



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 461 • L'autophagie des protéines maternelles garantit l'autonomie de l'embryon
- 462 • Dépister le cancer de la prostate : la controverse est-elle terminée ?
- 462 • Loup blanc loup noir, étude moléculaire
- 463 • Un facteur de virulence chez *Borrelia burgdorferi* dans la maladie de Lyme
- 463 • L'invalidation des récepteurs AT<sub>1</sub> chez la souris prolonge sa durée de vie
- 464 • Plaquettes et paludisme
- 464 • Un gène modulateur de la mucoviscidose
- 465 • Une nouvelle cible thérapeutique dans le cancer colorectal ?
- 465 • Un ARN interférent actif contre le virus HSV-2 de l'herpès s'oppose aussi au VIH
- 466 • Deux en un
- 466 • La diffusion du Chikungunya, quelles questions ?

### L'autophagie des protéines maternelles garantit l'autonomie de l'embryon

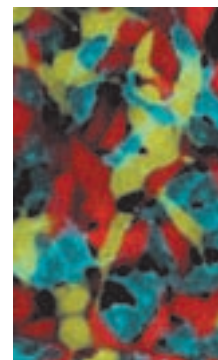
> Pendant les premières divisions suivant la fécondation, l'embryon de mammifère n'est pas encore capable de transcrire ses propres gènes et dépend donc entièrement des ARN et protéines maternelles stockés dans l'ovocyte et synthétisés pendant sa phase de croissance et de maturation avant l'ovulation. Cette dépendance ne dure pas : le conceptus prend ensuite le contrôle de son développement en activant la transcription de son propre génome. Cette transition « maternelle-embryonnaire » s'effectue à un moment du développement préimplantatoire variable selon les espèces : entre les stades 4 et 8 cellules chez l'humain, au stade 2 cellules chez la souris. Les protéines nouvellement élaborées le sont désormais par l'embryon, et la plupart des transcrits et protéines d'origine maternelle sont détruits. Si les microARN sont depuis peu reconnus comme d'importants régulateurs de la dégradation des transcrits maternels [1], on a longtemps admis, sans preuve réelle toutefois, que l'élimination des protéines maternelles était exclusivement assurée par le système ubiquitine-protéasome. De façon inattendue, Noboru Mizushima et ses collaborateurs [2] ont mis en évidence que l'autophagie, dont il a été récemment question dans ces colonnes [3, 4], jouait un rôle fondamental dans le recyclage des protéines maternelles au moment de l'activation du génome embryonnaire. Cette découverte, qui lie dans une étrange proximité les processus de vie et de mort cellulaires, résulte de l'exploitation de puissants modèles murins d'inactivation et de surexpression génique. En utilisant des ovocytes provenant de souris transgéniques GFP (*green fluorescent protein*)-LC3 (LC3 est une protéine associée à la membrane des vacuoles autophagiques), l'équipe japonaise a d'abord démontré que l'autophagie était induite précocement après la fécondation, dès le stade zygote. Les auteurs avaient précédemment mis au point des souris transgéniques dépourvues du gène *autophagy related 5* (*atg5*) nécessaire à la formation de la vacuole autophagique initiale (l'autophagosome, voir [3, 4]). Si le développement des embryons *Atg5*<sup>-/-</sup> apparaissait normal, les souriceaux mouraient peu après la naissance, ce qui souligne l'importance de l'autophagie dans la survie du mammifère nouveau-né [5]. Ce modèle d'inactivation globale a ensuite été affiné par une inactivation conditionnelle du gène *atg5* ciblée dans les ovocytes. L'énoncé des résultats relève du *kôan* - une phrase typiquement nipponne, à la logique paradoxale : les embryons dérivés d'ovocytes *atg5*<sup>-</sup> fertili-

