



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|--|---|
| <p>159 • À pied, à cheval, en voiture, mais pas en avion !</p> <p>160 • ACE2, récepteur du virus du SRAS</p> <p>160 • L'actine γ fait la sourde oreille</p> <p>161 • Cancer du col utérin : il faut généraliser le dépistage</p> <p>161 • Coloscopie virtuelle pour polypes réels</p> <p>162 • Aux marches du palais</p> <p>162 • Le coupable n'est pas celui qu'on croit</p> <p>163 • Criblage postgénomique par ARNi chez les mammifères ?</p> <p>163 • Hyperthermie et consommation d'ecstasy</p> | <p>164 • L'interméline: un nouveau venu dans la famille de la calcitonine</p> <p>164 • Du nouveau sur la maladie de Lafora</p> <p>165 • La lipoprotéine Lp(a) est un facteur de risque vasculaire chez l'homme âgé</p> <p>165 • La peau, les poils et LEKTI</p> <p>166 • Le placenta, organe hématopoïétique</p> <p>166 • La trypsine serait-elle un gène suppresseur de tumeur méconnu ?</p> <p>167 • Les inhibiteurs de protéase à l'honneur... dans le traitement de l'hépatite C</p> <p>167 • Les enzymes glutonnes dans les leucémies... La Taspase</p> <p>168 • ... et l'élastase</p> |
|--|---|

> **L'association entre station assise prolongée et survenue de thromboses veineuses** a été remarquée initialement pendant les bombardements de la Seconde Guerre mondiale, chez les Londoniens terrés de longues heures dans les abris. C'est maintenant un risque connu chez les individus effectuant un long trajet en avion, en classe économique, justifiant l'utilisation par 20-30% des passagers de mesures préventives, aspirine ou bas de contention. Mais la prévalence globale de ces épisodes est incertaine, oscillant selon les études entre 1 et 10%, et l'on évalue mal leur risque réel chez les voyageurs n'ayant aucun facteur connu de morbidité préexistant. L'absence de traduction clinique de ces épisodes thrombotiques ne facilite pas leur dépistage, et ils sont rarement confirmés par la mesure des critères biologiques et radiologiques adéquats. Une équipe de Nouvelle-Zélande a donc lancé une étude prospective sur 1000 sujets âgés de 18 à 70 ans, entreprenant un trajet d'au moins 10 heures d'avion, recrutés sans difficulté compte tenu de l'isole-

**À pied, à cheval,
en voiture
mais pas en avion !**

1. Hughes RJ, et al. *Lancet* 2003; 362: 20-7.

ment géographique de ce pays. Le dosage des D-dimères¹ avant le départ a permis d'éliminer 83 sujets ayant un état préthrombotique. Ce même dosage a été fait à nouveau au retour, puis répété pendant 3 mois, un taux anormal conduisant à des investigations radiologiques vasculaires plus sophistiquées. Sur les 878 voyageurs ayant complété l'étude, 112 avaient un taux anormal de D-dimères à leur retour, parmi lesquels 9 une thrombose avérée (dont 4 une embolie pulmonaire) justifiant un traitement anticoagulant. Parmi ces 9 patients, 6 étaient des femmes, dont 4 prenaient un traitement hormonal. Tous les 9 avaient voyagé plus de 24 heures, et la corrélation était nette entre la durée du trajet aérien et le risque de thrombose. Cette étude évalue donc à 1% la proportion de voyageurs qui développeront une thrombose veineuse avérée après un long trajet en avion. Alors faites comme Prévert... *allez à pied tout autour de la terre, à pied tout autour de la mer, tout autour du soleil, de la lune et des étoiles.* ♦

¹ Les D-dimères proviennent de la dégradation de la fibrine et révèlent le début de la formation d'un caillot. Le dosage est très sensible, mais peu spécifique, car il peut détecter les petites quantités de fibrine qui se forment dans diverses situations. Sa valeur prédictive négative est bonne.

ACE2, récepteur du virus du SRAS

1. Li W, et al. *Nature* 2003; 426: 450-4.
2. Dimitrov DS. *Cell* 2003; 115: 652-3.

> **Le feuilleton du SARS** (syndrome respiratoire aigu sévère) continue! Dans l'étude de cette

maladie, on tient le coupable, le coronavirus SARS-CoV. On sait plus ou moins d'où il vient, sans doute des civettes, mammifères sauvages vendus sur les marchés chinois. Voici maintenant élucidé son mode d'effraction cellulaire! W. Li et al. [1] démontrent que la protéine ACE2 (*angiotensin converting enzyme*) constitue un récepteur cellulaire fonctionnel pour le virus SARS-CoV, et D.S. Dimitrov commente ces résultats dans *Cell* [2]. La protéine S, qui forme des spicules à la surface de l'enveloppe virale, se fixe sur ACE2 à la surface des cellules VeroE6, permissives pour l'infection par le SARS-CoV. Des anticorps dirigés contre ACE2 bloquent la réplication virale, et les cellules 293T, non permissives pour la réplication du virus, le deviennent après transfection de l'ADNc codant pour ACE2. On sait peu de choses sur ACE2: c'est une métallopeptidase dont l'un des substrats est l'angio-

tensine et qui jouerait un rôle essentiel dans la régulation des fonctions cardiaques (→). Le lien avec l'infection virale n'est pas immédiat! Cependant, la distribution tissulaire d'ACE2, exprimée entre autres au niveau des poumons et des reins, est cohérente avec le tropisme du virus SARS-CoV. On sait que l'infection par le virus est particulièrement aiguë au niveau des poumons, mais des particules virales ont également été trouvées au niveau des reins, et des lignées cellulaires issues de ce tissu permettent la réplication du virus. De nombreux anticorps et peptides qui se fixent à ACE2 ont été identifiés. Pourront-ils bloquer l'infection virale? Sans doute cette approche thérapeutique vaut-elle la peine d'être explorée, à l'heure où l'on guette avec anxiété, dans les foyers d'origine de la maladie, les moindres signes de résurgence de l'épidémie. ♦

(→) m/s
2003, n° 2,
p. 143

.....



