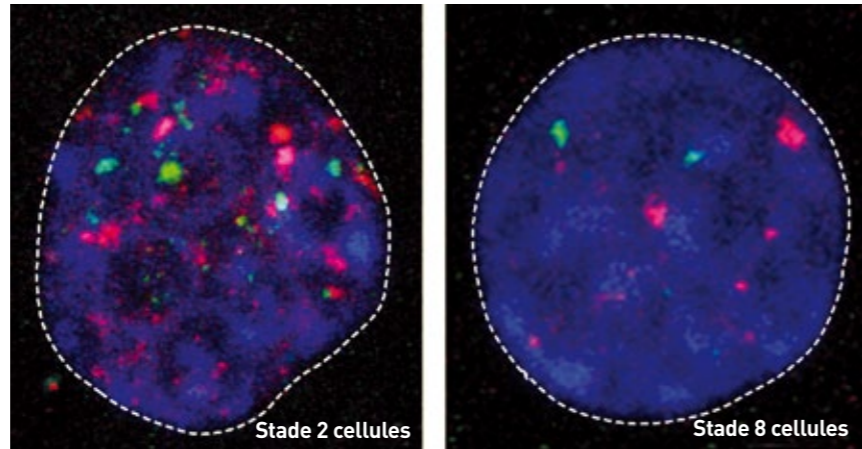


## ÉPIGÉNÉTIQUE

# Le réveil de l'ADN viral

Des séquences d'ADN habituellement inactives se réveilleraient chez l'embryon. Une découverte qui pourrait permettre de mieux comprendre certains problèmes d'infertilité mais aussi le développement de certains cancers.

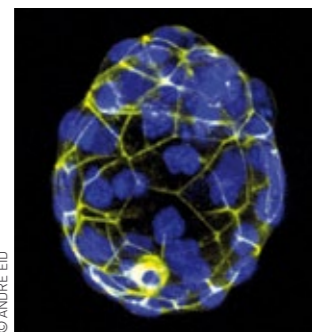


Le nombre de rétrotransposons activés (en rose et vert) dans l'embryon diminue au cours du développement (ici de 2 à 8 cellules).

L'essentiel de notre génome est constitué d'ADN non codant qui ne donne donc naissance à aucune

protéine. Au cœur de nos cellules, ce type d'ADN est généralement inactivé mais ses fonctions biologiques ne sont pas encore totalement comprises. « De récentes études suggéraient cependant que certaines séquences non codantes d'origine virale [?] - les rétrotransposons endogènes - ne seraient pas inhibées dans les premiers stades embryonnaires », explique Maria-Elena Torres-Padilla (☛) de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), à Illkirch près de Strasbourg. Ses travaux viennent de confirmer cette hypothèse chez la souris : ils montrent que ces rétrotransposons sont réactivés dans les premiers jours qui suivent la fécondation de l'ovule.

« En séquencant le génome d'embryons de souris prélevés à différents stades de développement, nous avons, en effet, observé une activité transcriptionnelle [?] notable des rétrotransposons régulée par une nouvelle classe de très petits ARN », précise la chercheuse. Leur expression diminue cependant au fur et à mesure que l'embryon se développe puis disparaît juste avant l'implantation dans l'utérus. « Nous voulions comprendre



Embryon de souris 3 jours et demi après la fécondation, noyaux en bleu, et membranes des cellules en jaune

comment ces séquences d'origine virale devenaient inactives avant l'étape d'implantation. » Surprise : cette inhibition est le résultat d'un mécanisme différent de ceux rencontrés habituellement pour neutraliser ces séquences génétiques. « Au lieu de gagner des marqueurs qui indiquent à l'ADN de se condenser, empêchant sa transcription en ARN, ces séquences sont mises sous silence simplement en perdant leurs marqueurs d'activation. » L'ADN serait