sés par du sperme *atg5*<sup>-</sup> n'évoluent que jusqu'au stade 4 ou 8 cellulaires, alors que ceux fertilisés par du sperme exprimant *atg5* se développent normalement jusqu'à la naissance. Voici comment le *kôan* a été résolu : la déficience totale en *Atg5*, et donc l'absence complète de machinerie d'autophagie, entraîne l'arrêt du développement embryonnaire préimplantatoire, alors qu'une trace, même minime, de protéine *Atg5* (apportée par le spermatozoïde) suffit à assurer le développement précoce de l'embryon. Pourquoi en l'absence d'autophagie les embryons n'arrivent-ils pas à franchir la transition materno-zygotique ? Pour tenter de répondre à cette question, S. Tsukamoto *et al.* [2] ont mesuré les taux de synthèse protéique dans les embryons mutants et ont observé qu'ils étaient diminués du tiers par rapport aux taux détectés chez leurs homologues sauvages. Les auteurs ont conclu que les protéines maternelles digérées par autophagie pouvaient servir de source d'acides aminés pour les cellules embryonnaires, leur permettant de synthétiser de nouvelles protéines ou de produire de l'énergie. Ainsi, outre un patrimoine génétique, la mère fait également don d'un précieux contenu cytoplasmique à l'embryon. En effet, à la différence des œufs de poissons ou d'oiseaux, l'embryon de mammifère est dépourvu de réserves nutritives externes et se voit donc contraint de puiser dans les réserves ovocytaires pour franchir le cap de la nidation. Les acides aminés libérés à la suite du processus autophagique pourraient représenter un important mécanisme adaptatif permettant de résister aux périodes de stress et de disette, après la fécondation ou à la naissance. Reste à déterminer si certaines anomalies du développement embryonnaire chez l'humain pourraient relever de dysfonctionnements de l'autophagie. ♦

**Abdel Aouacheria**

Laboratoire Apoptose et oncogénèse-IBCP, CNRS  
UMR 5086, 69367 Lyon Cedex 07, France.

✉ [a.aouacheria@ibcp.fr](mailto:a.aouacheria@ibcp.fr)





> **Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France ; mais la mortalité qu'il entraîne est en diminution constante. Ce paradoxe est-il dû au diagnostic précoce que permet son dépistage en utilisant le dosage, dans le plasma, de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), très répandu actuellement même s'il n'est pas organisé ? En outre, les bénéfices apportés par le dépistage sont-ils supérieurs à ses inconvénients liés à la mise en route de traitements, parfois sources de complications, alors que l'abstention thérapeutique aurait laissé évoluer un cancer souvent peu agressif chez le sujet âgé ?** Deux grandes études épidémiologiques ont été lancées au début des années 1990, l'une en Europe, *European randomized study of screening for prostate cancer*, ou ERSPC, l'autre aux États-Unis, *Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening* ou PLCO, dont des résultats partiels viennent d'être publiés. L'étude européenne [1] incluait 2 groupes de 162 387 hommes âgés de 60,8 ans en moyenne, originaires de 7 pays, les uns (72 952) auxquels était proposé un dosage de PSA une fois tous les 4 ans et les autres (89 435) chez lesquels le dépistage n'a pas été effectué. Le seuil retenu pour discriminer les sujets à risque était de 3 ng/ml. L'événement enregistré était le décès par cancer de la prostate. Dans le groupe « dépistage », 82 % des sujets ont été testés au moins une fois sur une période de 9 ans. L'incidence cumulée du cancer fut de 8,2 % dans le groupe dépistage contre 4,8 % dans le groupe témoin, et la mortalité par cancer de la prostate 0,8 fois moindre dans le premier groupe, la différence n'apparaissant qu'au bout de 7-8 ans. La mortalité relative passe alors à 0,73. L'étude américaine [2] porte sur 76 693 sujets dont 38 343 dans le groupe « dépistage » avec un dosage de PSA tous les 6 ans et un toucher rectal tous les 4 ans, et 38 350 dans le groupe « soins habituels ». En fait, des

1. Schröder FH, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1320-8. 2. Andriole GL, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1310-9.

## Dépister le cancer de la prostate : la controverse est-elle terminée ?

1. Schröder FH, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1320-8. 2. Andriole GL, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1310-9.

Raymond Ardaillou

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

## Loup blanc loup noir, étude moléculaire

1. Candille SI, et al. *Science* 2007 ; 318 : 1418-23.
2. Anderson TM, et al. *Science* 2009 ; 323 : 1339-43.
3. Minsung Kim M, et al. *Science* 2008 ; 322 : 1116.