> **L'actine γ , au contraire de sa cousine β , l'isoforme majoritaire dans la plupart des cellules, prédomine dans les cellules épithéliales intestinales et dans les cellules cochléaires. Elle est localisée dans les cellules sensorielles, mais également dans les cellules de Deiters (cellules de soutien des cellules ciliées externes) et dans les cellules basales de la strie vasculaire (cellules impliquées dans le recyclage du potassium de l'endolymphe). L'actine est une des protéines les plus conservées dans l'espèce animale, avec 90% d'homologie entre le gène de la levure (*ACT1*) et celui codant pour l'actine γ chez l'homme (*ACTG1*). À ce jour, aucune mutation des actines non musculaires n'avait encore été identifiée. C'est maintenant chose faite par l'équipe de K.H. Friderici [1]. Quatre familles ont été étudiées; elles présentaient une surdité neurosensorielle non syndromique (DFNA20 et DFNA26), débutant sur les hautes fréquences et touchant progressivement toutes les fréquences, transmise sur un mode autosomique dominant et dont le locus est situé dans la région télomérique du bras long du chromosome 17. Le séquençage de cette région a permis de mettre en évidence des mutations faux-sens qui pourraient être responsables d'anomalies de la réparation ou de la stabilité des structures cellulaires. Dans ce cas, comment expliquer l'absence de phénotype intestinal? Une hypothèse serait que les**

L'actine γ fait la sourde oreille

mutations de l'actine γ auraient peu de conséquences dans les cellules intestinales, rapidement renouvelées. Au contraire, dans la cochlée, et en particulier dans les cellules ciliées externes dont on connaît les propriétés contractiles, le contrôle précis de la forme de la cellule est indispensable à une audition correcte. C'est ce mécanisme qui pourrait être altéré dans les surdités DFNA20/26, mais également au cours du vieillissement ou lors de traumatismes. ♦

1. Zhu, et al. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1082-91.

.....



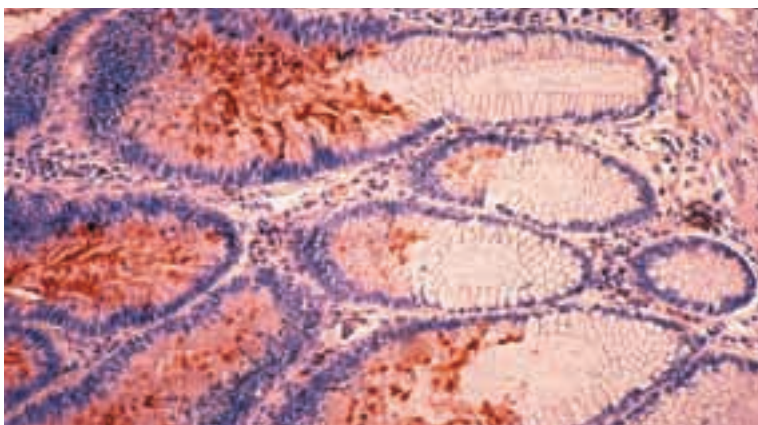
Cancer du col utérin : il faut généraliser le dépistage

lité associée de 70%. La fréquence nécessaire de ce dépistage est actuellement controversée. Aux États-Unis, dès 1988, une fréquence inférieure à un frottis par an était recommandée pour les femmes dont le test précédent était négatif. En France, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) préconise un dépistage tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. Ces recommandations ont été peu suivies à ce jour en l'absence de données épidémiologiques pertinentes sur la question. Une publication récente [1] établit précisément la prévalence des cancers du col de l'utérus dans une

> **Entre 1975 et 2000**, en France, le dépistage régulier du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin a permis de réduire le nombre de cas de 56% et la morta-

lité associée de 70%. La fréquence nécessaire de ce dépistage est actuellement controversée. Aux États-Unis, dès 1988, une fréquence inférieure à un frottis par an était recommandée pour les femmes dont le test précédent était négatif. En France, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) préconise un dépistage tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. Ces recommandations ont été peu suivies à ce jour en l'absence de données épidémiologiques pertinentes sur la question. Une publication récente [1] établit précisément la prévalence des cancers du col de l'utérus dans une population de 938576 femmes américaines âgées de 30 à 64 ans, en fonction du nombre de frottis antérieurs négatifs réalisés. Les résultats obtenus indiquent que, si l'on passe d'un test annuel à un test trois années après le dernier test négatif, le risque de non détection d'un cancer du col de l'utérus est de seulement 3 pour 100 000. En comparaison, les auteurs indiquent que ce risque est du même ordre que le risque d'apparition d'un cancer du sein chez des hommes âgés de 45 à 64 ans ! Pour enfoncer le clou, les auteurs insistent sur l'aspect économique de la question : pour éliminer un cas de cancer en testant 100 000 femmes tous les ans plutôt que trois ans après le dernier test négatif, il faut réaliser environ 69 665 frottis supplémentaires et 3 861 examens du col de l'utérus ! Le risque maximal est en fait associé à l'absence complète de dépistage. Plus de la moitié des cancers cervico-utérins sont diagnostiqués chez des femmes n'ayant jamais subi de frottis. Il semble donc qu'il serait aujourd'hui plus utile de généraliser le dépistage et en particulier d'atteindre les femmes qui échappent complètement au dépistage, plutôt que de multiplier les tests sur une population de femmes déjà bien suivies. ♦

1. Sawaya GF, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 1501-9.



> **C'est en 1994** que fut décrite pour la première fois la coloscopie virtuelle ou *coloscanner*, qui fournit des représentations tridimensionnelles

du côlon par scanner hélicoïdal suivi du traitement informatisé des images. Cette méthode non invasive permet d'éviter l'anesthésie des patients et tous les risques associés à l'introduction de la sonde lors des coloscopies visuelles. Ses performances sont cependant encore très inférieures à celles de la coloscopie visuelle, et elle est réservée à des patients qui ne peuvent pas bénéficier de l'approche classique. Par utilisation de l'imagerie tridimensionnelle plutôt que bidimensionnelle, P.J. Pickhardt et al. [1] ont nettement amélioré l'efficacité de la coloscopie virtuelle, dont la sensibilité et la spécificité atteignent, et dans certains cas dépassent celles de la coloscopie visuelle. Une cohorte de 1233 patients asymptomatiques (âge moyen 57,8 ans) ont été soumis le même jour à une coloscopie

