



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 1033 • *Atoh1*, « c'est pour mieux t'entendre mon enfant... »
- 1034 • Une mutation de l'aquaporine 11 à l'origine d'une insuffisance rénale mortelle
- 1034 • Trisomie 21 et développement hématopoïétique
- 1035 • Diagnostic prénatal de la trisomie 21 sur sang maternel
- 1035 • Résistance au paludisme par la sélection *in utero* d'un allèle du gène *FLT1*
- 1036 • miR-203: petit gardien d'une grande frontière
- 1036 • Desferrioxamine-gallium, cheval de Troie pour vaincre *Pseudomonas*
- 1037 • Le curcumin, agent anticancéreux et chélateur du fer
- 1037 • Progérine et syndrome progéroïde : la farnésylation jugée non coupable !
- 1038 • Complexité de l'infection dans la mucoviscidose
- 1038 • Reprogrammer sans laisser de trace
- 1039 • De l'ADN tumoral circulant, comment trouver une aiguille dans une botte de foin ?
- 1039 • L'apeline : un nouvel inhibiteur de l'athérosclérose
- 1040 • Cellules souches préleucémiques et leucémiques chez des jumeaux
- 1040 • Le besoin de riz
- 1041 • Flore intestinale et altérations immunitaires dans le diabète

Atoh1, « c'est pour mieux t'entendre mon enfant... »

> **ATOH1 (ou MATH1, *atoh1* homolog 1) est un facteur de transcription** de la famille bHLH (*basic helix-loop-helix*) qui a été identifié pour son rôle dans le développement du système nerveux [1]. La souris *knock-out* présente une absence de plusieurs lignages, dont les neurones granulaires du cervelet et les cellules neuro-endocrines de l'intestin. Dans l'oreille interne, l'inactivation du gène provoque l'absence des cellules ciliées dans la cochlée (organe de Corti) et le système vestibulaire [2], tandis que sa surexpression induit l'expression de marqueurs spécifiques des cellules ciliées *in vitro* [3, 4] et *in vivo* chez l'animal adulte [5]. ATOH1 est donc considéré comme le facteur de transcription nécessaire et suffisant pour induire la différenciation de ces cellules ciliées. L'oreille interne des mammifères est naturellement incapable de régénérer des cellules ciliées perdues, d'où le caractère définitif de la plupart des surdités. ATOH1 est donc particulièrement intéressant pour tenter de régénérer ces cellules dans une cochlée endommagée. Des résultats encourageants ont été obtenus chez le cobaye [6] : chez des animaux présentant une surdité induite par destruction des cellules ciliées, l'infection par un adénovirus exprimant *Atoh1* induit une transdifférenciation, parfois partielle, des cellules non sensorielles en cellules présentant un certain nombre des caractéristiques des cellules ciliées. Gubbels *et al.* [7] montrent main-



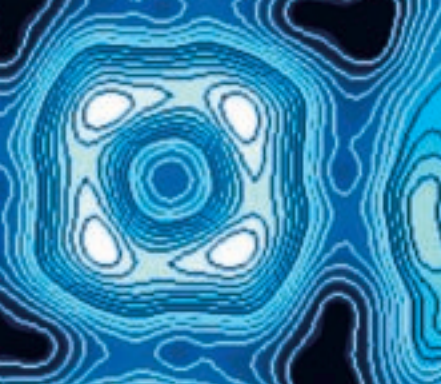
tenant que le transfert de *Atoh1* chez l'embryon de souris au stade E11,5, par injection du plasmide dans la vésicule otique, suivie d'une électroporation *in utero* des progéniteurs qui donneront naissance à l'organe de Corti, produit des cellules ciliées surnuméraires fonctionnelles. Bien que leur surabondance modifie le profil normal de la cochlée (une rangée de cellules ciliées internes pour 3 rangées de cellules ciliées externes), elles en présentent grossièrement la morphologie, les marqueurs de différenciation, et sont capables d'attirer les fibres nerveuses et de former des synapses.

Leurs propriétés électrophysiologiques, qui rendent compte de leur capacité à transformer un signal mécanique en impulsion électrique, sont très proches de celles des cellules ciliées normales. Il reste à étudier l'évolution à long-terme des cochlées et des cellules ciliées induites. Cette méthode de transfert *in utero* est, de plus, une étape clé dans la mise au point de thérapies géniques qui permettront de corriger le défaut à des stades précoces chez les modèles murins de surdité génétique. La méthode semble tout particulièrement adaptée aux cas où une dégénérescence secondaire de l'organe de Corti entraîne l'impossibilité d'intervenir plus tardivement. ♦

Véronique Pingault

Inserm U955, IMRB, équipe 11
94010 Créteil, France

veronique.pingault@inserm.fr



Molécules d'aquaporine (© UFR-SVE, 1997)

Une mutation de l'aquaporine 11 à l'origine d'une insuffisance rénale mortelle

1. Tchekneva EE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1955-64.

> Les aquaporines (AQP) sont des canaux qui facilitent le transport de

l'eau et des petites molécules non polaires à travers la membrane cellulaire. Elles jouent un rôle essentiel dans la concentration et la dilution de l'urine. L'AQP 11 est exprimée dans de nombreux tissus dont le tube proximal des reins où elle est localisée dans le réticulum endoplasmique. L'invalidation du gène de l'AQP 11, comme celle du gène de l'AQP 2, est létale chez la souris. Les souris atteintes meurent à la 3^e semaine. On constate des kystes dans le cortex rénal et des vacuoles dans les cellules épithéliales du tube proximal. L'administration de n-éthyl-n-nitrosourée à des souris sauvages induit une série de mutations dont l'une sur le chromosome 7, appelée 5772SB, entraîne, lorsqu'elle est homozygote, l'apparition du syndrome de mort juvénile précoce (SMJP). Ces souris meurent rapidement d'insuffisance rénale avant le 20^e jour, et l'examen histologique montre des lésions importantes des cellules épithéliales du tube proximal avec formation de vacuoles géantes. Les souris ayant une mutation hétérozygote sont normales. Cette similitude entre le SMJP et le phénotype suivant l'invalidation de l'AQP 11 a conduit Tchekneva et al. [1] à vérifier si la mutation en cause dans le SMJP ne portait pas sur l'AQP 11 et à l'identifier. De fait, les lésions rénales observées

portaient uniquement sur le tube proximal, et le gène *Aqp11* était localisé dans la même région du chromosome 7 que le locus mutant 5772SB. Le séquençage de *Aqp11* chez des souris mutantes *smjp* révéla une substitution

de A à T dans le codon 718 de l'exon 2, entraînant un remplacement de la cystine par la sérine en position 227 de la protéine. Cette mutation est localisée dans la partie non hélicoïdale de la 2^e boucle réentrante E qui joue un rôle essentiel dans la spécificité du transport. Elle est à transmission récessive. La mutation de *Aqp11* est bien responsable du phénotype d'insuffisance rénale mortelle chez les souris *smjp*, comme le montre le phénotype des souris *Aqp11*^{-/*smjp*} obtenues par croisement entre des souris *Aqp11*^{+/*-*} et des souris *Aqp11*^{+/*smjp*}, identique à celui des souris homozygotes *Aqp11*^{-/*-*} et *Aqp11*^{*smjp*/*smjp*}. L'hypothèse est que la substitution de la cystine par la sérine conduirait à un dysfonctionnement du canal et à l'accumulation dans la cellule de molécules toxiques. Il apparaît ainsi que l'AQP 11, de découverte récente, aurait dans le tube proximal un rôle dans le maintien de l'homéostasie aussi important que celui de l'AQP 2, intermédiaire essentiel de l'hormone anti-diurétique dans le tube collecteur. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Trisomie 21 et développement hématopoïétique