> **Au nord du continent américain,** dans la steppe herbacée et la forêt boréale vivent des loups (*canis lupus*) dont le pelage comprend une gamme impressionnante de couleurs entre le blanc presque pur et le noir jais, avec une évolution dans le temps : les loups noirs deviennent progressivement gris tandis que les loups blancs sont initialement gris dans les premières années de leur vie. Chez la plupart des vertébrés, la pigmentation est contrôlée par la voie agouti-Mc1r (*melanocortin 1 receptor*), le gène *agouti* contrôlant les pigments jaune et rouge (phaéomélanine) et le gène *Mc1r* contrôlant les pigments brun et noir (eumélanine). Mais chez les chiens, un autre gène intervient dans cette voie de signalisation, il est appelé *locus K* ( $K^L$ ) et code une bêta-défensine qui a une forte affinité pour *Mc1r* et régule les mélanines. En 2007, un groupe de chercheurs californiens a pu montrer que la couleur noire du pelage de nombreuses races de chiens (labrador, danois, bergers allemands...) était due à une délétion de 3 nucléotides dans le *locus K* ( $K^b$ ) [1]. Chez les loups, le même *locus K* a été retrouvé et une étude récente montre que, dans le parc national de Yellowstone, les loups noirs porteurs de cette délétion à l'état hétérozygote ( $K^b/K^L$ ) tandis que les loups blancs sont  $K^L/K^L$  [2]. En outre, il a été observé que le caractère noir devient de plus en plus fréquent avec une sélection positive. Le problème se posait donc de savoir si la mutation était survenue avant la domestication des chiens (entre 15 000 et 40 000 ans en Asie dans l'est asiatique) et si elle était



présente à la fois chez les loups, les chiens et les coyotes (*canis latrans*, où le même mode de transmission est aussi observé). À partir de l'étude récente faite sur plusieurs centaines de loups et comprenant aussi des loups européens vivant dans les Apennins, les auteurs concluent que la mutation a été introduite chez les loups blancs nord-américains par hybridation avec des chiens (peut-être accompagnant des hommes venant par le détroit de Behring). Cette introgression<sup>1</sup> apporte aux loups blancs un moyen de s'adapter aux changements environnementaux (en particulier au réchauffement climatique). Il est assez ironique de voir qu'une mutation soigneusement sélectionnée par l'homme chez le chien domestique peut retourner à l'animal sauvage et lui permettre d'enrichir son patrimoine génétique. Un phénomène analogue s'est produit entre deux variétés de séneçon au Royaume-Uni : grâce à l'importation de séneçon italien (*Senecio squalidus*), une nouvelle variété avec des fleurs bien plus belles que celles du vulgaire pissenlit a été créée par l'hybridation [3].

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)

<sup>1</sup> Mouvement des gènes d'une population à une autre par hybridation menant à une restauration par croisement et au flux génique.



## Un facteur de virulence chez *Borrelia burgdorferi* dans la maladie de Lyme

1. Yang X, et al. *Plos Pathog* 2009 ; 5 : e1000326.
2. Pal U, et al. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 133-41.
3. Antonara S, et al. *Mol Microbiol* 2007 ; 66 : 262-76.

> Le pathogène responsable de la maladie de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, provoque une infection dont les complications systémiques sont multiples, chez l'homme comme chez l'animal, avec des localisations majoritaires au niveau du cœur et des articulations. Une recherche d'antigène(s) bactérien(s) susceptible(s) d'expliquer une réaction inflammatoire prolongée a été menée dans le département vétérinaire de l'université de Maryland [1]. L'un des auteurs avait déjà suggéré cette hypothèse en raison d'une expression articulaire préférentielle chez la souris [2]. Une délétion de gènes identifiés chez le spirochète abolissait cette réaction inflammatoire, restaurée après complémentation du mutant par le germe sauvage. Dans le présent travail, les auteurs supposent qu'une protéine de membrane peut expliquer la virulence ; à partir d'un premier criblage effectué *in vitro* sur les cellules de différents organes, ils mettent en évidence une très forte expression du transcrite *lmp1* (*located membrane protein 1*) dans le tissu cardiaque de la souris. La protéine Lmp1 (128 kDa) a été décrite comme une adhésine de *B burgdorferi*, expliquant le développement d'anticorps spécifiques [3]. Le gène *lmp1*, très conservé entre les différents spirochètes, fait partie d'un opéron, entre *bb2209* et *bb2211*, et il se caractérise par la présence au centre du gène d'un motif