Coloscopie virtuelle pour polypes réels

virtuelle puis à une coloscopie visuelle (les deux techniques exigent la même préparation du patient). Le second examen a été pratiqué sans connaître les résultats du premier. La sensibilité de chaque technique est exprimée par le rapport du nombre de polypes qu'elle a permis de détecter sur le nombre total de polypes identifiés par les deux approches. La coloscopie virtuelle est plus sensible que la coloscopie visuelle pour les polypes de taille supérieure ou égale à 8 mm (moyenne de 92,2% contre 89,3%), mais c'est l'inverse pour la détection des polypes de petite taille, de 7 mm et moins (moyenne de 90,1% contre 87,6%). Les performances de cette nouvelle technique sont donc maintenant très proches de celles de la coloscopie classique et, moyennant quelques améliorations dans la détection des polypes de petite taille, pourrait bientôt supplanter la coloscopie visuelle pour le dépistage des cancers colorectaux. ♦

1. Pickhardt PJ, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-200.

> Parmi les malformations congénitales, les fentes palatines (FP) isolées ont fait l'objet de nombreuses études familiales. Celles-ci ont démontré l'existence d'une composante génétique plus évidente dans les FP que dans les fentes labiales ou labiopalatines. Toutefois, les transmissions de type mendélien y sont exceptionnelles. Une donnée intéressante vient d'être apportée par l'étude de deux enfants, porteurs d'une translocation équilibrée avec point de cassure en 2q32-33 survenue *de novo*, et ayant une fente palatine avec anomalies craniofaciales mineures identiques. L'analyse de la région du point de cassure à l'aide de BAC a montré qu'un même gène *SATB2* était rompu au point de cassure dans les deux cas [1]. Isolé initialement dans une librairie d'ADNc de cerveaux fœtaux humains et répertorié comme KIAA1034 [2], il est aussi appelé *SATB2* (*special AT-rich sequence-binding protein 2*). En effet, la protéine pour laquelle il code comporte une grande similitude avec *SATB1*, une protéine impliquée dans le contrôle transcriptionnel et le remodelage de la chro-

Aux marches du palais

1. Fitzpatrick DR, et al. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2491-501.
2. Kikuno R, et al. *DNA Res* 1999; 6: 197-205.

souris montre que *SATB2* apparaît dans la cavité orale primitive vers 11 jours. Puis, de 12,5 à 13,5 jours, elle est présente dans les bords médians des demi-voûtes palatines pour disparaître rapidement après leur fusion à 14,5 jours. Il y a donc tout lieu de penser que la rupture du gène *SATB2* a entraîné une haplo-insuffisance responsable de l'absence de fusion palatine chez ces deux enfants. Toutefois, la recherche de mutations de *SATB2* s'est révélée négative chez 70 malades porteurs de FP isolée. L'essentiel reste donc à faire pour connaître l'ensemble des gènes intervenant dans la fusion des bourgeons faciaux. ♦

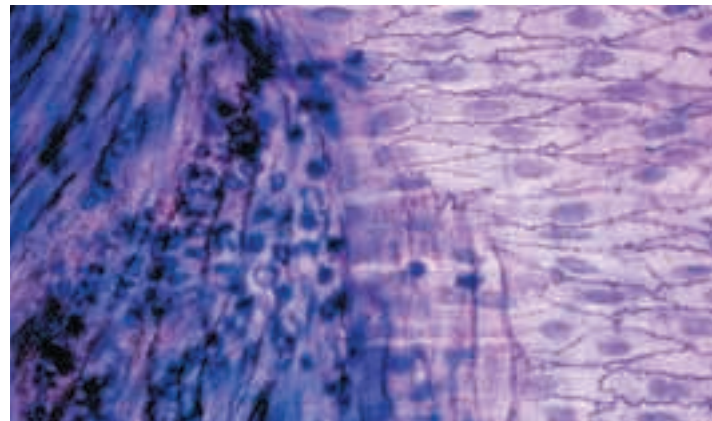
.....

Le coupable n'est pas celui qu'on croit

1. Troen AM, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 15089-94.

> La méthionine est un acide aminé essentiel contenant un atome de soufre et un radical méthyl. Elle est métabolisée en homocystéine, elle même recon-

vertie en méthionine en présence de vitamine B12, ou transformée en cystathionine et cystéine en présence de vitamine B6. Ainsi, un taux plasmatique élevé d'homocystéine résulte d'une production accrue par excès de méthionine ou d'un catabolisme diminué par déficit en vitamines B12 et B6. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte association entre taux plasmatique élevé d'homocystéine et prévalence accrue des maladies vasculaires. Est-ce l'homocystéine qui est en jeu ou le régime riche en méthionine habituellement utilisé pour produire l'hyperhomocystéinémie? Pour A.M. Troen et al. [1], la deuxième réponse est la bonne. En effet, ils ont étudié des souris dont le gène de l'apolipoprotéine E a été invalidé, qui développent spontanément des lésions d'athérosclérose. Les souris ont été séparées en quatre groupes: deux ingéraient un régime produisant une hyperhomocystéinémie, soit par excès de méthionine et défaut de vitamines, soit par excès de méthionine seul, les deux autres ayant soit un régime normal, soit un régime riche en méthionine et en vitamines qui ne produit pas d'hyperhomocystéinémie. L'examen histologique effectué après



10 semaines montra des plaques d'athérome en nombre deux fois plus important chez les souris hyperhomocystéinémiques par excès de méthionine et déficit en vitamines. L'apport de vitamines corrigea seulement en partie ces effets, bien que l'homocystéinémie soit revenue à la normale. Enfin, aucune différence ne fut observée entre les souris ingérant le régime témoin et celles ingérant un régime normal en méthionine et déficitaire en vitamines, donc produisant une hyperhomocystéinémie qui n'apparaît pas ainsi être un facteur indépendant d'athérome. En revanche, l'excès de méthionine, même sans hyperhomocystéinémie, est athérogène, tout au moins chez des souris enclines à l'athérome. Reste à savoir quel métabolite de la méthionine est athérogène, si ce n'est pas l'homocystéine. ♦

.....