> Deux maladies hématopoïétiques sont classiquement asso-

ciées à la trisomie 21 (T21) : un désordre myéloprolifératif transitoire (TMD), et une leucémie mégacaryoblastique aiguë (AMKL). Dans les 2 cas, une expansion clonale de blastes à double expression phénotypique érythroïde et mégacaryocytaire s'accompagne d'une mutation somatique qui ampute le facteur de transcription GATA1 (GATA-1s). On observe un TMD dans 10 à 20 % des cas de T21, et une AMKL chez environ 30 % des sujets ayant présenté un TMD, ce qui permet de considérer le TMD comme une maladie pré-maligne débutant dès la vie fœtale. On suppose une interaction GATA-1s/T21 comme inducteur d'un état préleucémique, et l'existence de mutation(s) additionnelle(s) expliquant le passage à une malignité franche [1]. T21 par elle-même serait-elle un élément de dérégulation de l'hématopoïèse fœtale ? La question a été abordée par l'équipe de M.J. Weiss à Philadelphie, avec l'analyse de l'hématopoïèse dans des foies de fœtus trisomiques comparés à des témoins [2]. L'examen histologique ne révélait aucune différence, la mutation de GATA1 n'était observée que dans 3,8 % des cas de T21 (n = 585). La culture de cellules mononucléées (MNC), quel que soit l'âge de gestation, montrait une proportion accrue de progéniteurs érythroïdes (BFU-E, *burst-forming unit erythroid* et CFU [*colony-forming unit*]-E) et mégacaryocytaires (CFU-Mk), formant des colonies *in vitro* relativement à celle des progéniteurs granulo-macrophagiques (CFU-GM, *colony-forming unit granulocyte-macrophage*). La taille de ces colonies T21 était le double de celle des colonies témoins et leur croissance

accélérée, sans autre différence qualitative, témoignant d'une maturation normale. La transplantation de ces MNC à des souris immunodéficientes NOD/SCID/IL-2R γ irradiées reproduisait les mêmes propriétés de taille et de croissance accélérée précédemment observées en culture. Ces cellules progénitrices seraient nécessaires au développement du TMD. L'étude phénotypique au cytomètre de flux a précisé ces résultats, en montrant un excès de progéniteurs bipotents mégacaryocytaires-érythroïdes (MEP) comparé aux progéniteurs myéloïdes et, au niveau moléculaire, un excès d'ARN *GATA1* et *EpoR*, et un déficit en ARN *PU.1* et *CEBP*, deux transcrits caractéristiques des lignées myéloïdes. L'ensemble des données montre donc dans la T21 une expansion significative des MEP et une tendance à un développement accéléré. On peut penser à un mécanisme complexe impliquant des modifications subtiles d'expression de différents gènes du chromosome 21 dont aucun n'a été trouvé très surexprimé. Un exemple de plus d'un processus à étapes multiples pour une progression maligne, peut-être l'expansion polyclonale de progéniteurs réceptifs pour des mutations ultérieures. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



1. Hitzler JK, et al. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 11-20.

2. Chou ST, et al. *Blood* 2008 ; 112 : 4503-6.



Diagnostic prénatal de la trisomie 21 sur sang maternel

1. Bianchi DW, et al. *Prenat Diagn* 2002 ; 22 : 609-15.
2. Dhallan R, et al. *Lancet* 2007 ; 369 : 474-81.
3. Paterlini-Bréchet P. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 592-4.
4. Fan HC, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16266-71.
5. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 869-73.

progrès de l'échographie combinés aux dosages des marqueurs sériques permettaient d'obtenir un calcul de risque assez fiable, avec possibilité de recourir au test quand ce risque était égal ou supérieur à 1/250. Parallèlement, des recherches étaient entreprises pour recourir à une méthode non invasive. Dès la fin des années 1970, on savait que des cellules fœtales étaient présentes dans le sang maternel pendant la grossesse et de nombreuses techniques furent mises au point pour les isoler et les cultiver ou, à la limite, rechercher sur noyaux en interphase les 3 chromosomes 21 par la technique de FISH. Plus tard, la découverte de la présence d'ADN fœtal dans le sang maternel permit un diagnostic prénatal moléculaire limité (Y, Rhésus, hémoglobinopathies), en ciblant les séquences absentes chez la mère. Pour mettre en évidence l'excès de matériel provenant du chromosome 21 (C21) surnuméraire, plusieurs techniques furent proposées : génotypage par Snip et analyse quantitative des transcrits du gène *PLAC4* situé sur le C 21 [1] ; quantification d'allèles du C 21 [2]. Mais ces méthodes ne pouvaient être généralisées, car elles dépendaient de polymorphismes qui n'étaient qu'aléatoirement présents [3]. Aujourd'hui, il semble logique de recourir au séquençage de la totalité du génome des cellules fœtales isolées du sang maternel, mais cela nécessite généralement un partenariat pas toujours facile avec une firme industrielle possédant

> **Le diagnostic prénatal de la trisomie 21** est en passe de franchir une nouvelle étape, peut-être la dernière de son évolution technologique. Initialement réservé en France aux femmes de plus de 38 ans, il devint accessible en 1997 aux femmes de tous âges. Les

de puissants et coûteux séquenceurs. Une équipe de Stanford vient de mettre au point un test de ce type [4] : séquençage de l'ensemble du génome par un séquenceur *solexa/illumina* de nouvelle génération (NGS) [4], associé à ELAND, un programme d'alignement de courtes séquences. Les variations interchromosomiques standard ont été établies et la présence d'une trisomie 21, 18, ou 13 est objectivée par l'augmentation de la densité de séquences correspondant à l'un ou l'autre de ces chromosomes. Dix-huit échantillons de plasma provenant de femmes enceintes de 14 semaines et préalablement étudiées par amnio- ou choriocentèse ont été analysés avec des résultats satisfaisants. Le nombre de cas est faible et il est à noter qu'un des signataires de l'article est le directeur de la firme ayant mis au point la technique. Il faut donc qu'une confirmation soit obtenue sur de grandes séries. Outre son utilisation dans le « dépistage » de la trisomie 21, la technique pourrait aussi mettre en évidence des troubles de la méthylation et des modifications des histones, non seulement en diagnostic prénatal mais aussi sur des cellules cancéreuses. Si, à l'avenir, elle se substitue aux méthodes invasives actuelles, elle risque de banaliser davantage l'acte de diagnostic prénatal, et peut-être aussi de le rendre plus onéreux, en raison du coût élevé de l'utilisation des nouveaux séquenceurs. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Résistance au paludisme par la sélection *in utero* d'un allèle du gène *FLT1*