répété 7 fois. La délétion de cette séquence entraîne la perte du pouvoir pathogène du mutant, qui persiste dans les tissus, mais n'induit pas de maladie. La pathogénicité est restaurée après complémentation chromosomique de ce mutant par le gène *lmp1*. Chez la souris SCID immunodéficiente, les différentes souches survivent également, ce qui confirme que *lmp1* n'exerce pas une fonction métabolique, mais a un rôle dans l'immunité : sa délétion diminue de façon significative la résistance à l'effet bactéricide d'un sérum anti-*B. burgdorferi*. Tous ces arguments expérimentaux font conclure à l'existence, chez la bactérie, d'un antigène de surface, facteur de virulence lui permettant de se soustraire à l'immunité acquise de l'hôte et de provoquer chez l'homme ou l'animal une infection qui persiste. Pour finir, comme toujours, les auteurs souhaitent que ces observations soient mises à profit dans une stratégie thérapeutique de la borréliose à *B. burgdorferi*. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> L'angiotensine II (Ang II) contrôle la pression artérielle via les récepteurs AT<sub>1</sub>. Comme l'hypertension artérielle est la principale cause des accidents cardiovasculaires, A. Benigni et al. [1] ont fait l'hypothèse qu'invalider les récepteurs AT<sub>1</sub> devait conduire à une augmentation de la longévité. Pour répondre à la question, ils ont comparé des souris invalidées pour le récepteur AT<sub>1A</sub>, l'isoforme la plus abondante et la plus

proche de la forme unique existant chez l'homme (*Agtr1a<sup>-/-</sup>*), à des souris sauvages. Les premières étaient en majorité (85 %) en vie au bout de 29 mois alors que les secondes étaient déjà toutes mortes. La consommation de nourriture était identique dans les 2 groupes éliminant le rôle favorable d'un moindre apport calorique chez les souris invalidées. À l'autopsie, on constata peu de fibrose cardiaque et pas de lésions d'artériosclérose aortique chez ces dernières. Les formes réactives de l'oxygène (FRO) étant considérées comme l'un des principaux facteurs du vieillissement, on mesura la formation de peroxy-nitrite (produit de la réaction de NO et O<sub>2</sub>) qui fut trouvée moins élevée chez les souris *Agtr1a<sup>-/-</sup>* que chez les souris sauvages de même âge. Le nombre de mitochondries, qui sont particulièrement sensibles au stress oxydant, diminue avec l'âge. Cet effet n'était pas observé chez les souris *Agtr1a<sup>-/-</sup>*. Parmi les gènes de longévité, *Nampt*, le gène codant la nicotinamide phosphoribosyl transférase, et *Sirt3*, le gène codant la sirtuine 3, étaient exprimés en plus grande quantité dans le

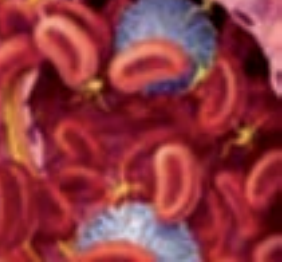
## L'invalidation des récepteurs AT<sub>1</sub> chez la souris prolonge sa durée de vie

1. Benigni A, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 524-30.

tissu rénal des souris *Agtr1a<sup>-/-</sup>*. Le rôle de l'Ang II dans ce résultat fut démontré par la diminution de l'ARNm de *Sirt3* dans des cellules épithéliales tubulaires rénales de souris cultivées en présence de cette hormone et l'inhibition de son effet par le candesartan, un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub>. Ces résultats confirment que les sirtuines, qui appartiennent à la famille des histone désacétylases et utilisent NAD<sup>+</sup> comme cosubstrat, interviennent dans le vieillissement. Malheureusement, aucun moyen d'action sur la voie des sirtuines n'est actuellement disponible chez l'homme. En revanche, les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> ont prouvé leur bonne tolérance et leur efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle, la prévention de la fibrose et celle des accidents cardiovasculaires. Ce travail élargit leurs indications et démontre que leurs effets sont également dus à l'atténuation du stress oxydatif et à la stimulation des gènes de la longévité. ♦

**Raymond Ardaillou**

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



> On sait qu'un taux bas de plaquettes (Pt) est un facteur aggravant au cours du paludisme. Une équipe australienne révèle dans un article de *Science* un nouvel aspect du rôle des Pt dès les premières étapes de l'accès palustre [1].

L'immunité acquise se constitue lentement chez le sujet vivant en pays d'endémicité, et l'existence d'un mécanisme inné limitant la croissance initiale du parasite, notamment dans les globules rouges (GR), est donc importante. La thrombocytopenie est une donnée connue des infections à *P. falciparum* [2] et à *P. vivax* [3]. On sait que les Pt provoquent l'agglutination des GR infectés, et on leur attribue une valeur pronostique [4]. Étudiant ce rôle dans un modèle murin d'infection par *P. chabaudi*, les auteurs montrent la chute des Pt à 10-20 % de la normale lors de l'apparition du parasite dans la circulation périphérique, avec un nadir précédant celui de l'anémie, sans anomalie de l'érythropoïèse. L'acide acétylsalicylique (aspirine), on le sait, inhibe l'activation des Pt via l'inhibition des cyclo-oxygénases I et II. Des souris traitées par l'aspirine sont plus sensibles que les souris témoins à l'infection par *P. chabaudi* (p = 0,009). *In vitro*, la croissance de trophozoïtes de *P. falciparum* dans des cultures synchronisées de GR humains infestés est inhibée par l'ajout de concentrations croissantes de Pt normales (25 à 75 millions/ml), alors que les plaquettes d'un volontaire sain traité par l'aspirine étaient inefficaces, suggérant un rôle nocif possible de l'aspirine chez les sujets infectés. Les auteurs ont cherché à préciser le mécanisme en cause, ainsi que la cible exacte. À l'aide d'antagonistes spécifiques, ils ont démontré que la fonction des plaquettes dans l'élimination du parasite intra-érythrocytaire requérait des mécanismes d'activation plaquettaire intacts, en particulier la présence