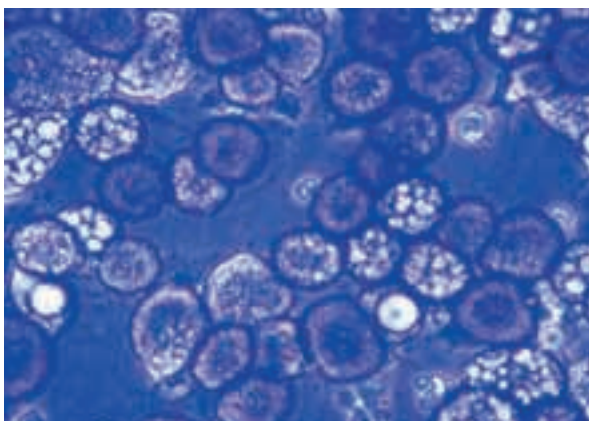
Criblage postgénomique par ARNi chez les mammifères ?

1. Aza-Blanc P, et al. *Mol Cell* 2003; 12: 627-37.
2. Goczy P, et al. *Nature* 2000; 408: 331-6.

semble ouvrir la voie, en montrant que l'interférence ARN, méthode permettant d'inactiver l'expression d'un gène cible, offre la possibilité d'étudier la fonction d'un grand nombre de gènes pour une voie de signalisation donnée [1]. Une révolution comparée aux laborieuses méthodes d'analyse

> **L'étude postgénomique** à grande échelle des voies de signalisation et de la fonction des gènes chez les mammifères serait-elle pour demain ? Une étude publiée en septembre 2003 dans la revue *Molecular Cell*, par Pedro Aza-Blanc et al., offre des possibilités sans commune mesure, depuis la connaissance du génome humain et l'accessibilité des informations de séquences conte-

nues dans les bases de données. L'exemple étudié par les auteurs est celui de la signalisation proapoptotique de la cytokine TRAIL. Près de 510 gènes ont été analysés dans les cellules Hela, incluant 380 gènes codant pour des kinases, 20 gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie TRAIL, utilisés comme contrôles, et près de 100 gènes de fonctions inconnues. De manière rassurante, les ARN interférents ciblant les 20 gènes contrôles ont permis de valider la méthode. L'étude a permis de révéler que des gènes, connus ou non, impliqués dans des voies de signalisations diverses, pouvaient affecter de manière significative l'activation du processus apoptotique induit par TRAIL: c'est le cas de *cmyc*, du gène codant pour la GSK3 α , des gènes impliqués dans la voie Wnt, ou de celui codant pour une nouvelle protéine régulatrice de la voie mitochondriale, DOBI, capable de moduler le relargage du cytochrome c induit par Bid. Cette approche novatrice pourrait bien se généraliser chez les mammifères et ouvrir le bal de la postgénomique, comme elle l'a fait chez le nématode *C. elegans* [2]. ♦



> La consommation de drogues de type

amphétamines, dont fait partie la MDMA (3,4-méthylène dioxy-méthamphétamine), plus connue sous le nom d'*ecstasy*, provoque parfois une hyperthermie qui peut être fatale. E.M. Mills et al. montrent que la protéine mitochondriale découplante UCP-3 (*uncoupling protein-3*) est impliquée dans ce phénomène [1]. La respiration mitochondriale est normalement couplée à la production d'ATP. Les protéines découplantes dissocient ces deux phénomènes par dissipation du gradient de protons, rendant la respiration exclusivement thermogénique. Si cette fonction de production de chaleur est bien démontrée pour UCP-1, spécifique du tissu adipeux brun, elle est moins claire pour UCP-2, exprimée dans la quasi-totalité des tissus, et UCP-3, principalement exprimée dans le muscle squelettique. Ainsi, les souris *UCP-3^{-/-}* ont une température basale normale et une régulation thermique adaptée lors de l'exposition au froid. Si UCP-3 ne semble pas impliquée

Hyperthermie et consommation d'*ecstasy*

dans la régulation thermique en conditions physiologiques, les auteurs ont voulu tester son éventuelle contribution à la réponse hyperthermique pathologique, d'autant que la localisation musculaire d'UCP-3 coïncide avec l'hyperthermie des muscles squelettiques induite par la MDMA. L'administration de

MDMA provoque une augmentation de température rectale et des muscles squelettiques chez les souris sauvages. Cet effet est aboli chez les souris dont le gène *UCP-3* est inactivé. Aucune létalité n'est associée à l'administration de MDMA chez les souris *UCP-3^{-/-}* alors que, selon la dose, on observe 20 à 30% de létalité chez les souris sauvages. La protéine UCP-3 apparaît donc comme un médiateur de la réponse hyperthermique associée à la consommation de MDMA. À défaut d'un infléchissement de la consommation de ces drogues dites «récréatives», au moins peut-on espérer limiter les dégâts qu'elles provoquent grâce à de nouvelles stratégies thérapeutiques qui cibleraient la famille des protéines découplantes UCP. ♦

1. Mills EM, et al. *Nature* 2003; 426: 403-4.

L'intermédiine : un nouveau venu dans la famille de la calcitonine

1. Roh J, et al. *J Biol Chem* 2003; November 13 (Epub).

> Dans un article récent, une équipe américaine révèle la découverte chez les mammifères d'un nouveau peptide de la famille de la calcitonine (CT) dont ils précisent les effets biologiques et le mécanisme d'action [1]. À ce jour, la famille de la calcitonine comptait quatre membres: la calcitonine, le CGRP (*calcitonin gene related peptide*), l'amyline et l'adrénomédulline (ADM). Connus pour interagir avec des récepteurs couplés aux protéines G de classe II, ces peptides exercent des effets biologiques très divers. Les effets cardio-vasculaires du CGRP et de l'ADM ont, notamment, fait l'objet de recherches très intenses. Les récepteurs de ces peptides peuvent être couplés à des protéines chaperons, les RAMP (*receptor activity modifying proteins*). Dans le cas du CGRP et de l'ADM,

