



SOMMAIRE DES BRÈVES

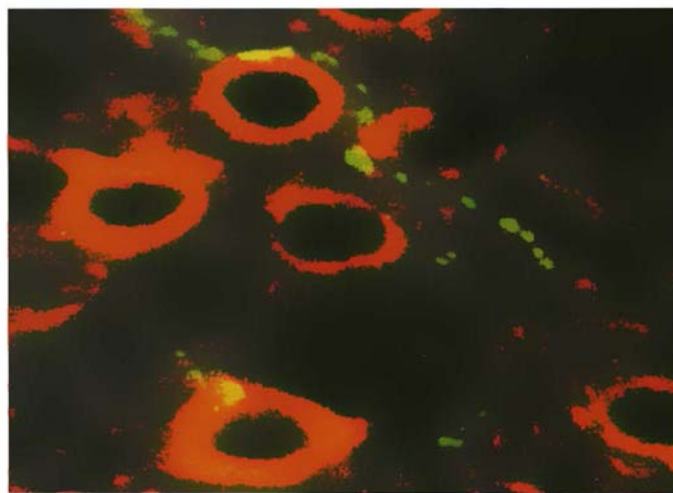
- 339 • Implication de TDP-43 dans la sclérose latérale amyotrophique ?
- 340 • Sécréter pour se défendre aussi chez les plantes
- 340 • Traquer les télomères des cellules souches dans leur niche
- 343 • Ce qui fait mourir les mères...
- 344 • Évolution postnatale de la défense antimicrobienne dans l'intestin
- 344 • Une vaccination par voie sublinguale contre le virus de la grippe
- 345 • Mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* et gènes de l'immunité innée
- 345 • Contrôle par microARN des métastases du cancer du sein
- 348 • La polyglobulie thalassémique protège du paludisme
- 348 • Le récepteur de l'urokinase favorise la perméabilité glomérulaire
- 349 • L'hibernation du myocarde peut-elle être réversible ?
- 349 • Avoir une maladie des reins aggrave le pronostic à long terme de l'infarctus du myocarde
- 352 • Pourquoi les asthmatiques supportent mal les rhumes
- 352 • NO synthase neuronale et cyclo-oxygénase-2 protègent les reins d'une hypertension maligne
- 353 • Une vaccination antistaphylococcique ?
- 353 • Association de SNP et risque de cancer de la prostate
- 357 • De nouveaux gènes de susceptibilité dans les cancers colorectaux
- 357 • TEX11 : la revanche du chromosome X !
- 358 • Nous avons perdu la pilule du bonheur
- 358 • Fin de la légende de la Dame de Florès ?
- 362 • « Certains l'aiment chaud »

Implication de TDP-43 dans la sclérose latérale amyotrophique ?

► La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après l'Alzheimer et le Parkinson [1]. Elle affecte les neurones moteurs et reste de pronostic fatal en quelques années. Dans 5 % à 10 % des cas, la maladie est de transmission héréditaire, autosomique dominante (SLAF), l'immense majorité étant sporadique (SLAS). Les mutations connues les plus fréquentes concernent la SOD1 (superoxyde dismutase 1), soit 20 % des SLAF et 3 % des SLAS. Des inclusions ubiquitinyliées (UBI) constituent l'un des stigmates anatomopathologiques de la maladie. Les UBI sont retrouvées dans le cytoplasme et la partie initiale de l'axone des neurones moteurs de la moelle épinière en cours de dégénérescence. Elles existent également au sein des astrocytes. La protéine TDP-43 (*TAR DNA binding protein*) est maintenant connue comme l'un des constituants majeurs des UBI, dans les neurones ou les cellules gliales de la SLA [2, 3]. Cela a conduit à rechercher des mutations somatiques du gène codant TDP-43 dans des cas familiaux de SLA. Quatre mutations dans l'exon 6 ont été trouvées [4, 5], dont un changement de

1. Boillée S, Lobsiger CS. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 124-6.
2. Winton MJ, et al. *J Biol Chem* 2008 online.
3. Forman MS, et al. *Curr Opin Neurobiol* 2007 ; 17 : 548-55.
4. Sreedharan J, et al. *Science* 2008 online.
5. Gitcho MA, et al. *Ann Neurol* 2008 online.
6. Ayala YM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 online.

méthionine en valine à la position 337 dans une forme familiale. La protéine mutée n'est pas directement toxique, mais elle induit un profond retard de développement du système nerveux lorsqu'elle est transfectée dans des embryons de poulet. La fonction



de TDP-43 reste mal connue. Elle est capable de lier à la fois l'ADN et des ARN, orientant vers une régulation de la transcription et de l'épissage. La mutation de TDP-43 induit son exclusion du noyau et conduirait donc à une perturbation de la maturation de certains messagers [6]. Son ubiquitinylation et sa séquestration dans les UBI joueraient le même rôle. Mais le lien éventuel avec SOD1 n'est pas abordé par les auteurs... ♦