Plasmodium, avec pour conséquence avortement, décès néonatal, retard de croissance intra-utérin. Une résistance ultérieure au *Plasmodium* se développe due à des anticorps inhibant l'adhérence des globules rouges à la chondroïtine sulfate. L'équipe de P.E. Duffy à Seattle (États-Unis), montre le rôle dans cette susceptibilité de la sélection *in utero* d'un polymorphisme au niveau de la répétition d'un dinucléotide TG en 3'UTR du gène *FLT1* (*fms-like tyrosine kinase 1*), codant pour un récepteur du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [1]. Les cellules trophoblastiques synthétisent une forme soluble sFtl1, sécrétée dans la circulation maternelle, et dont le taux est élevé en cas de prééclampsie [2]. Cette forme soluble est également élevée au cours du paludisme placentaire. sFtl1 inhiberait la signalisation pro-inflammatoire du VEGF par compétition avec la forme entière Ftl1. L'exploration en Tanzanie d'environ 350 couples mère/enfant a identifié un nombre variable (24 à 34) de TG, créant 2 catégories : < 28 (S pour *short allele*) et > 28 (L pour *long allele*), et montré l'effet du génotype fœtal SS sur l'augmentation du taux de sFtl1 plasmatique chez la mère, le

> **Dans les pays d'endémie palustre**, les primipares ont un risque accru de séquestration placentaire du



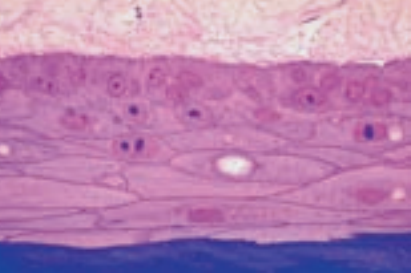
SS est nettement inférieur à l'attente, ce déficit s'accroissant en saison de paludisme, et l'interrogatoire des mères révèle un nombre d'avortements prélabiles supérieur à la moyenne, qui s'expliquerait bien par un paludisme placentaire. C'est aussi parmi les enfants SS que l'on trouve la plus grande proportion de retards de croissance intra-utérin en cas de paludisme, mais non en l'absence de celui-ci. Comment expliquer l'ensemble des données ? On observe chez les mères d'enfants SS une élévation de l'expression de marqueurs inflammatoires et du taux de sFtl1. Si sFtl1 a une action anti-inflammatoire, son taux élevé pourrait être une réponse au processus inflammatoire plus que sa cause ; il sera important de savoir quelle forme, Ftl1 ou sFtl1, contrôle le polymorphisme (TG)_n. Dans cette série de Tanzanie, on constate donc une sélection naturelle exercée dès la vie fœtale par un polymorphisme. Celui-ci est variable [3] selon les lieux (ou les ethnies), et le rapport S/L est différent en Afrique, en Asie et chez les populations anglo-saxonnes, il varie également dans le temps selon la saison du paludisme. Il serait intéressant de savoir si ce même polymorphisme intervient dans d'autres états inflammatoires au cours desquels il y a surexpression de Ftl1/sFtl1, par exemple le « sepsis » [4]. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Muehlenbachs A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 14488-91.
2. Vaiman D. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1017-9.
3. Karumanchi SA, Haig D. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 14243-4.
4. Yano K, et al. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1447-58.

génotype de la mère ne semblant pas intervenir. Le nombre de nouveau-nés



> **Le renouvellement permanent de l'épithélium pluristratifié de la peau est assuré par la prolifération de cellules souches localisées dans la couche**

basale. $\Delta Np63\alpha$, isoforme du facteur de transcription p63, spécifique de la couche basale de l'épiderme, entretient cette prolifération via la répression de p21, un inhibiteur des CDK (*cyclin dependent kinase*). Son expression s'éteint lorsque les cellules souches se différencient et migrent vers les couches supérieures de l'épiderme. Les micro(mi)ARN participent au contrôle de la différenciation tissulaire dans la peau, comme l'a montré l'amincissement de l'épiderme lors de l'inactivation de l'enzyme Dicer1, essentielle à la synthèse des miARN. Deux équipes, franco-italienne [1] et américaine [2], ont mis en évidence que miR-203 fonctionne comme un interrupteur entre les compartiments prolifératif et de différenciation, en réprimant $\Delta Np63\alpha$. miR-203 a été sélectionné par criblage de banques de miARN sur deux critères : il est exprimé spécifiquement dans les cellules suprabasales dès la mise en place de la stratification de l'épiderme chez l'embryon, et l'analyse bio-informatique a révélé qu'il contenait un heptamère complémentaire d'une séquence de $\Delta Np63\alpha$. Des expériences de perte et de gain de fonction ciblant miR-203 confirment sa fonction antagoniste de $\Delta Np63\alpha$: induction d'une prolifération cellulaire excessive, due à l'expression élevée de p63, en présence d'un antagoniste, et amincissement de la peau par réduction du compartiment de progéniteurs dans le cas d'une surexpression de miR-203, mimant le *knock-out* de p63. Cet antagonisme fonctionnel entre

miR-203 : petit gardien d'une grande frontière

1. Lena AM, et al. *Cell Death Differ* 2008 ; 15 : 1187-95.
2. Yi R, et al. *Nature* 2008 ; 452 : 225-9.

$\Delta Np63\alpha$ et miR-203 et l'observation de leur expression mutuellement exclusive dans l'épiderme suggèrent que miR-203 agit sur la restriction du potentiel prolifératif des progéniteurs, en réprimant $\Delta Np63\alpha$ lors de leur transition de la couche basale à la couche suprabasale. En revanche, la surexpression de miR-203 ne suffit pas pour induire un programme de différenciation kératinocytaire. Une application pratique de cette interaction p63/miR-203 pourrait se dessiner dans le cas des carcinomes squameux primaires de la tête et du cou. Fréquemment, ces cellules tumorales surexpriment p63, qui, outre son action pro-prolifératrice, a également une action inhibitrice de la voie apoptotique liée à p73. En effet, une brève irradiation des lignées tumorales par rayons UV [1] augmente l'expression de miR-203, qui contrecarre les effets néfastes de p63. ♦

Sophia Häfner

médecine/sciences

et École Normale Supérieure

..... Sophia.Hafner@inserm.fr

Desferrioxamine-gallium, cheval de Troie pour vaincre *Pseudomonas*

1. Kaneko Y, et al. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 877-88.
2. Banin E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 11076-81.
3. Banin E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16761-6.