la spécificité de liaison du ligand est dictée par la nature de la protéine RAMP (dont il existe trois isoformes). Ainsi, en présence de RAMP1, CRLR (*calcitonin receptor-like receptor*), le récepteur couplé aux protéines G, lie le CGRP, alors que couplé à RAMP2, il forme un récepteur fonctionnel pour l'ADM. Le complexe CRLR-RAMP3 permet la reconnaissance des deux peptides CGRP et ADM. Or, dans l'encéphale, la cartographie des récepteurs du CGRP ne coïncide pas avec l'expression du peptide correspondant, observation qui a poussé les auteurs à postuler l'existence de peptides additionnels de la famille de la calcitonine. L'approche phylogénique de l'analyse des données des banques de gènes leur a permis d'identifier chez l'homme comme chez d'autres vertébrés l'intermédiine, peptide de 48 acides aminés présentant une homologie de 28% avec l'ADM et de moins de 20% avec le CGRP. Fortement exprimé par l'estomac (cellules musculaires), le jéjunum et l'hypophyse intermédiaire, ce peptide a pour effets d'inhiber la vidange gastrique et la prise de nourriture, et d'exercer un effet hypotenseur chez le rat. L'intermédiine interagit avec le complexe CRLR-RAMP sans spécificité particulière pour l'une des trois RAMP, et stimule la voie de l'AMPC. ♦

Du nouveau sur la maladie de Lafora

1. Minassian BA, et al. *Nat Genet* 1998; 20: 171-4.
2. Serratosa JM, et al. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 345-52.
3. Chan EM, et al. *Nat Genet* 2003; 35: 125-7.

(→) m/s
1996, n° 6-7,
p. 834

code pour la laforine, à fonction PTP (*protein tyrosine phosphatase*) [1]. La création d'un modèle murin d'inactivation du gène *Epm2a* a permis d'explorer le mécanisme pathogénique: une dégénérescence neuronale apparaît chez le souriceau vers l'âge de 2 mois et les corps de Lafora deviennent visibles entre 4 et 12 mois, dans les dendrites et non pas dans les axones, et précèdent les signes cliniques. La mort

> La maladie de Lafora est une épilepsie myoclonique progressive (EPM2) apparaissant à l'adolescence. Elle se manifeste par des crises généralisées qui deviennent de

plus en plus fréquentes et s'accompagnent d'une détérioration mentale irréversible. Dans les cellules de nombreux tissus s'accumulent des «corps de Lafora», qui sont pathognomoniques de cette maladie récessive autosomique. Le locus de la maladie de Lafora est différent de celui d'une autre épilepsie myoclonique de même transmission, la forme Unverricht-Lundborg, classée comme EPM1, et dont le gène code pour une cystatine (→). Le locus de EPM2 fut localisé en 6q24. Le gène isolé en 1998, *EMP2A*,

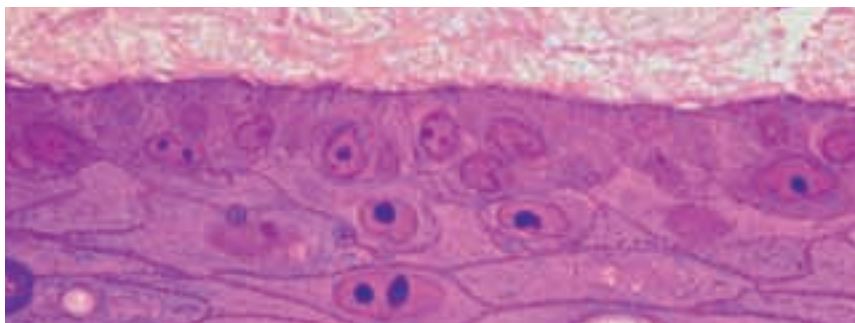
neuronale ne semble pas s'effectuer selon un processus apoptotique, car il n'existe ni fragmentation de l'ADN, ni corps apoptotiques. On s'est aperçu assez rapidement que, chez 20 à 30% des malades, *EPM2A* n'était pas en cause. Grâce à l'étude de familles canadiennes d'origine française, un nouveau locus fut trouvé, toujours sur le chromosome 6, mais cette fois sur le bras court, en 6p22 [2], et le gène impliqué sur ce locus vient d'être identifié [3]. Appelé *EPM2B*, ou *NHLRC1*, il code pour une protéine déduite qui contient un doigt de zinc de type RING et six domaines d'interaction protéine-protéine NHL. Cette protéine doit avoir une fonction ligase ubiquitine E3 et a été appelée «maline», par référence à l'ancienne terminologie française de l'épilepsie: «haut mal, petit mal». En culture cellulaire, la colocalisation de la maline et de la laforine dans le réticulum endoplasmique suggère qu'elles interagissent dans une même voie de dégradation. La maladie de Lafora est donc une maladie neurodégénérative primaire avec accumulation d'agrégats dans les dendrites, qui gênent la fonction synaptique et sont responsables de la dégénérescence neuronale. ♦



La lipoprotéine Lp(a) est un facteur de risque vasculaire chez l'homme âgé

1. Ariyo AA, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2108-15. > **Les sujets de plus de 85 ans** représentent la fraction de la population augmentant le plus vite dans les pays développés, et les projections actuelles indiquent qu'en 2030, 25% de la population des États-Unis aura 65 ans ou plus. D'où l'intérêt de rechercher des marqueurs spécifiques du risque d'accidents vasculaires chez les sujets âgés, qui pourraient être différents de ceux admis chez les adultes d'âge moyen. A.A. Ariyo et al. [1] proposent d'utiliser à cet effet, tout au moins chez les hommes, la concentration sérique de Lp(a), lipoprotéine de faible densité qui intervient dans la progression de la plaque d'athérosclérose et, en outre, inhibe l'activateur tissulaire du plasminogène, favorisant ainsi la thrombose. C'est ce qui se dégage du suivi pendant plusieurs années d'une importante cohorte de 4000 sujets de plus de 65 ans ne vivant pas en institu-

tion, indemnes au départ de toute maladie vasculaire et ne prenant aucun traitement pour réduire le taux de cholestérol circulant. Si on prend comme référence la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou coronariens et des décès dans la population située dans le quintile de Lp(a) le plus bas, on constate que les hommes appartenant au quintile de Lp(a) le plus élevé ont un risque relatif d'accidents vasculaires multiplié par 2,54 et un risque de décès multiplié par 1,76. En revanche, aucune relation de ce type n'est observée chez les femmes. Après ajustement sur l'âge, les concentrations de cholestérol total, en lipoprotéines de basse densité (LDL) et triglycérides, l'épaisseur de la paroi aortique, les antécédents de tabagisme, l'existence d'un diabète, l'index de masse corporelle et les pressions artérielles systolique et diastolique, la relation constatée chez les hommes subsiste, confirmant que la concentration sérique de Lp(a) est un facteur de risque indépendant. Sa mesure serait ainsi un test prédictif d'accident vasculaire chez l'homme, ce risque pouvant être réduit par des mesures d'hygiène de vie appropriées. ♦



