

■■■ **Voyeurisme à l'échelon moléculaire.** Sommes-nous à l'aube de la surveillance, à toute heure du jour et de la nuit, de la transcription de nos gènes ? Cela semble faisable, en tout cas, puisqu'on vient de montrer qu'il est possible de détecter, de l'extérieur de l'organisme et grâce aux progrès des techniques d'imagerie, l'activation de certains de nos gènes [1]. Une équipe du *Memorial Sloan Kettering* prend comme exemple l'activation de *p53*, qu'elle détecte par PET (*positron emission tomography*). Le principe est celui des dosages enzymatiques *in vitro* par transformation d'un substrat facilement détectable. *In vivo*, le substrat est tel que sa conversion enzymatique lui confère des propriétés (émission de positons ou autres traceurs) qui le rendent détectable par une méthode non invasive ; l'enzyme convertissant le substrat est, elle, codée par un gène dont l'activation est sous le contrôle de séquences régulatrices de la protéine d'intérêt, ici *p53*. Les auteurs avaient utilisé le gène *HSV1-tk* (*herpès simplex virus type 1 thymidine kinase*), pour transformer un substrat, FIAU (2'-fluoro-2'-désoxy-1-βD-arabinofuranosyl-5-iodouracile), facilement détectable s'il incorpore de l'iode radioactif (¹²⁴I ou ¹³¹I). Ici, le vecteur a été modifié : le gène *Tk-GFP* (*green fluorescence protein*) a été placé en *cis* sous le contrôle de séquences *enhancer* de *p53*, et transfecté soit dans une lignée de glioblastome humain dont le gène *p53* est fonctionnel, soit dans une lignée témoin *p53*^{-/-}. Les lignées ont été greffées en sous-cutané à des rats, qui ont reçu un dérivé nitroso-urée (BCNU) pour activer la voie *p53*. La réalité de cette activation peut être contrôlée dans les cellules *in vitro* par l'émission de fluorescence induite par la production de GFP. *In vivo*, si on administre, 24 heures avant le BCNU, le substrat ¹²⁴I-FIAU aux rats greffés avec les lignées *cis-p53/Tk-GFP*, on peut détecter par PET une émission de positons témoignant d'une conversion du substrat, mais exclu-

sivement dans les territoires où ont été greffées les cellules des lignées *p53*^{+/-} transfectées. Ces données d'imagerie ont été validées *a posteriori* par l'analyse de fluorescence des cellules collectées dans les territoires greffés, la détection des transcrits et de la protéine *p53*, et de ceux de ses cibles (*p21* notamment). La combinaison de vecteurs codant pour des gènes-enzymes marqueurs et des substrats-traceurs détectables par imagerie permettra une multitude d'analyses de l'activation génique, ou de la fonction des protéines, mieux à même d'appréhender *in situ* les dysfonctionnements de notre organisme. Progrès ou servitude ?

[1. Doubrovin M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 9300-05.]

■■■ **L'effet placebo s'affiche à l'écran.** Les magnétiseurs et autres homéopathes ont, depuis bien longtemps, tiré profit de l'effet bénéfique que peut avoir, dans certaines pathologies, la foi que le patient a en son médecin, et dans le traitement qu'il prescrit ou administre. Cet « effet placebo » est parfois, on le sait, extrêmement puissant, ce qui oblige depuis des dizaines d'années tous les médecins qui réalisent des essais thérapeutiques à le prendre en compte systématiquement. Malgré cette présence constante et ancienne de l'effet placebo dans la recherche médicale, ses mécanismes demeureraient fort méconnus. Les travaux présentés par l'équipe de Jon Stoessl (*University of British Columbia, Canada*) [1] semblent aujourd'hui combler cette lacune, du moins en ce qui concerne le traitement de la maladie de Parkinson. Il existe dans cette maladie une bonne corrélation entre la gravité des symptômes cliniques (akinésie, rigidité, tremblement) et la perte

de l'innervation dopaminergique d'une région du cerveau, le striatum. Lorsqu'on administre aux patients un agoniste dopaminergique ou de la L-DOPA, les récepteurs dopaminergiques portés par les neurones cibles sont réoccupés. On peut visualiser « par défaut » cette réoccupation thérapeutique grâce à la tomographie par émission de positons en administrant au patient, avant de lui donner le traitement, un marqueur-ligand de ces récepteurs, le [¹¹C]raclopride (*voir m/s* 2001, n° 1, p. 132). Lorsque le traitement est efficace, le ligand est en effet déplacé des récepteurs dopaminergiques auxquels il s'était lié, ce qui permet une quantification de l'efficacité biologique du traitement. Chez des patients parkinsoniens habitués aux effets bénéfiques d'une prise de L-DOPA, les auteurs ont eu l'idée de regarder le déplacement de [¹¹C]raclopride provoqué par la prise d'un placebo. Ils ont alors eu la surprise d'observer que le déplacement du ligand provoqué par le placebo était à peu près équivalent à celui produit par le traitement, et qu'il était par ailleurs bien corrélé aux conséquences cliniques, les malades les mieux améliorés présentant les déplacements du ligand les plus marqués. Les systèmes dopaminergiques sont impliqués, c'est bien connu, dans les mécanismes dits « de récompense », et les auteurs suggèrent que leurs observations révéleraient une augmentation – thérapeutique ici – de la libération de dopamine du fait de l'attente du bénéfice lié au traitement. Selon cette hypothèse, l'effet placebo découlerait ainsi d'une superposition fortuite entre le système de récompense et la voie déficitaire. Si elle est exacte, cette hypothèse laisse alors malheureusement dans l'inconnu les mécanismes des effets placebo observés dans toutes les autres maladies !

[1. De La Fuente Fernandez R, *et al. Science* 2001 ; 293 : 164-6.]