> **Les infections opportunistes, dues à *Pseudomonas aeruginosa* par**

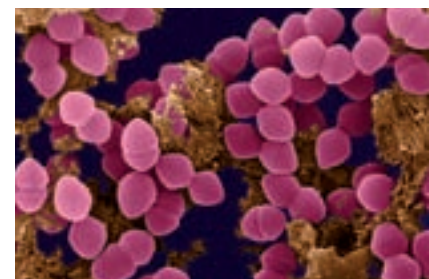
exemple, sont souvent résistantes aux antibiotiques. Ces bactéries se développent sous forme de plancton ou de biofilms dont la matrice d'enveloppe s'oppose à l'entrée de l'antibiotique. Une approche suggérée est l'inhibition de croissance du germe par interférence avec le métabolisme du fer, en substituant au fer actif Fe(III) un métal inactif le gallium Ga(III) de structure similaire [1]. Des microbiologistes de l'université de Washington ont montré, en effet, que le fer est nécessaire à la croissance de *P. aeruginosa* et participe également à la formation des biofilms [2]. La même équipe propose une méthode originale d'apport du gallium lié à un sidérophore puissant, la desferrioxamine, soit DFO-Ga [3]. Ils obtiennent ainsi un mécanisme « push and pull » au cours duquel FeIII est séquestré, puis remplacé par GaIII, et définissent ce mécanisme comme un « cheval de Troie ». La première étape a été la mise évidence *in vitro* d'une action sur le plancton de *P. aeruginosa*, en synergie avec l'action de la gentamicine (Gm). Les auteurs ont ensuite montré l'inhibition de formation de biofilms et leur destruction une fois formés, en comparant l'effet sur la mort cellulaire de DFO-Ga+Gm (~ 5 log) avec celui de DFO-Ga seul (~ 3 log) ou de Gm seule (~ 1 log). Pour les essais *in vivo*, ils ont choisi le modèle de

l'infection de la cornée du lapin, comparable aux kératites ulcéraires humaines créées par l'infection par *P. aeruginosa* d'une cornée irritée par des lentilles de contact. L'évolution vers une endophtalmie peut aboutir à une cécité complète et laisse des séquelles importantes. Les cornées des lapins ont été blessées, puis mises en contact avec des lentilles infectées. La comparaison entre animaux non traités, chez lesquels l'infection a diffusé très vite, et animaux traités, a montré, chez ces derniers, des lésions tissulaires moindres et une efficacité maximale obtenue par DFO-Ga+Gm. Les résultats sont donc concluants dans les conditions qui ont été explorées et sur toutes les souches testées. Il faudrait étudier d'autres antibiotiques, dont l'association aminoglycoside-céphalosporine. L'évolution d'une résistance serait inhibée par le fait que *P. aeruginosa* possède deux systèmes (et non un seul) de haute affinité pour les complexes DFO-métal [2]. Il faudra aussi explorer plus complètement le mode d'action antimicrobienne de DFO-Ga : chélation du fer et déplacement de l'action redox du fer par un métal relativement inerte. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





Le curcumin, agent anticancéreux et chélateur du fer

► **Le curcumin, variante du safran, est un polyphénol dont l'usage remonte loin** dans la médecine traditionnelle en Chine et en Inde. Ses applications thérapeutiques ont été multiples, il entre aussi dans la composition d'un aliment de base, le curry. On a suggéré récemment, à la suite d'essais *in vivo* chez des animaux, qu'il pourrait avoir des propriétés anticancéreuses préventives et curatives. Des essais cliniques chez l'homme ont montré l'absence de toxicité. Il pourrait activer NF- κ B en bloquant la kinase I κ B et/ou bloquer l'activation de COX2 (cyclo-oxygénase) ou agir sur le complexe AP1. Une action cytoprotectrice et une action antioxydante par capture des radicaux libres ont aussi été suggérées. Enfin, le curcumin serait aussi un chélateur du fer si l'on en croit une équipe de l'université de Caroline du Nord à Winston-Salem [1]. Les essais ont été faits *in vivo* chez des souris dont le régime comportait des quantités variables de fer (5, 12, 50 et 1 000 mg/kg) auxquelles étaient ajoutées différentes doses de curcumin (entre 0 % et 2 %), et *in vitro* dans des cultures de cellules de carcinome hépatique HepG2. Les auteurs ont vérifié l'effet du régime sur le fer hépatique, les taux de ferritine et du récepteur de la transféline (TfR1). L'addition de curcumin se traduit par une diminution, proportionnelle à la dose, de tous les paramètres hématologiques et du fer sérique. Le taux de fer est abaissé dans la rate et les effets sont nets

1. Jiao Y, et al. *Blood*, 2008 ; 24 septembre, online.
2. Buss R, et al. *Curr Top Med Chem* 2004 ; 4 : 1633-5.
3. Kalinowski DS, Richardson DR. *Chem Res Toxicol* 2007 ; 20 : 715-20.

dans la moelle osseuse. Dans le foie, on détecte un taux bas de ferritine et élevé du récepteur TfR1. On constate aussi, en rapport avec la carence en fer, une diminution de l'expression d'hepcidine, majorée par l'addition de curcumin. En culture cellulaire, ce dernier point se vérifie par un taux accru de ferroportine. L'ensemble des données indique donc une activité de chélation modérée dont il est important de connaître l'étendue *in vivo*. On a vu que le curcumin modifie tous les paramètres du métabolisme du fer, provoque un phénotype de carence martiale et des modifications hépatiques, mais sans toxicité. Cela pourrait avoir des implications thérapeutiques ; l'action antitumorale des chélateurs a été en effet démontrée, qu'elle ait pour origine une déplétion en fer [2], ou la formation de complexes fer/radicaux redox [3]. Ces propriétés expliqueraient l'action anticancéreuse du curcumin. Il faudrait aussi ne pas négliger le fait que le curcumin peut entraîner le développement d'une anémie chez des patients dont l'équilibre martial est précaire. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Progérine et syndrome progéroïde : la farnésylation jugée non coupable !

1. Navarro CL, et al. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 833-40.
2. Yang SH, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3291-300.

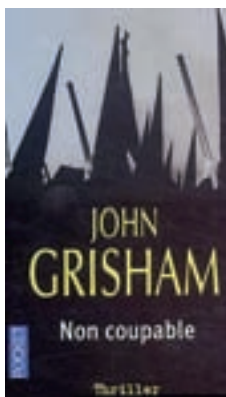
► **Le syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) est une maladie progéroïde de l'enfant mimant certains phénotypes du vieillissement.** Il est dû à une mutation du gène codant les lamines A/C qui altère l'épissage et aboutit à la production d'une prélamine A tronquée de 50 acides aminés appelée progérine [1]. Progérine et prélamine A présentent toutes deux un site de farnésylation sur un motif CaaX. Cependant, la délétion de la progérine emporte le site de clivage pour une endoprotéase, ce qui entraîne une accumulation de la forme farnésylée de la protéine. Il était jusqu'à présent admis que la farnésylation, plus que la délétion, était responsable du phénotype observé et de la déformation caractéristique des noyaux cellulaires. Cette hypothèse était renforcée par l'efficacité thérapeutique d'inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTI) sur le modèle murin correspondant (*Lmna*^{HG/+}). Cependant, l'efficacité incomplète de ce traitement a également soulevé l'idée que la farnésylation ne faisait pas toute l'histoire de la maladie. L'équipe californienne de L. Fong a donc créé par *knock-in* une souris mutante (*Lmna*^{nHG/+}) exprimant une progérine qui, du fait d'une mutation ponctuelle remplaçant la cystéine du motif CaaX par une sérine, ne peut plus être farnésylée [2]. La souris *Lmna*^{nHG/+} développe l'ensemble du spectre des anomalies de la souris *Lmna*^{HG/+}, avec cependant une sévérité moindre. Pour comprendre cette différence, les auteurs ont évalué le