La peau, les poils et LEKTI

nodosa ou *invaginata*), pathognomoniques de cette maladie récessive autosomique. Les analyses de ségrégation familiales et les études d'homozygote ont permis de trouver le locus en 5q32, et de découvrir le gène en cause [1]. Il s'agit du gène *SPINK5* (*serine protease inhibitor Kazal-type 5*) qui code pour un inhibiteur des sérine protéases, LEKTI (*lympho-epithelial Kazal type related inhibitor*). Celui-ci contient 15 domaines inhibiteurs potentiels de type Kazal. Plusieurs dizaines de mutations ont été trouvées chez une trentaine de malades atteints de NS. À l'aide d'anticorps monoclonaux, une équipe franco-britannique vient de montrer la localisation de LEKTI dans les tissus: thymus, muqueuses buccale et vaginale, amygdales, parathyroïdes et glandes de Bartholin, épiderme [2].

L'absence de LEKTI dans l'épiderme des malades atteints de NS (il est présent dans l'épiderme dans les autres types érythrodermie) a été vérifiée et pourra à l'avenir constituer un élément diagnostique, surtout chez le nourrisson où les

signes cliniques ne sont pas toujours présents. Le rôle de LEKTI n'est pas encore complètement élucidé: il inhiberait la desquamation et maintiendrait l'imperméabilité de l'épiderme. Les cibles possibles sont les enzymes apparentées à la trypsine et à la chymotrypsine du *stratum corneum*, ainsi que les sérine protéases, dont certaines, comme la sérine protéase I de type membranaire (MT-SPI), inhibent la différenciation des kératinocytes en activant PAR-2 (*protease activated receptor-2*) exprimé à leur surface (→). L'existence de manifestations atopiques dans le NS laisse supposer que LEKTI freine aussi les réponses allergiques et/ou inflammatoires. Enfin, bien qu'il n'existe pas d'anomalie des réponses immunes chez les malades NS, l'expression de LEKTI est très élevée dans les corpuscules de Hassall du thymus, il pourrait donc intervenir également dans la régulation de la maturation des cellules T. LEKTI est le premier inhibiteur de sérines protéases à être impliqué dans une dermatose, ce qui démontre l'importance du contrôle de la protéolyse dans la formation et le maintien de l'intégrité de l'épiderme. ♦

(→) m/s
2002, n° 1,
p. 19

1. Chavanas S, et al. *Nat Genet* 2000; 25: 141-2.
2. Bitoun E, et al. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2417-30.

> Un site d'hématopoïèse

actif pendant la période embryofœtale vient d'être identifié chez la souris: le placenta [1]. L'utilisation d'embryons hétérozygotes pour le marqueur GFP (*green fluorescent protein*) apporté par le père a permis de distinguer les progéniteurs issus de la composante fœtale du placenta de ceux provenant de la mère. Aux stades étudiés, entre E8 (stade 5 paires de somites) et E17, l'activité clonogénique du placenta a été comparée à celle du sac vitellin et du foie fœtal. Le placenta contient des progéniteurs immatures, érythroïdes et mixtes (donnant naissance à des cellules différenciées de plusieurs lignées myéloïdes) dont la fréquence est 2 à 4 fois plus élevée que celle observée dans le foie fœtal ou le sac vitellin. Le foie se distingue par une fréquence élevée de progéniteurs érythroïdes et granuleux plus tardifs. Le nombre absolu de tous les progéniteurs apporte d'autres indications: très modeste dans le sac vitellin (30 progéniteurs à E10, 50 à E17), il est multiplié par quatre dans le placenta au cours de la même période

Le placenta, organe hématopoïétique



bryon (E8,5), en accord avec les travaux antérieurs en ce qui concerne le sac vitellin et l'embryon. Le foie, en revanche, ne contient encore aucun précurseur à E10. Ce dernier résultat n'étonne pas, puisque le rudiment du foie, comme celui du thymus et de la moelle osseuse, est colonisé par des progéniteurs extrinsèques. Quant aux cellules souches capables de reconstituer à long terme des souris irradiées («étalon-or» de l'hématopoïèse), elles sont détectées dans le placenta à E10,5 (premier stade étudié), augmentent à E12,5 puis décroissent et deviennent indétectables à E15,5. Le problème crucial est maintenant de savoir si les cellules souches hématopoïétiques présentes dans le placenta se déterminent *in situ* ou y migrent, en provenance par exemple de la région aortique, autre site connu d'hématopoïèse embryonnaire. ♦

(de 340 à 1300), sans atteindre le niveau d'amplification observé dans le foie (0,3 à 11,200). Cette activité hématopoïétique a été détectée au stade 15 somites dans le sac vitellin et 18 somites dans le placenta, ainsi que dans la partie caudale de l'em-

provenance par exemple de la région aortique, autre site connu d'hématopoïèse embryonnaire. ♦

1. Alvarez Silva M, et al. *Development* 2003; 130: 5437-44.

La trypsine serait-elle un gène suppresseur de tumeur méconnu ?