Hervé Chneiweiss
UMR 894 Inserm

Herve.Chneiweiss@broca.inserm.fr



► Depuis quelques années déjà, des mécanismes de transport de membranes ont été mis en évidence dans la phagocytose par les macrophages ainsi que dans la mise en place et le maintien de la synapse immunologique, zone de contact et d'échanges entre lymphocytes. Un article dans *Nature* montre maintenant que la sécrétion est importante aussi dans les réponses immunes des plantes [1]. Le point de départ de

ce travail est la sensibilité au mildiou poudreux (dû à des champignons comme *Blumeria graminis*) de *PEN1*, un mutant de l'arabette (*Arabidopsis thaliana*). Le défaut de *PEN1* réside dans un gène codant pour une syntaxine, protéine de la superfamille des protéines SNARE impliquée dans la fusion membranaire chez tous les organismes eucaryotes. L'un des allèles défectueux est porteur d'une mutation dans le domaine dit SNARE impliqué dans l'interaction entre protéines SNARE qui permet la formation du *snarepin* de la fusion membranaire [2]. Ce mutant de *PEN1* est effectivement incapable de former des complexes SNARE. Les auteurs s'intéressent alors aux partenaires de *PEN1*, *SNAP33* et *VAMP7*. La classe des protéines de la famille *VAMP7* (aussi appelée *TI-VAMP*, *Tetanus neurotoxin insensitive-vesicle-associated membrane protein*, pour sa résistance à la neurotoxine tétanique chez les mammifères) est fortement représentée chez l'arabette avec deux familles de gènes de 4 et 7 membres respectivement. Il s'agit d'une

1. Kwon D, et al. *Nature* 2008 ; 451 : 835-40.
2. Taresté D, et al. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 142-3.
3. Braun V, et al. *EMBO J* 2004 ; 23 : 4166-76.

protéine SNARE vésiculaire déjà impliquée dans la phagocytose chez les macrophages. Les auteurs montrent maintenant

Sécréter pour se défendre aussi chez les plantes

que *SNAP33* et *VAMP7* sont des gènes critiques pour le développement de l'arabette, avec la nécessité de muter les deux gènes *VAMP7* pour un obtenir une létalité totalement pénétrante. Un phénotype similaire est observé par extinction de l'expression par interférence de l'ARN. Cela conduit les auteurs à mettre au point un modèle d'extinction conditionnelle induite par l'éthanol. Dans ces plantes mutantes, l'entrée des pathogènes augmente avec l'extinction de la protéine, démontrant la nécessité de *VAMP7* pour la défense contre les champignons. Les auteurs montrent que les vésicules *VAMP7* sont recrutées au niveau des sites d'entrée du mildiou poudreux dans les cellules de l'épiderme des feuilles. Cela nous rappelle le recrutement des vésicules portant la protéine SNARE orthologue dans les macrophages au cours de la phagocytose [3]. La conservation apparente de ce mécanisme est particulièrement excitante, il reste à savoir quelles sont les molécules sécrétées par ces vésicules, qui procurent la résistance au mildiou poudreux. ◊

Thierry Galli

Inserm-Institut Jacques Monod

thierry@tgalli.net

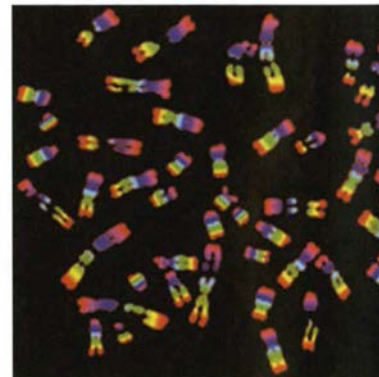
Traquer les télomères des cellules souches dans leur niche

► Les cellules souches dorment dans une tanière profonde et bien gardée, et rares sont ceux qui peuvent se vanter de les avoir vues... Mais rien ne résiste aux caméras du « *telomapping* » de l'équipe de M. Blasco, célèbre pour exploiter depuis dix ans maintenant, les souris *mTR^{-/-}* qu'il a construites [1], et qui aujourd'hui traque le moindre kilobase au plus profond de nous. Le *telomapping* consiste à détecter au microscope confocal les télomères repérés par FISH sur coupes tissulaires; les données sont exploitées et converties grâce à un logiciel d'analyse d'image. Dans la peau, où les niches des cellules souches quiescentes (le *bulge*) et de leurs descendants immédiats proliférants, les progéniteurs (*transit-amplifying cells*), sont très bien délimitées [3], cette technique révèle que les cellules avec les télomères les plus longs sont dans le *bulge*. Les télomères raccourcissent lorsque l'on s'éloigne de cette niche, les cellules des zones épidermiques interfolliculaires, qui ont une longue histoire mitotique, ayant les télomères les plus courts, ce qui a pu être évalué à une perte d'environ 9,8 kb. Cette même distribution est retrouvée chez les souris dépourvues de la sous-unité catalytique de la télomérase (*mTR^{-/-}*), mais la fluorescence est moindre, y compris à la première génération (G1), indiquant des télomères plus courts. L'analyse *ex-vivo* de populations de cellules souches et de progéniteurs purifiées par tri cellulaire confirme

1. Flores I, et al. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 654-67.
2. Blasco MA, et al. *Cell* 1997 ; 91 : 25-34.
3. Guasch G, Blanpain C. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 265-7.

que les premières ont les télomères les plus longs, expriment une activité télomérase, qui s'éteint dans les kératinocytes différenciés, la perte de longueur de télomères atteignant 16 %

(6 kb) à ce stade. Outre la confirmation *in situ* dans le tissu primaire du raccourcissement des télomères au cours de la différenciation - qui s'explique par la prolifération intense -, cette étude démontre que, indépendamment de la prolifération, il y a également perte de longueur télomérique avec l'âge des souris dans le compartiment des cellules souches. Cette perte, peu sensible avant un an (3,2%), s'accélère à deux ans, et est encore plus rapide dans les souris *Terc^{-/-}* de seconde et, surtout, de troisième générations, ce qui n'avait pu être identifié auparavant en raison de la longueur spontanément importante des télomères chez la souris (par rapport à l'homme). Même en vivant au ralenti et en se divisant peu, les cellules souches vieillissent et perdent leur télomères... Une déception supplémentaire ! ◊



Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org