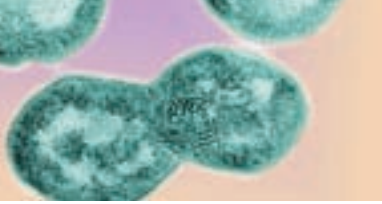
niveau d'expression de la progérine et constaté une expression de base supérieure dans différents tissus du mutant *Lmna*^{nHG/+} comparée à celle des *Lmna*^{HG/+}. En revanche, le niveau de transcrits est identique, suggérant que la farnésylation ralentit le *turn-over* de la progérine. Un marquage à la méthionine ³⁵S de fibroblastes embryonnaires murins (MEF) est venu conforter cette hypothèse. *In vitro*, les anomalies nucléaires des MEF *Lmna*^{HG/+} sont partiellement corrigées par les FTI, alors que celles de souris *Lmna*^{nHG/+} ne le sont pas. Comment comprendre alors l'effet thérapeutique des FTI si la farnésylation de la protéine n'est pas importante ? Il semble que ceux-ci agissent en diminuant le niveau d'expression de la progérine, comme le montre l'expression diminuée de progérine dans le cœur de souris *Lmna*^{HG/+} traitées pendant 3 mois par des FTI. Bien qu'on ne puisse formellement éliminer l'hypothèse d'un rôle de la substitution cystéine-sérine dans le phénotype rencontré, il semble d'après cette étude que la farnésylation de la progérine ne soit pas essentielle dans la physiopathologie. Les espoirs thérapeutiques devraient plutôt se tourner vers d'autres approches que les FTI comme l'inhibition de l'épissage alternatif malencontreux ou la diminution de la prélamine A par des ARN anti-sens. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr





> **L'infection pulmonaire** est la cause majeure de morbidité et de mortalité de la mucoviscidose (en anglais *cystic fibrosis*, CF).

Complexité de l'infection dans la mucoviscidose

L'évolution comporte une exacerbation épisodique débordant la réponse immunologique, qui entraîne un déficit progressif de la fonction respiratoire. Malgré la présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans 80% des cas, on sait l'infection polymicrobienne. Selon des chercheurs de l'université de Calgary (Alberta, Canada), *P. aeruginosa* n'est pas le pathogène responsable des phases aiguës et un traitement antibiotique doit cibler d'autres germes [1]. Les streptocoques du groupe *Streptococcus milleri* (SMG) présents dans des infections purulentes anaérobies sévères ne se développant pas dans les milieux de culture habituels, les auteurs ont utilisé une méthode d'identification directe nommée T-RFLP (*terminal restriction fragment length polymorphism*) des ARN ribosomiques. Cette technique avait permis à une équipe londonienne de mettre en évidence le polymorphisme microbien dans les CF [2]. La distribution en taille des fragments d'ARN, gaussienne chez les témoins, est biaisée chez les patients et montre la prédominance d'un germe. L'étude longitudinale sur un an des profils obtenus chez un patient en rémission et au cours de 3 épisodes d'exacerbation, ainsi que celle d'échantillons rétroactifs, a montré la présence invariable de *P. aeruginosa*. Mais chaque poussée infectieuse s'accompagnait de l'augmentation quanti-

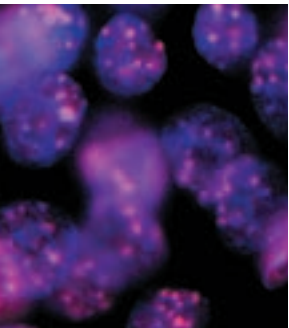
1. Sibley CD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 15070-5.
2. Rogers GB, et al. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 5176-83.
3. Harris JK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 20529-33.

tative du même fragment de 584 pb, identifiant *in silico* un SMG, le *S. cons-*

tellus, dont l'identité a été vérifiée par électrophorèse en champ pulsé. Cette présence est dynamique, s'oppose au caractère stable de *P. aeruginosa* et reflète l'état clinique. L'antibiothérapie intraveineuse orientée a réduit, puis éliminé, la présence de *S. constellatus*. Les milieux de culture usuels étant inefficaces, les auteurs ont utilisé un milieu solide, McKay agar, qui identifie les SMG et inhibe le développement de *P. aeruginosa* et de *S. aureus*. La même évolution a été vérifiée chez d'autres patients CF, avec la présence d'un autre SMG, le *S. intermedia*, non reconnu à l'examen de routine, dont le taux a très fortement diminué sous traitement, alors que celui de *P. aeruginosa* restait constant. Le mécanisme de l'action des SMG pourrait être une désorganisation tissulaire, ou aussi la modulation de l'expression de *P. aeruginosa* ; le syndrome a été reproduit chez un modèle murin. Une même approche a par ailleurs fourni des résultats comparables à une équipe de Boulder (Colorado, États-Unis), mais avec des germes différents [3]. Pourra-t-on traiter plus efficacement les infections de la mucoviscidose en recherchant des bactéries masquées au premier abord ? ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> Reprogrammer des cellules somatiques

foétales ou adultes en cellules pluripotentes (iPS) est presque un jeu d'enfant si l'on utilise des vecteurs rétro- ou lenti-viraux porteurs des transgènes Oct4, Sox2, Klf4, cmyc ou lin28. Mais cette mutagenèse insertionnelle que crée l'insertion des séquences virales dans le génome des iPS brouille le jeu : elle pourrait faciliter la reprogrammation et altérer la différenciation des iPS, et fait peser un risque ultérieur non acceptable de tumorigénèse. La compétition fait donc rage pour proposer une méthode de reprogrammation non intégrative.

Première étape, publiée dans *Science* par deux équipes (dont celle de Yamanaka) [1, 2], transfecter les ADNc pluripotents *via* des adénovirus ou simplement des plasmides. Dans les deux cas, les transgènes exogènes étant dilués avec les divisions cellulaires, toute la difficulté est de garder un taux suffisant de protéines Oct4/Sox2/cmyc/EKLF d'origine adénovirale ou plasmidique pendant les 10-12 jours requis pour enclencher le processus de reprogrammation, avant que le relais soit pris par les protéines pluripotentes endogènes. Hochedlinger [1] réussit - mais à une fréquence infime ($1/10^5-10^6$) - à dériver des iPS à partir d'hépatocytes adultes infectés avec des adénovirus, mais échoua à partir de fibroblastes. Ces iPS sont dépourvues d'intégration virale décelable et sont capables de former des chimères post-natales et beaucoup sont tétraploïdes. Yamanaka [2] a échoué avec des adénovirus, mais a tenté de reprogrammer des MEF (fibroblastes embryonnaires) transfectés de façon répétée avec

1. Stadtfeld M, et al. *Science Express* 2008.
2. Okita K, et al. *Science Express* 2008.
3. Häfner S. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1036.
4. Huangfu D, et al. *Nat Biotech* 2008 online.

deux plasmides recombinants dont l'un porte 3 facteurs (Oct4, Sox2, Klf4) et l'autre cmyc. Les iPS obtenues ont les caractéristiques de cellules pluripotentes (mais la transmission à la lignée germinale n'a pas été démontrée), mais des intégrations plasmidiques ont été détectées avec certains protocoles de transfection. Il est donc possible de reprogrammer des cellules en l'absence de virus intégratif, mais difficilement et avec une efficacité très faible, environ 100 fois inférieure à celle qui est atteinte avec les rétrovirus (0,1-0,01 %). Hormis les hépatocytes, et peut-être les kératinocytes [3] (→), (→) Voir Brève, page 1036 de ce numéro