1. Yamashita K, et al. *Cancer Res* 2003; 63: 6575-8.

> Voilà plusieurs décennies que dans tous les laboratoires du monde, on détache les cellules adhérentes de leur substrat grâce à la trypsine. Mais sait-on, en le faisant, que l'on utilise peut-être le produit d'un gène suppresseur de tumeur ? C'est du moins ce que suggèrent K. Yamashita et al. dans une étude récemment publiée dans *Cancer Research* [1]. La trypsine est un membre de la famille des sérines protéases, codées par 3 gènes dont les produits primaires sont les trypsinogènes 1, 2 et 4. Une augmentation de l'expression des trypsinogènes 1 et 2 avait déjà été rapportée dans un certain nombre de cancers humains, conférant à ces protéines un rôle oncogénique potentiel. C'est le contraire dont il s'agit ici, puisque les auteurs ont montré que l'expression du trypsinogène 4 était diminuée dans 95 % des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage étudiés et dans 71 % des adénocarcinomes gastriques. Neuf des 13 lignées cellulaires de carcinomes épidermoïdes analysées n'expriment pas le trypsinogène 4 et, dans toutes ces lignées, l'absence d'expression du trypsinogène 4 s'explique par la méthylation du promoteur de ce gène. Cette corrélation a également été vérifiée sur quelques

tumeurs primaires. Ce sont les tumeurs gastriques les plus invasives qui ont le niveau d'expression de trypsinogène 4 le plus réduit. La trypsine a une activité protéolytique si puissante qu'elle peut détruire les tissus qui la contiennent. Elle active une protéine G, PAR2, qui a une activité protectrice contre l'action de la trypsine, et dont l'expression est également réduite dans les tumeurs gastriques n'exprimant pas le trypsinogène 4. Dans l'estomac, l'activation de la trypsine, et la protection contre son activité autodigestive par PAR2, sont donc soigneusement contrôlées. Ces résultats ne prouvent pas que le gène codant pour la trypsine soit un gène suppresseur de tumeur, et les auteurs emploient le terme de «contre-hypothèse intuitive». Cette hypothèse devra donc être démontrée comme devront être déterminées les conséquences sur le développement tumoral d'une réduction d'expression de la trypsine. ♦



Les inhibiteurs de protéase à l'honneur... dans le traitement de l'hépatite C

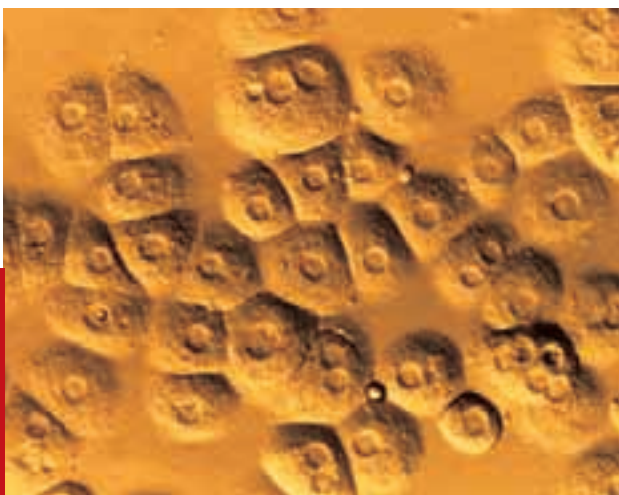
1. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. *Med Sci (Paris)* 2002; 18: 375-82.
2. Lamarre D, et al. *Nature* 2003; 426: 186-9.

longée chez plus de 50% des patients traités. Ainsi, plus de la moitié des patients peuvent guérir de leur infection, mais au prix de nombreux effets secondaires [1]. À l'instar des inhibiteurs de la protéase virale du VIH, D. Lamarre et al. proposent

l'utilisation d'un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC [2]. Cette protéase, essentielle à la réplication virale, était

considérée comme une cible thérapeutique potentielle par l'utilisation d'inhibiteurs compétitifs. Mais la structure du site de liaison pour le substrat ne présentait pas les

caractéristiques favorables permettant d'élaborer des inhibiteurs suffisamment spécifiques. Pourtant, s'appuyant sur le fait que des petits peptides provenant du clivage amino-terminal par la protéase de peptides substrats sont des inhibiteurs compétitifs, ces auteurs ont identifié le BILN 2061, un tripeptide stable pouvant pénétrer dans les cellules. Le BILN 2061 s'est révélé être un inhibiteur compétitif puissant et spécifique de la protéase NS3. Administré par voie orale chez des volontaires sains, il est bien toléré et dénué d'effets secondaires. Chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, il entraîne une diminution rapide de la charge virale d'un facteur 100 à 1000 chez tous les patients traités. Le VHC devient indétectable chez la plupart des patients 48 heures après le début du traitement, la charge virale revenant en 6 à 13 jours à sa valeur initiale. Rappelons que chez les patients répondant bien au traitement par l'interféron, la charge virale diminue de 5 à 100 fois en 48 heures, et il faut 2 à 4 semaines de traitement pour atteindre un facteur 1000. D'autres essais sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cet agent antiviral. Sera-t-il le premier d'une classe de nouveaux composés améliorant encore les possibilités de traitement de l'infection chronique par le VHC? ♦



> **Le produit du gène MLL (mixed-lineage leukemia)** contrôle l'expression des homéogènes *HOX* au cours de l'embryogénèse et de l'hématopoïèse. La protéine MLL fonctionnelle résulte du clivage d'une pro-protéine dont les fragments protéolytiques s'assemblent pour former un complexe hétérodimérique. J.J. Hsieh et al. [1] viennent d'identifier et de caractériser la protéase responsable de ce clivage. La Taspase 1 est la première thréonine aspartase identifiée à ce jour, d'où son nom, qui indique que c'est une thréonine amino-terminale du site actif de l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une liaison protéique après un résidu aspartate. Elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques résultant d'une autoprotéolyse. *In vitro*, sous la forme d'une protéine recombinante, comme *in vivo*, après transfection de l'ADNc correspondant, la Taspase 1 entraîne la maturation attendue de

Les enzymes gloutonnes dans les leucémies... La Taspase

MLL. L'inactivation de la Taspase 1 par interférence ARN inhibe le clivage de MLL et provoque une diminution de l'expression des gènes précoces situés en 3' du locus *HOX A* (mais pas celle des gènes exprimés plus tardivement et localisés en 5' de ce locus). Pourquoi cette nouvelle protéase impliquée dans les étapes du développement précoce des vertébrés est-

elle si intéressante? Parce que le gène qui code pour sa cible, la protéine MLL, est le site de translocations chromosomiques identifiées dans certaines leucémies aiguës de l'enfant; dans ce cas, MLL est produite sous la forme d'une protéine chimère fusionnée