## Plaquettes et paludisme

1. McMorran BJ, et al. *Science* 2009 ; 323 : 797-800.
2. Jeremiah ZA, Uko EN. *Platelets* 2007 ; 18 : 469-71.
3. Oh MD, et al. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 : 143-6.
4. Chotinavich E, et al. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 1052-5.

d'ADP, ce dernier agissant via l'un de ses deux récep-

teurs physiologiques, P2Y<sub>1</sub>. La coloration au *Giemsa* de frottis de sang révèle que les Pt ne se lient qu'aux GR infectés, ce que confirme la mise en évidence de CD41, marqueur spécifique des Pt, révélant les Pt collées à la surface de ces GR. Ces GR infectés auxquels se fixent les plaquettes contiennent des parasites tués. Les auteurs ont confirmé la chute de la destruction des parasites *P. Chabaudi* chez des souris thrombopéniques *Mpl*<sup>-/-</sup> (le gène *Mpl* code pour le récepteur de la thrombopoïétine) infectées. La destruction des parasites intra-érythrocytaires peut aussi être induite en culture cellulaire par les Pt, qui interviennent donc directement dans la mort du parasite. Outre un rôle avéré dans le paludisme cérébral, les Pt ont donc un rôle de première importance et très précoce dans un contrôle du paludisme naturel, l'ensemble expliquant la valeur pronostique de la thrombocytopenie. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Un gène modulateur de la mucoviscidose

1. Vanscoy LL, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 1036-43.
2. Karp CL, et al. *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 388-91.
3. Gu YY, et al. *Nature* 2009 (sous presse).
4. Anrather J, et al. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 56557-67.

altération de la voie contrôlant les fonctions effectrices de neutrophiles a été envisagée [2]. La recherche de gène(s) modulateur(s), indépendant(s) du CFTR, en rapport avec la gravité de l'évolution, avait donc une valeur diagnostique pouvant orienter un ciblage thérapeutique. Elle a été menée par des équipes de l'université de Cincinnati (Ohio, États-Unis) sur 320 patients recensés : évolution grave chez 160 et modérée chez les 160 autres [3]. Un premier tri effectué sur des groupes de 20 échantillons a identifié 38 SNP (*single nucleotide polymorphism*) dont 34 sur le chromosome 7 au voisinage de *CFTR*, dont la fréquence allélique a été validée sur des ADN individuels. L'étude s'est concentrée sur le SNP C/T en 3' du gène *IFRD1* (*interferon-related developmental regulator 1*), qui n'est pas en déséquilibre de liaison avec la mutation *CFTR*. La fonction pulmonaire a été trouvée plus diminuée chez les patients hétérozygotes CT que chez les homozygotes CC ou TT. *IFRD1* est une désacétylase majoritairement exprimée dans les cellules sanguines, surtout les polynucléaires neutrophiles ; la neutralisation de l'expression d'*IFRD1* par un siARN abolit leur capacité oxydative ; c'est aussi le cas des souris *Ifrd1*<sup>-/-</sup> avec une diminution du pouvoir oxydatif et bactéricide, de la production de TNF- $\alpha$  après stimulation *in vivo* par du lipopolysaccharide intratrachéal. Ces modifications ne s'observent que dans les granuleux et pas dans les macrophages.