Reprogrammer sans laisser de trace

deux plasmides recombinants dont l'un porte 3 facteurs (Oct4, Sox2, Klf4) et l'autre cmyc. Les iPS obtenues ont les caractéristiques de cellules pluripotentes (mais la transmission à la lignée germinale n'a pas été démontrée), mais des intégrations plasmidiques ont été détectées avec certains protocoles de transfection. Il est donc possible de reprogrammer des cellules en l'absence de virus intégratif, mais difficilement et avec une efficacité très faible, environ 100 fois inférieure à celle qui est atteinte avec les rétrovirus (0,1-0,01 %). Hormis les hépatocytes, et peut-être les kératinocytes [3] (→), (→) Voir Brève, page 1036 de ce numéro

Laure Coulombel
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org



> En 1948, Mandel et Metais montraient que de l'ADN extracellulaire circule, libre, dans le plasma sanguin. S'il est clair que la mort cellulaire contribue à la production de ces ADN circulants, leur origine reste méconnue [1]. Aujourd'hui Diel et al. utilisent ces ADN plasmatiques comme biomarqueurs du développement d'un cancer colorectal, en réussissant l'exploit de mesurer la fraction de ces ADN produite par les tumeurs qui représente parfois moins de 0,01 % de ces déjà rares molécules [2]. Les mutations somatiques retrouvées dans les tumeurs sont en effet des marqueurs de choix pour le diagnostic. Dans les cancers solides, des ADN extracellulaires plasmatiques issus des tumeurs portent les mêmes mutations (ADNct) [3]. Les auteurs ont donc fait le pari de quantifier ces molécules chez 18 patients atteints de cancers colorectaux avant et après chirurgie. Après avoir analysé et sélectionné des mutations dans les gènes *TP53*, *APC*, *KRAS* ou *PIK3CA* pour les tumeurs de chaque patient, ils évaluent la proportion d'ADN circulants mutés. Pour mesurer l'indétectable, les auteurs utilisent la technique de BEAMing (*Beads, Emulsion, Amplification, and Magnetism*). Les fragments d'ADN extraits du sang sont mélangés à des billes magnétiques et de l'huile afin de créer une émulsion après agitation à haute fréquence. Les microgouttes pour la plupart ne contiendront qu'une seule molécule d'ADN qui sera amplifiée par PCR pour les gènes sélectionnés. L'ADN lié aux billes sera hybridé contre des sondes de fluorescence différente distinguant les allèles sauvages des allèles mutés. Une analyse des billes en cytométrie de flux donnera enfin le pourcentage d'ADNct. Après ablation de la tumeur, chez tous les patients, la réduction des ADNct est d'en moyenne 99%. Les auteurs montrent qu'en cas de chirurgie incomplète, cette diminution est



De l'ADN tumoral circulant, comment trouver une aiguille dans une botte de foin ?

1. Fleish M, Schmidt B. *Nat Med* 2008 ; 14 : 914-5.
2. Diel F, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 985-90.
3. Fleish M, Schmidt B. *Biochim Biophys Acta* 2007 ; 1775 : 181-232.

moins et que, pour 3 des 11 patients traités, la chimiothérapie s'accompagne d'une baisse des ADNct. Contrairement à celui de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA), utilisé dans le suivi du cancer colorectal, le taux d'ADNct est parfaitement corrélé aux rechutes. L'utilisation d'ADN circulant porteur de mutations comme marqueur tumoral n'en est pas à sa première tentative [1, 3]. Le BEAMing, beaucoup plus sensible, permet de détecter moins d'une molécule d'ADN/ml de sang et présente l'avantage de mesurer précisément leur niveau.

Reste à savoir si cette technique est applicable au suivi d'autres cancers génotypés ou si le taux d'ADNct dépend de certaines caractéristiques physiopathologiques. ♦

Valérie Lallemand-Breitenbach

CNRS UMR7151

Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France

✉ valerie.lallemand@univ-paris-diderot.fr

L'apeline : un nouvel inhibiteur de l'athérosclérose

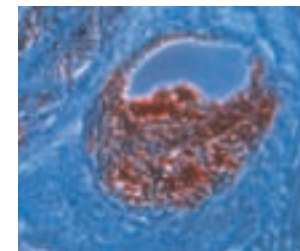
> L'apeline est une hormone peptidique exprimée dans l'endothélium vasculaire et dans l'hypothalamus qui se lie au récepteur APJ (*putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1*), récepteur couplé à une protéine G, présent dans le myocarde, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Elle se comporte comme un antagoniste du système rénine-angiotensine, par ses propriétés vasodilatatrices et hypotensives, et de l'hormone antidiurétique dont elle inhibe la sécrétion [12] (→).

L'angiotensine II (Ang II) joue un rôle essentiel dans la formation de lésions vasculaires à type d'athérosclérose. D'où l'hypothèse formulée par Chun et al. [2] selon laquelle l'apeline pourrait inhiber cet effet. Afin de la vérifier, ils ont utilisé un modèle d'athérosclérose, les souris *ApoE*^{-/-}. L'athérosclérose était évaluée en examinant l'aorte, par l'épaisseur de la néo-intima et la présence d'anévrismes et de dissection pariétale. La perfusion d'Ang II aggravait les lésions spontanées, alors que l'administration conjointe d'Ang II et d'apeline restaurait l'état de base. L'hydralazine, un anti-hypertenseur agissant indépendamment de l'Ang II, était sans effet. Les souris doublement invalidées *ApoE*^{-/-} *apeline*^{-/-} présentaient des lésions d'athérosclérose plus sévères que celles des souris *ApoE*^{-/-}. Afin de savoir si l'action inhibitrice

(→) m/s 2003, n° 8-9, p. 710

de l'apeline passait par le monoxyde d'azote (NO), des

souris *ApoE*^{-/-} furent traitées par l'Ang II, l'apeline et le L-NAME (L-N^G-nitroarginine méthyl ester), un inhibiteur de la NO synthase. Le L-NAME supprima l'effet inhibiteur de l'apeline. Le rôle du NO comme médiateur des effets de l'apeline fut confirmé par l'augmentation de sa production dans des homogénats pulmonaires en présence d'apeline. Comme l'effet athérogène de l'Ang II dépend en partie des formes actives de l'oxygène, leur production fut mesurée et trouvée plus basse lorsque l'apeline était administrée en association avec l'Ang II. L'apeline contrôle également la voie de signalisation de l'Ang II en diminuant, dans les cellules musculaires lisses d'aorte de rat, le degré de phosphorylation de ERK1⁻² ainsi que la concentration des facteurs de transcription activés par l'Ang II (NF-κB, AP-1, ou NFAT, *nuclear factor of activated T cells*). Enfin, les auteurs ont pu démontrer que les récepteurs de type I de l'Ang II (AT1) et APJ formaient des complexes hétérodimériques. Il apparaît ainsi que l'apeline peut bloquer les effets de l'Ang II, à la fois en augmentant la production de NO et en inhibant la voie de signalisation de l'hormone. ♦



