis presque 10 ans que l'érythropoïétine (Epo), dont le lieu de synthèse principale est le rein, est aussi produite dans le cerveau et que les récepteurs de cette hormone sont exprimés à la surface des neurones et des cellules gliales. M. Bernaudin *et al.* ont rendu compte récemment dans ces colonnes d'une possible fonction protectrice de l'Epo locale en cas d'ischémie cérébrale (*m/s* 2001, n° 1, p. 126). Un article de *Nature* en précise aujourd'hui le mécanisme biochimique [1]. Le modèle expérimental d'apoptose neuronale utilisé mime *in vitro* l'induction de la NO synthase (*nitric oxide synthase*) telle qu'elle survient lors d'un épisode ischémique, ou d'une maladie dégénérative, après l'activation excessive des récepteurs NMDA et de cytokines pro-inflammatoires. L'excès de monoxyde d'azote (NO) qui en résulte entraîne la formation de radicaux oxygénés toxiques. Dans ce modèle, la préincubation des cellules avec de l'Epo exogène ne prévient pas l'accumulation cellulaire de NO, mais réduit l'apoptose. L'augmentation de protéines anti-apoptotiques comme bcl-x, essentielle dans la lignée érythroblastique, joue un rôle minime dans la protection contre la mort neuronale. En revanche, c'est en activant NF-κB que l'Epo protège les neurones de l'apoptose. En effet, NF-κB bloque l'accumulation des radicaux oxygénés par l'induction de l'activité de la superoxyde dismutase et du glutathion, et de la transcription d'inhibiteurs de l'apoptose comme XIAP et c-IAP2. L'Epo facilite cette voie, d'une part par le biais de la phosphorylation de IκBα, un inhibiteur de NF-κB, ce qui entraîne sa dégradation par le protéasome, d'autre part, en facilitant la translocation dans le noyau de NF-κB. La phosphorylation de IκBα fait intervenir JAK2, une tyrosine kinase activée précocement en réponse à la liaison de l'Epo à son récepteur dans la lignée érythroïde. Comme

souvent, toutes ces données reposent essentiellement sur l'utilisation, dans un modèle *in vitro* artificiel, d'inhibiteurs pharmacologiques des différents protagonistes, et sont peu extrapolables *in vivo*. En outre, la multiplicité des voies auxquelles participe NF-κB, qui transmet aussi des signaux pro-apoptotiques, par exemple en réponse au TNF-α, complique la situation. Le contexte cellulaire serait essentiel, l'Epo ayant pour cible les neurones et le TNF-α les astrocytes, mais cette hypothèse est encore peu étayée. De même, la durée d'exposition à l'Epo conditionnerait son effet protecteur : à ce propos, il est intéressant de noter qu'un stimulus hypoxique (ischémie) induit *in vivo* une sécrétion cérébrale locale d'Epo. L'efficacité thérapeutique et l'inocuité de cette hormone, (lorsqu'elle est utilisée à bon escient) dans la lignée érythroblastique justifient certainement les efforts entrepris pour asseoir sa fonction protectrice dans l'hypoxie cérébrale.

[1. Digicaylloglu M, *et al.* *Nature* 2001; 412 : 641-7.]

■■■ **Des protoplumes pour réécrire *Jurassic Park*.** Longtemps, l'incertitude plana sur l'origine des oiseaux. Mais depuis quelques décennies, l'idée d'une parenté entre les oiseaux et les dinosaures s'est imposée. D'autant que l'intérêt croissant (et parfois mercantile) porté à ces animaux préhistoriques et les découvertes faites dans la province de Leao-ning, au nord-est de la Chine, ont offert aux paléontologistes des éléments de comparaison susceptibles d'emporter la conviction. Les fouilles entreprises sur le

site de Yixian, constitué de sédiments lacustres et de cendres volcaniques datant du crétacé inférieur (125 millions d'années) ont mis à jour une grande variété de fossiles (aquatiques, terrestres et aériens) en excellent état de conservation. Les squelettes des dinosaures et des oiseaux présentent de grandes similitudes. De plus, dans le sous-ordre des théropodes, certaines espèces semblaient porter des plumes, en particulier le *Sinosauropteryx*, le *Protoarchaeopteryx*, et le *Caudipteryx* qui est doté de plumes en éventail sur la queue. Il avait été suggéré que ce dernier pût en fait être un oiseau. Aujourd'hui le doute n'est plus permis : deux publications viennent de confirmer la présence de plumes chez les théropodes. Dans la première, il est démontré que le *Synornithosaurus milleni*, qui appartient aux droméosaures, un groupe de petits théropodes comprenant aussi le *Velociraptor*, possède effectivement des plumes [1]. Surtout, dans la seconde, le squelette parfaitement conservé d'un petit droméosaure non encore identifié vient d'être mis à jour [2]. De la taille d'un canard, les phanères dont son corps est recouvert sont nettement visibles et leur structure correspond à des plumes. Celles qui sont portées par les membres supérieurs sont des plumes, c'est-à-dire des plumes classiques avec une hampe portant de chaque côté des barbes, tandis que d'autres évoquent des filoplumes et des plumules (ou duvet). Ainsi, on est désormais certain que les plumes sont antérieures à l'apparition des oiseaux. Initialement, elles n'étaient pas destinées au vol mais peut-être à l'isolation thermique, fonction qu'elles gardent encore chez les oiseaux d'aujourd'hui [3].

[1. Xu X, *et al.* *Nature* 2001; 410: 200-204.]

[2. Ji Q, *et al.* *Nature* 2001; 410: 1084-88.]

[3. Sues HD. *Nature* 2001; 410: 1036-7.]