> Les infections pulmonaires à répétition par *Pseudomonas aeruginosa* évoluant vers l'insuffisance respiratoire obstructive, une complication majeure de la mucoviscidose, ne sont que mal corrélées à la mutation en cause [1]. Une

Elles sont recréées chez des souris irradiées reconstituées par des cellules de moelle osseuse *Ifrd1*<sup>-/-</sup> et non pas par de la moelle osseuse normale. Des arguments solides suggèrent que IFRD1 agit via l'activation de la voie NF- $\kappa$ B. Si le mécanisme n'est pas encore précisé, il est clair que le SNP modifie l'expression et/ou la fonction de IFRD1. Chez des sujets sains aussi ce SNP est associé à une modification des fonctions des neutrophiles (pouvoir oxydatif, production de TNF- $\alpha$ ...) [4]. Entre autres questions qu'il faudra résoudre avant de progresser, celle d'un lien possible entre IFRD1 et les fonctions des cellules épithéliales respiratoires, et le rôle potentiel d'autres SNP, notamment ceux qui sont situés dans les 40 kb séparant *CEBPA* (*CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha*) et *CEBPBG*, et qui, comme ces deux gènes, pourraient toucher le développement des neutrophiles. Mais surtout, il faut rappeler que nous manquons cruellement d'un modèle murin de phénotype comparable à celui de la maladie humaine mucoviscidose. ♦



**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





## Une nouvelle cible thérapeutique dans le cancer colorectal ?

1. Zhang MZ, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 876-85.

> Le cancer colorectal progresse

en présence de PGE<sub>2</sub> (prostaglandine E2) et régresse lorsque la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) est inhibée en utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels ou spécifiques de cette enzyme. Il est également possible de réduire la synthèse de PGE<sub>2</sub> avec les glucocorticoïdes. On sait que la 11βHSD2 (11β-hydroxystéroïde déshydrogénase) inactive ces stéroïdes en les transformant en composés cétoniques dans les organes contenant des récepteurs des minéralocorticoïdes, ce qui aboutit à préserver la spécificité de l'action de l'aldostérone sur ces récepteurs. Zhang *et al.* [1] en ont conclu qu'inhiber la 11βHSD2 pourrait constituer un moyen indirect d'inhiber la PGE<sub>2</sub> via le maintien d'une concentration élevée de glucocorticoïdes et, ainsi, d'améliorer le pronostic du cancer colorectal. Ils ont d'abord montré que l'expression de la 11βHSD2 était élevée dans les adénomes coliques humains et dans ceux des souris *Apc<sup>+/-min</sup>* (*adenomatous polyposis coli*) porteuses d'une mutation responsable de la maladie, et cela, en parallèle avec l'augmentation de l'expression de COX-2. Ils transfectèrent ensuite avec de l'ADNc de 11βHSD2 des cellules CT26 dérivées d'adénocarcinome colique de souris qui expriment COX-2 constitutivement. Lorsque ces cellules étaient traitées par de la corticostérone, l'expression de COX-2 était peu modifiée alors qu'elle diminuait considérablement lorsque les cellules avaient été transfectées avec le seul vecteur. L'inhibition pharmacologique de la 11βHSD2 par l'acide glycyrrhizique,

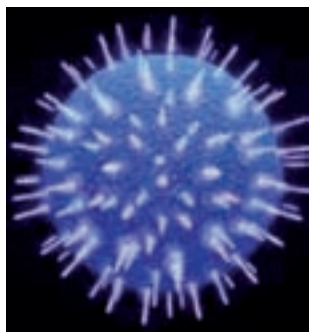
un dérivé de la réglisse, entraîne la suppression de l'expression de la COX-2 dans le côlon des souris *Apc<sup>+/-min</sup>* et la diminution du nombre et du volume des adénomes. L'extinction de l'expression du gène de la 11βHSD2 avec le shARN (*small hairpin*) dans des cellules CT26 stimula l'effet inhibiteur de faibles doses de corticostérone sur l'expression de la COX-2 et agit favorablement sur l'évolution de la maladie. L'inhibition pharmacologique de la 11βHSD2 réduit l'expression du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), un facteur angiogénique, dans les cellules CT26 et la dissémination métastatique chez les souris inoculées avec des cellules CT26. L'inhibition de la 11βHSD2 ne modifia pas la production de prostacycline et n'accéléra pas la survenue de lésions d'athérosclérose évitant ainsi les accidents cardiovasculaires fréquents avec les inhibiteurs de COX-2. Ce travail incite à proposer l'inhibition de l'activité de la 11βHSD2 comme cible thérapeutique dans le cancer colorectal. L'utilisation à cet effet de l'acide glycyrrhizique se heurterait cependant au risque d'hyperaldostérionisme avec hypokaliémie et hypertension artérielle. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