Raymond Ardaillou

✉ raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

1. Ardaillou R. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 710.

2. Chun HJ, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3343-54.



> L'équipe de T. Enver (Oxford) a eu l'opportu-
nité extraordinaire de pouvoir explorer deux

jumelles monozygotes âgées de deux ans dont l'une était atteinte d'une LAL (leucémie aiguë lymphoblastique) et l'autre apparemment indemne [1]. Cette LAL était associée à une translocation t(12;21) créant le gène de fusion *TEL-AML1*. On sait que le premier événement génétique de ces hémopathies de l'enfant survient *in utero* et qu'un second événement (ici, perte de l'allèle *TEL* normal) est nécessaire pour que cette phase préleucémique silencieuse évolue en une leucémie franche [2]. L'équipe de T. Enver a cherché à identifier, chez la jumelle atteinte, les « cellules souches leucémiques (CSL) » et, chez la jumelle indemne, d'éventuelles CS préleucémiques (CSpL). Chez l'enfant leucémique, une fraction de cellules de phénotype CD34⁺CD38⁺CD19⁺ a été isolée, qui exprime le profil moléculaire de précurseurs de lymphocytes B (réarrangement DJ du gène de la chaîne lourde H des Ig), ainsi que le gène de fusion *TEL-AML1* (FISH). Greffées à des souris immunodéficientes, ces cellules CD34⁺CD38⁺CD19⁺ reconstituent un tableau de LAL *TEL-AML1*, qui peut à son tour être transférée par greffe de la moelle des receveurs primaires à des receveurs secondaires. On peut donc bien parler de CSL. Chez la jumelle cliniquement indemne, les auteurs ont travaillé uniquement à partir du sang et y ont détecté également une infime fraction (fréquence de 0,002%) de progéniteurs B de phénotype CD34⁺CD38⁺CD19⁺, indétectable dans le sang de cordon normal. Deux éléments suggèrent très fortement qu'il s'agisse de CSpL : elles expriment le gène de fusion *TEL-AML1* par PCR et elles sont d'origine monoclonale, ce que

1. Hong D, et al. *Science* 2008 ; 319 : 336-9.
2. Greaves M, Wiemels J. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 639.
3. Greaves M. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1633-4.

montre le séquençage des segments DJ réarrangés du gène *IgH*. Observation cruciale, ce clone est

presque identique au clone majoritaire présent chez la jumelle leucémique, suggérant une filiation entre CSpL et CSL, la perte ultérieure de l'allèle *TEL* dans des précurseurs B plus matures ayant abouti au phénotype leucémique caractéristique. Prouver que le clone est fonctionnellement préleucémique est difficile ; pour ce faire, les auteurs ont recréé cet événement en exprimant *TEL-AML1* dans des cellules de sang de cordon normales, ensuite greffées à des souris NOD-SCID. Cela aboutit à l'induction d'une fraction CD34⁺CD38⁺CD19⁺, qui entretient un état préleucémique persistant chez les souris, sans prolifération leucémique déclarée. Ce clone de CSpL pourrait ne pas être éradiqué par les traitements qui éliminent même de façon complète les CSL. Dans cette étude, le clone de CSpL a vraisemblablement été transféré d'un jumeau à l'autre au cours du développement *in utero*. Une fusion *TEL-AML1* peut être détectée dans de rares échantillons de sang de cordon normaux et quelques cas de leucémies du greffon ont été décrits chez les receveurs de greffes de sang de cordon [3], mais le risque reste extrêmement faible. ♦

Cellules souches préleucémiques et leucémiques chez des jumeaux

Laure Coulombel
 médecine/sciences

✉ l.coulombel@medecinesciences.org



> L'expansion démographique crée la demande de nourriture, et certains pays le sentent plus que d'autres. Rien d'étonnant à ce qu'un des derniers *Nature Genetics* comporte 4 articles, tous écrits par des auteurs chinois, étudiant les bases de la sélection du riz et les possibilités prospectives d'un rendement accru [1]. Le riz actuellement consommé, *Oriza sativa*, est le résultat de la domestication du riz sauvage, *Oriza rufipogon*,

un riz développé à l'horizontale, en un riz à poussée verticale. L'architecture du riz et son rendement sont fonction du nombre d'embranchements de la plante et de l'angle que forment ceux-ci. Deux équipes, l'une de Beijing [2], l'autre de Shanghai [3] ont mis en évidence le rôle dans cette architecture d'un QTL (*quantitative trait locus*), appelé *PROG1* (*prostrate growth 1*) qui contrôle le nombre et l'angle de ces ramifications. Ce phénotype, utilisé au cours du processus de sélection à partir de l'isolement d'un premier mutant, *lazy* (gène *LAZY1* ou *LA1*) [4], ouvre aussi la voie à des manipulations. Dans les deux équipes, on a procédé à une étude génomique extensive, ciblé le chromosome 7, puis, par étapes, localisé le gène. Celui-ci code une protéine à un seul doigt de zinc Cys₂-His₂, dont l'activité transcriptionnelle a été vérifiée. Des mutations identifiées dans le promoteur de ce gène chez *O. sativa* inactivent son expression et sont responsables de la poussée verticale du riz. L'étude, menée sur 182 variants de riz cultivés, a trouvé des

Le besoin de riz

1. Wang Y, Li J. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1273-5.
2. Tan L, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1360-4.
3. Jin J, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1365-9.
4. Li P, et al. *Cell Res* 2007 ; 17 : S402-10.
5. Wang E, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1370-4.

mutations (SNP, *single nucleotide polymorphism* ou insertions/délétions) chez tous. Le travail d'un autre groupe de Shanghai met en évidence, dans les riz domestiqués, un autre QTL contrôlant le remplissage des grains [4]. Par des méthodes similaires de ciblage progressif, les auteurs ont identifié un gène appelé *GIFI* (*grain incomplete filling 1*), sélectionné au cours des cultures. Ce gène code une invertase de la paroi cellulaire qui réduit la charge des grains. Là aussi, des mutations des séquences régulatrices limitent son expression. Par expression ectopique de la forme sauvage ou de la forme mutée, on en a vérifié le rôle dans la charge quantitative des grains de riz. L'ensemble des travaux montre donc

que, outre les facteurs d'environnement, la croissance du riz est contrôlée par de nombreux QTL et que le mécanisme d'action des différentes protéines que codent les gènes est différent, *LAI* et *PROG1* agissant sur l'architecture de la plante, *GILTI* au niveau de la paroi cellulaire. Il reste à comprendre mieux ces mécanismes, peut-être à savoir les amplifier, ou en découvrir d'autres. Parmi les céréales, le génome du riz est le plus petit, plus facile à étudier, peut-être aussi le plus utile à connaître, il nourrit plus de la moitié de l'humanité. ♦

Dominique Labie
 Institut Cochin

✉ labie@cochin.inserm.fr



Flore intestinale et altérations immunitaires dans le diabète

1. Wen L, et al. *Nature* 2008 ; 455 : 1109-13.

2. Delzenne NM, Cani PD. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 505-10.

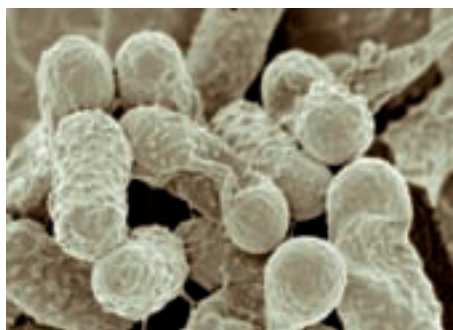
> **L'incidence croissante** du diabète de type 1 au

cours des dernières décennies dans les pays industrialisés laisse présager qu'en deçà de caractéristiques génétiques, une composante environnementale joue un rôle dans le décours de la maladie. Plusieurs facteurs qui impliquent l'homéostasie intestinale semblent impliqués :

(1) des perturbations du microbiote intestinal, (2) une perméabilité intestinale accrue et (3) une réponse immunitaire intestinale altérée.