■■■ **Tachycardie cellulaire.** Nous avions dans ces colonnes décrit en détail l'obtention de cardiomyocytes fonctionnels à partir de cellules ES murines (*m/s* 1998, n° 10, p. 1072), et le principal (le seul?) mérite de l'équipe israélienne dont le *J Clin Invest* rapporte les travaux est de montrer qu'il peut en être de même avec des cellules ES humaines – une des lignées dérivées aux États-Unis par J. Thompson, dont nous avons récemment évoqué les difficultés techniques de manipulation (*m/s* 2001, n° 1, p. 132). Lorsque les cellules ES sont sevrées de leur couche nourricière de fibroblastes, elles commencent immédiatement à se différencier, ce qui se traduit par leur agrégation spontanée en corps embryoides, dont environ 10 % contiennent des cellules qui se contractent spontanément au bout de 10 à 20 jours. Le rythme des contractions est en moyenne de 94 ± 33 battements/min. Les données électrophysiologiques enregistrées au niveau des zones spontanément contractiles des corps embryoides montrent des potentiels d'action caractéristiques de cardiomyocytes très différents de ceux du muscle squelettique ou lisse extra-cardiaque. La réponse aux drogues cardiotropes (isoprotérénol, carbamylcholine) est cohérente et confirme la présence de récepteurs adrénergiques et cholinergiques, et celle à la forskoline témoigne de la fonctionnalité de la voie de l'adénylatecyclase. Sur un plan phénotypique et ultrastructural également, les cellules « battantes » ont toutes les caractéristiques de cardiomyocytes: formation de bouquets de myofibrilles évoquant une organisation en sarcomères, reconnues par les anticorps anti-chaîne lourde de la myosine, de l' α -actinine, de la desmine humaines. La présence des transcrits des gènes GATA-4, Nkx2.5, des protéines cTnI, cTnT (troponine T cardiaque), MLC-2A, MLC-2V (les chaînes légères des myosines auriculaires-A- et ventriculaires-V-) atteste la différenciation des cellules dérivées des cellules ES

en cardiomyocytes typiques. La différenciation en cardiomyocytes des cellules ES murines est beaucoup plus efficace et rapide chez la souris, puisque 90 % des corps embryoides sont pulsatiles et ce, 24 heures après l'induction de la différenciation des cellules ES. Le résultat est intéressant car, contrairement par exemple aux cellules du système nerveux central, le nombre de myocytes cardiaques obtenus à partir de tissus fœtaux est trop faible pour être exploité en thérapeutique. Gardons la tête froide cependant: cette étude n'est pas faite sur des myocytes purifiés; seuls 10 % des corps embryoides sont pulsatiles, ce qui soulève quelque doute quant au nombre de cellules disponibles; la culture des cellules ES humaines n'est pas la simple transposition de celle des cellules ES murines; et, une fois de plus, il faudra résoudre le problème récurrent de la compatibilité immunologique que l'on passe en général sous silence. Sans parler des autres obstacles...

[1. Kehat I, *et al.* *J Clin Invest* 2001, 108: 407-14.]

■■■ **Quant on met la pression sur les cellules!** Parmi les signaux de l'environnement auxquels les cellules sont exposées, facteurs de croissance et inhibiteurs nous sont les plus familiers, mais deux études publiées dans *Proc Natl Acad Sci USA* nous rappellent que des contraintes physiques s'exercent aussi sur les cellules, parmi lesquelles la pression. Ainsi, les cellules endothéliales, et surtout celles qui bordent les petits capillaires, subissent-elles la pression du flux sanguin (*shear stress*), et les cellules épithéliales qui bordent les alvéoles celle qui propulse l'air dans et hors des bronchioles. Loin d'être inertes, les cellules qui bordent ces « tuyaux » réagissent à ces forces mécaniques en modifiant l'expression de certains gènes, et la pression du flux est un puissant inducteur de la synthèse

de NO dans les cellules endothéliales. Les deux articles apportent quelques éléments supplémentaires: S. McCormick *et al.* profitent de la disponibilité des puces à ADN pour analyser l'expression génique dans des cellules endothéliales de la veine ombilicale soumises à un flux de 25 dyn/cm^2 pendant 6 ou 24 heures, mais sans apporter de données fondamentales. Certains transcrits diminuent (endothéline, CTGF [*connective tissue growth factor*] parmi 20 autres), d'autres augmentent (32 dont le cytochrome p450 1A1, intervenant dans les processus oxydatifs). Le travail de M. Swartz *et al.* montre qu'une augmentation de la pression transépithéliale (jusqu'à $40 \text{ cm d'H}_2\text{O}$ pendant 2-4 heures), telle qu'on l'observe dans les bronchioles des asthmatiques, induit une synthèse accrue d'endothéline-1 et de TGF- β , de fibronectine, une protéine de la matrice extracellulaire, de Egr-1, un facteur de transcription important pour la fonction des fibroblastes, et de MMP-9, une protéase qui dégrade le collagène IV. Ce qui fait l'intérêt de cet article, c'est la démonstration que les cellules épithéliales soumises à cette augmentation de pression, transmettent un signal (dont la nature est encore inconnue) aux cellules fibroblastiques sous-jacentes, qui, elles, n'ont pas été exposées à cette force mécanique. Ces dernières réagissent par une synthèse accrue de collagène III, sans que leur prolifération soit affectée. Ces changements, typiques de ceux qui interviennent lors d'un remodelage fibrotique, apparaissant en dehors de toute réaction inflammatoire, suggèrent aux auteurs un rôle essentiel, peu pris en compte jusqu'alors, des forces mécaniques dans les altérations tissulaires observées dans la maladie asthmatique. Mais quels sont les mécanorécepteurs et les voies de cette mécanotransduction?

[1. McCormick S, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8955-60.]

[2. Swartz MA, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6180-5.]