> Le virus HSV-2 de l'herpès est un facteur notable de morbidité, mais aussi un cofacteur important de transmission du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Un microbicide susceptible de s'opposer à la transmission sexuelle de HSV-2 pourrait-il limiter celle du VIH et la diffusion du Sida ? Cette hypothèse a été testée par une équipe de l'université Harvard (Cambridge, MA, États-Unis) qui a utilisé un microbicide à base d'ARN interférents (siARN) dans un modèle murin [1]. Le protocole comportait l'application vaginale d'un siARN couplé à un support lipidique ciblant les gènes *UL26* et *UL29* de HSV-2. Ce traitement certes protège la souris mais il présente des inconvénients : la protection, de courte durée, doit être utilisée concomitamment au risque d'infection et le support lipidique entraîne une réaction inflammatoire qui favoriserait l'entrée du virus. La même équipe a donc cherché à remédier à ces limitations avant d'envisager une application humaine [2]. Les auteurs ont utilisé un siARN conjugué au cholestérol (chol-siARN) et stabilisé par un résidu phosphorothioate (chol-siARN) qui évite réaction inflammatoire et production d'interféron. Il importait aussi de prolonger la demi-vie du siARN dans la cellule. La nectine-1 est un récepteur de surface de HSV-2, exprimé au niveau de la muqueuse vaginale pendant tout le cycle menstruel, d'importance majeure pour la pénétration du virus. C'est en effet l'inhibition (KO) du gène

*Nectine-1* qui limite de façon plus efficace la susceptibilité de la souris à HSV-2 [3]. Les auteurs de l'article actuel ont constaté que l'inhibition par siARN de la *nectine-1* prolonge la protection contre l'infection. Ils ont utilisé un chol-siARN neutralisant à la fois *Nectine-1* et *UL29*, l'hôte et le pathogène, et obtenu chez la souris une protection durable pendant une semaine contre 2 LD<sub>50</sub> du virus.



## Un ARN interférent actif contre le virus HSV-2 de l'herpès s'oppose aussi au VIH

1. Palliser D, et al. *Nature* 2006 ; 439 : 89-94.
2. Wu Y, et al. *Cell Host Microbe* 2009 ; 5 : 84-94.
3. Taylor JM, et al. *Cell Host Microbe* 2007 ; 2 : 19-28.
4. Dunoyer P. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 505-11.

Il reste de nombreuses questions. La nectine-1 a une fonction cellulaire

importante ; cependant, aucune modification histologique n'a été induite par le KO. Une utilisation locale pénètre les cellules de l'épithélium, dans quelle mesure la protection s'étend-elle au système nerveux qui est un réservoir du virus ? Pour une protection efficace contre le VIH, il faudra aussi que la transduction s'étende aux cellules immunes, rares au niveau génital. L'explication d'une efficacité plus durable du ciblage du récepteur que celui du virus ne semble pas en rapport avec la stabilité des siARN, mais plutôt avec une incorporation plus efficace dans le complexe RISC (*RNA-induced silencing complexe*) [4] (→).

(→) Voir l'article de P. Dunoyer, page 505 de ce numéro

Compte tenu de la lourdeur des traitements actuels du Sida et des difficultés d'une vaccination efficace contre le VIH, cette voie de recherche, dont les résultats sont notables, est sûrement à poursuivre. ♦

Dominique Labie  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **L'interaction anticorps-antigène, souvent comparée** au couple clé-serrure, résulte d'une complémentarité unique entre l'épitope antigénique et son site de liaison dans la région hypervariable de l'immunoglobuline (Ig).

La conception d'anticorps bispécifiques est une idée ancienne et très étudiée, aboutissant généralement à des constructions artificielles fusionnant des domaines d'Ig indépendants contenant des sites de liaison antigéniques distincts. L'originalité du travail de l'équipe de G. Fuh (Genentech), publié récemment dans *Science*, est de modifier un anticorps *a minima* de façon à créer deux sites distincts mais contigus, complémentaires de deux protéines indépendantes, tout en conservant la structure de l'IgG naturelle [1]. L'herceptine est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) et utilisé dans les cancers du sein métastatiques exprimant HER2. Par mutagenèse aléatoire des séquences des régions LC CDR (région hypervariable de la chaîne légère LC déterminant la complémentarité avec l'antigène ou *complementary dependent region*), J. Bostrom et ses collègues ont généré un répertoire de plus de cent variants de l'herceptine. Ils ont ensuite identifié les anticorps capables de lier un nouvel antigène tout en conservant l'affinité pour HER2. Mission accomplie pour la version bH1-44, différant de l'herceptine uniquement dans les domaines CDR-L1 et CDR-L2, et qui possède une haute affinité à la fois pour HER2 et pour le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), autre cible thérapeutique. L'étude