Ce triumvirat mènerait inexorablement à l'activation immunitaire dépendante des cellules T et à la destruction massive des cellules β , à l'origine du diabète. Dans ce contexte, Wen et al. [1] viennent confirmer la relation croisée entre la flore intestinale et le développement d'un diabète de type 1 dans un modèle expérimental de souris développant un diabète de type 1 spontané (souris NOD, *non obese diabetic*).

De nombreux travaux avaient déjà mis en évidence la relation entre l'incidence du développement du diabète chez ces souris et leur exposition à différents types de micro-organismes, sans que les mécanismes de régulation du système immunitaire de l'hôte par les agents microbiens ne soient élucidés [2]. La principale avancée de ce travail réside dans deux découvertes intéressantes. La première concerne la protéine adaptatrice MyD88, impliquée dans la cascade de signalisation de plusieurs récepteurs du système immunitaire inné de type TLR (récepteurs *Toll-like*), qui joue un rôle clé dans le développement du diabète de type 1. En effet, des animaux dépourvus du gène codant cette protéine MyD88 (MyD88KO) résistent au développement du diabète de type 1 lorsqu'ils sont élevés en condition standard d'animalerie exempte de pathogènes. En revanche, si elles sont dépourvues de flore et élevées en condition stérile totale (souris axéniques), ou traitées chroniquement avec un antibiotique à large spectre, les souris MyD88KO développent un diabète plus rapidement. Ce qui renforce l'hypothèse



d'un rôle protecteur d'une certaine flore intestinale vis-à-vis de la réponse immunitaire dépendante de MyD88. La seconde découverte - et sans doute la plus intéressante - démontre que la composition de la flore intestinale des souris MyD88KO est différente de celle des souris sauvages élevées dans les mêmes conditions. Cela illustre *de facto* qu'une modification du génome de l'hôte (absence de MyD88) peut avoir un impact direct sur le développement de sa propre flore intestinale. De plus, des souriceaux NOD nés sans flore, colonisés dès

la naissance avec la flore de mères NOD MyD88KO, présentent moins d'altérations pancréatiques après 8 semaines, ce qui suggère que cette composition particulière de la microflore peut moduler la progression du diabète auto-immun. Il s'agit ici de la première démonstration évidente que ce n'est plus seulement la flore intestinale

qui conditionne le devenir de l'hôte mais bien l'interaction entre les deux composantes génétiques. L'évolution des connaissances des interactions hôte-microflore intestinale - en relation avec le système immunitaire - permettra peut-être de développer de futures thérapies ciblant les bactéries de la flore colique, dans le but de prévenir le développement du diabète de type 1. ♦

Patrice D. Cani

Nathalie M. Delzenne

Université Catholique de Louvain

Louvain Drug Research Institute

Unité de Pharmacocinétique, Métabolisme,

Nutrition et Toxicologie

Unité PMNT-7369, Avenue E. Mounier, 73/69

B-1200 Bruxelles, Belgique

nathalie.delzenne@uclouvain.be

patrice.cani@uclouvain.be



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 1092 dans ce numéro de *m/s*



Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@inserm.fr



■ Atelier de formation n° 193

Polymorphisme et remaniements génomiques : analyse des données de puces CGH et SNP, et de grand séquençage

Organisateurs : Emmanuel Barillot (Inserm U900, Mines Paris Tech, Institut Curie, Paris), Yves Moreau (Université de Leuven, Belgique)

Phase I • Le point sur... 15-17 avril 2009 • Saint-Raphaël

Objectifs • La technologie des biopuces CGH ou SNP est de plus en plus communément utilisée pour l'étude des cancers et des pathologies constitutionnelles, et celle du grand séquençage, encore en émergence, devrait lui succéder dans une certaine mesure, et la compléter. D'un point de vue bioinformatique, ces technologies posent des problèmes spécifiques, aussi bien aux premiers niveaux de l'analyse (plan d'expérience, normalisation, recherche des points de cassure et des régions anormales récurrentes) que pour l'interprétation biologique des résultats (classification, croisement avec l'expression, intégration de données, annotation fonctionnelle...). L'utilisation des outils bioinformatiques doit s'appuyer sur une compréhension approfondie des modalités d'obtention des données, des biais expérimentaux inhérents à ce type d'approche, ainsi que des hypothèses qui président à leur modélisation. Nous nous attacherons au cours de cet atelier Inserm à transmettre aux participants les concepts et éléments pratiques nécessaires à l'analyse de ce type de données. Le but est à la fois d'acquérir la maîtrise de ces approches pour des projets de biologie fondamentales, et pour des applications de recherche ou de pratiques cliniques (prognostic/diagnostic).

Public • Tout scientifique et personnel médical (chercheurs, médecins, techniciens, ingénieurs, étudiants et post-docs) intéressés par l'analyse des génomes et de leurs variations de structure, par exemple dans le cadre de l'étude des cancers ou de pathologies constitutionnelles. Des notions de génétique moléculaire de base sont requises.

Les conférences seront données en anglais.

Programme •

1. Méthodes de mesure du nombre de copies d'ADN et du polymorphisme
2. Analyse bioinformatique : plans d'expérience, normalisation, détection des points de cassure, recherche de régions récurrentes
3. Méthodes d'analyse biologique: classification, croisement avec l'expression, intégration de données, annotation fonctionnelle
4. Application à des pathologies somatiques
5. Application à des anomalies congénitales

Phase II • Maîtrise technique 9-10 juin 2009 • Paris

Programme • Travaux pratiques sur ordinateur, visant à l'analyse des polymorphismes ou des altérations génomiques depuis les données brutes (images de puces et caractérisation clinique ou biologique des échantillons) jusqu'à l'exploitation biologique ou clinique.

Sélection • Une douzaine de participants sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Avec la participation de • Avec la participation de : Alain Aurias (Paris, France), Olivier Delattre (Paris, France), Richard Durbin (Cambridge, UK), Janet Fridlyand (San Francisco/USA), Philippe Hupé (Paris, France), Olli Kallioniemi (Turku, Finland), Björn Menten Ghent, Belgium), Yves Moreau (Leuven, Belgium), H. Hilger Ropers (Munche, Germany), Steven Scherer (Toronto, Canada), Simon Tavaré (Cambridge, UK), Joris Veltman (Nijmegen, The Netherlands), Joris Vermeesch (Leuven, Belgium), Martin Vingron (Munche, Germany), Bauke Ylstra (Amsterdam, The Netherlands).

Date limite d'inscription : 6 février 2009