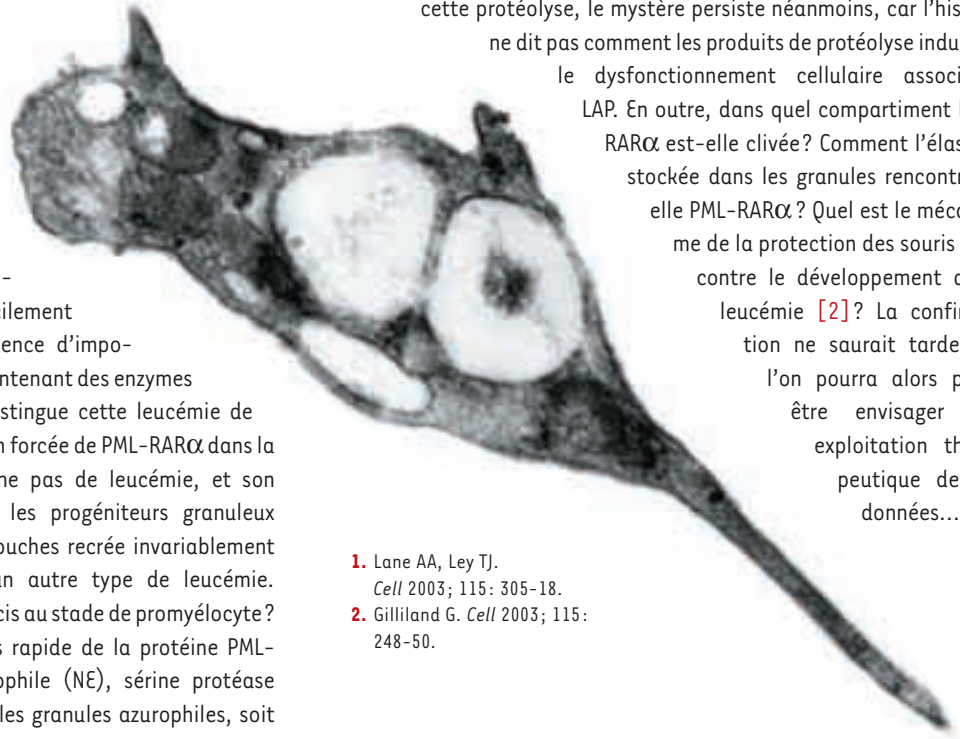
avec des partenaires multiples. Des fusions de MLL, mimant celles qui résultent de translocations, provoquent l'apparition de leucémies quand elles sont introduites chez la souris. Ces leucémies s'accompagnent de modifications des profils d'expression des gènes *HOX* qui peuvent être corrélées au pronostic et à la malignité de la maladie. L'identification de la protéase responsable de la maturation de MLL ouvre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces leucémies, dont la recherche d'inhibiteurs spécifiques de la Taspase 1 constitue une première approche évidente [2]. ♦

1. Hsieh JJ, et al. *Cell* 2003; 115: 293-303.
2. Gilliland DG. *Cell* 2003; 115: 248-50.

... et l'élastase

> La translocation t(15;17) associée à presque tous les cas de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) crée deux protéines de fusion, PML-RAR α et RAR α -PML, et une haplo-insuffisance des gènes PML et RAR α . Si la fonction de corépresseur transcriptionnel de PML-RAR α a été très étudiée, le mécanisme oncogénique exact de ces protéines est encore obscur. L'accumulation de promyélocytes, pré-curseurs granuleux facilement reconnaissables par la présence d'importants granules azurophiles contenant des enzymes de type sérine protéases, distingue cette leucémie de toutes les autres. L'expression forcée de PML-RAR α dans la lignée monocytaire n'entraîne pas de leucémie, et son expression en amont dans les progéniteurs granuleux immatures ou des cellules souches recrée invariablement l'image typique, sans aucun autre type de leucémie. Pourquoi un ciblage aussi précis au stade de promyélocyte? Il semble que le clivage très rapide de la protéine PML-RAR α par l'élastase neutrophile (NE), sérine protéase neutre très abondante dans les granules azurophiles, soit

nécessaire à son action oncogénique [1, 2]. Surtout, seulement 45% des souris NE^{-/-} transgéniques pour PML-RAR α (placé sous contrôle du promoteur cathepsine G) développent une leucémie, alors que c'est le cas dans 100% des souris sauvages. La cathepsine G ou la protéinase 3, autres enzymes de la même famille que l'élastase, sont beaucoup moins efficaces et les souris dépourvues de cathepsine G sont sensibles à l'action de PML-RAR α . PML-RAR α est aussi clivée par l'enzyme NE extraite de promyélocytes humains, suggérant l'extrapolation de ces résultats à la pathologie humaine. Si l'on élimine l'hypothèse d'un artefact technique induisant cette protéolyse, le mystère persiste néanmoins, car l'histoire ne dit pas comment les produits de protéolyse induisent le dysfonctionnement cellulaire associé à LAP. En outre, dans quel compartiment PML-RAR α est-elle clivée? Comment l'élastase stockée dans les granules rencontre-t-elle PML-RAR α ? Quel est le mécanisme de la protection des souris NE^{-/-} contre le développement d'une leucémie [2]? La confirmation ne saurait tarder, et l'on pourra alors peut-être envisager une exploitation thérapeutique de ces données... ♦



1. Lane AA, Ley TJ. *Cell* 2003; 115: 305-18.
2. Gilliland G. *Cell* 2003; 115: 248-50.

Les brèves de ce numéro ont été préparées par: **Jean-Claude Ameisen** EMI-U.9922, 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. **Pascale Borensztein** GIS-Institut des Maladies rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014 Paris, 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, Fresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte-Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U.0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Antoine Flahault** Inserm U.444, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue de Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, 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. **Richard Hamelin** CEPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Étienne Larger** Inserm U.36, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75005 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. **Isabelle Tratner** médecine/sciences, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Françoise Dieterlen-Lièvre** CNRS-UPR 9064, Collège de France, 49 bis, avenue de la Belle Gabrielle, 94736 Nogent-sur-Marne Cedex, France. **Jean-Paul Garel** INRA, Unité expérimentale Élevage et nutrition des animaux, 15190 Marcenat, France. **Olivier Micheau** Inserm, U.517, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21000 Dijon, France.