## Deux en un

1. Bostrom J, et al. *Science* 2009 ; 323 : 1610-4.

cristallographique des deux complexes anticorps-antigène révèle un chevauchement majeur des paratopes structuraux, c'est-à-dire des résidus de bH1-44 entrant en contact avec HER2 et VEGF ; cependant, les paratopes fonctionnels (les résidus dits énergétiques contribuant réellement à l'interaction avec l'antigène) diffèrent : alors que le VEGF interagit majoritairement avec les CDR de la chaîne légère, notamment CDR-L1, le paratope fonctionnel de HER2 occupe plutôt la chaîne lourde. Les tests vérifiant l'activité fonctionnelle

de l'anticorps *in vitro* (blocage de la prolifération cellulaire) comme *in vivo* (diminution de la croissance chez la souris de xénogreffes de tumeurs humaines sensibles aux anticorps anti-VEGF ou à l'herceptine) semblent prometteurs.

Le peu de mutations nécessaires pour altérer ou ajouter une spécificité antigénique suggère aux auteurs que ce processus pourrait avoir contribué à l'émergence du répertoire naturel des anticorps. Reste à prouver si bH1-44 peut avoir un intérêt thérapeutique, et vérifier que l'on peut faire d'une pierre deux coups ! ♦

**Sophia Häfner**

Médecine/Sciences

et École normale supérieure

.....: sophia.hafner@ens.fr

## La diffusion du Chikungunya, quelles questions ?

1. Arankalle V, et al. *J Gen Virol* 2007 ; 88 : 1967-76.
2. Pagès F, et al. *PloS one* 2009 ; 4 : e469.
3. De Lamballerie X, et al. *Virology* 2008 ; 27 : 32.

> **Le Chikungunya (CHIKV) est** considéré depuis 1952 comme une maladie endémique de

l'océan Indien, présente tant en Tanzanie qu'en Inde elle-même. Elle était de ce fait largement ignorée des Européens. Une épidémie qui a touché une importante partie de la population de la Réunion en 2006 a depuis lors alerté l'opinion. On a caractérisé le virus et identifié le vecteur, *Aedes albopictus* dont un nouveau variant expliquait la diffusion. À la même époque, une résurgence en Inde, après 32 ans d'interruption, révélait l'existence de 3 mutants différents [1]. Quelques cas de CHIKV ont été décrits en Italie. Plus récemment, le CHIKV semble s'étendre en Afrique Centrale, au Cameroun, puis au Gabon, épidémie d'abord rurale, puis progressivement urbaine (>5 000 cas). Un travail, mené à Marseille et à Libreville, a voulu identifier le virus en cause et son vecteur [2]. Une autre maladie virale sévit également au Gabon, La dengue, dont le vecteur habituel est *Aedes aegypti*. Les prélèvements ont été faits chez des malades atteints de CHIKV, simultanément à une capture de moustiques, et des pièges ont été installés dans et en dehors du camp militaire français pendant 15 jours ; l'espèce et le sexe des moustiques capturés matin et soir étaient déterminés. Les femelles *A. albopictus* étaient très majoritaires, *A. aegypti* beaucoup moins nombreuses, mais présentes dans les mêmes pièges, suggérant des conditions de copulation plus favorables pour une espèce que pour l'autre. La destruction des eaux

stagnantes dans le camp lui-même en diminuant beaucoup la fréquence. On n'a retrouvé le virus de la dengue dans aucune des 2 espèces de vecteurs, mais le virus du CHIKV dans 2 *pools* d'*A. albopictus*. Le variant détecté, identique dans



les prélèvements humains et chez les moustiques, était le même qu'à la Réunion, porteur d'une mutation A226V en position 226 du gène *E1* de l'enveloppe. Un travail simultané, mené aussi par des Marseillais, identifiait un nouveau variant adapté aux tigres [3]. L'ensemble de ces données confirme la diffusion des virus pathogènes, ce que l'on savait, mais aussi la possibilité d'adaptation des vecteurs aux conditions écologiques. Il est possible que *A. albopictus* puisse transmettre la dengue, et que *A. aegypti* puisse être vecteur du CHIKV, mais surtout la fréquence et la multiplicité des mutations font que, grâce à l'amplitude des transports aériens, les « maladies infectieuses émergentes » ne seront plus le privilège des pays tropicaux, il faudra apprendre à en faire le diagnostic. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

.....: labie@cochin.inserm.fr