« Ces séquences sont mises sous silence simplement en perdant leurs marqueurs d'activation »

ainsi organisé de façon atypique au stade embryonnaire, ce qui permettrait notamment aux rétrotransposons, habituellement inhibés, de s'exprimer dans les premiers jours de vie

embryonnaire des mammifères. Si ces travaux mettent en lumière de nouveaux mécanismes épigénétiques [?] de régulation des gènes chez l'embryon, ils pourraient aussi avoir des répercussions sur la fertilité. En effet, chez un couple désireux d'avoir des enfants, 40 % des embryons fécondés ne s'implantent pas correctement. « Nous soupçonnons un dérèglement de ce phénomène d'activation et de suppression des rétrotransposons d'être à l'origine de certains de ces problèmes d'implantation », suggère Maria-Elena Torres-Padilla. Par ailleurs, ces rétrotransposons peuvent générer des mutations dans le génome, processus susceptible de provoquer des cancers. « La progression tumorale semble finalement assez similaire aux premiers stades de l'embryogenèse. » Pour résoudre des problèmes d'infertilité et mieux comprendre l'apparition de certains cancers, il est donc crucial de savoir ce qui se passe lors de cette étape de reprogrammation du génome. À la clé, l'ouverture de nouvelles pistes de traitements. ■ Simon Pierrefixe

### ADN d'origine virale

Séquences d'ADN qui proviennent de l'intégration de virus dans le génome des ancêtres des mammifères il y a des millions d'années, et qui ont, depuis, perdu leur capacité à sortir de la cellule.

### Activité transcriptionnelle

Étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de l'ADN.

### Épigénétique

Étude des modifications de l'expression des gènes qui, bien que transmises au cours du renouvellement cellulaire, mais aussi de génération en génération, ne s'expliquent pas par des modifications de la séquence d'ADN.

☛ Maria-Elena Torres-Padilla : unité 964 Inserm/UMR 7104 CNRS - Université de Strasbourg

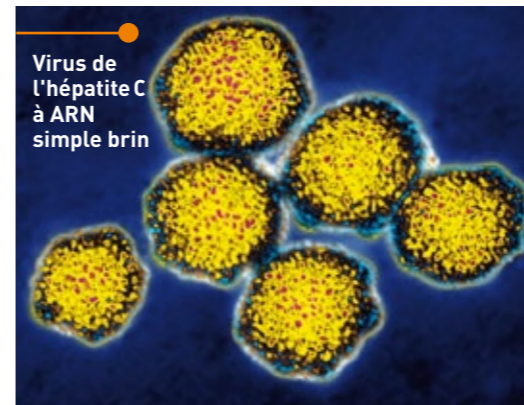
☛ A. Fadloun et al. *Nature Structural & Molecular Biology*, 27 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1038/nsmb.2495

## Hépatite C Mathématiques antivirales

Le mode d'action d'un antiviral prometteur contre l'hépatite C, le daclatasvir, n'était pas entièrement compris. C'est maintenant chose faite grâce aux travaux de Jérémie Guedj (☛) de l'unité Modèles et méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques. À l'aide d'un nouveau modèle mathématique, ses recherches ont montré que cette molécule bloque la synthèse du virus et son assemblage hors de la cellule. Ce type de modélisation pourrait être appliqué à d'autres traitements actuellement en développement pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action. Par ailleurs, ces travaux ont aussi permis de réévaluer à la baisse - d'un facteur quatre - le temps de demi-vie du virus dans le sérum. Il y aurait donc une production de virus quatre fois plus importante que celle estimée jusqu'à présent. Cette découverte pourrait permettre de mieux prédire les risques d'émergence de souches résistantes. S. P.

☛ Jérémie Guedj : unité 738 Inserm - Université Paris Diderot - Paris 7, Modèles et méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques

☛ J. Guedj et al. *PNAS*, 19 février 2013 (en ligne) doi : 10.1073/pnas.1203110110



## Un antipaludéen inhibe le virus

Nouveau détournement positif d'un médicament ? La ferroquine, un antipaludique dérivé de la chloroquine, inhiberait le virus de l'hépatite C. Des recherches menées par Thibaut Vausselin (☛) du Centre d'infection et d'immunité de Lille ont, en effet, montré que la ferroquine ralentit l'entrée du virus dans les cellules et inhibe la réplication de son ARN. Ce traitement de la malaria pourrait donc d'ores et déjà être utilisé contre l'hépatite C en combinaison à d'autres antiviraux. S. P.

☛ Thibaut Vausselin : unité 1019 Inserm/Université Lille 1/Institut Pasteur Lille/CNRS - Université Lille 2 Droit et Santé

☛ T. Vausselin et al. *Hepatology*, 24 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1002/hep.26273



Comparaison entre un os normal (à gauche) et un os ostéoporotique (à droite)

## Réparation osseuse La piste de l'intégrine

Comment lutter contre l'ostéoporose ? Cette perte progressive de la masse osseuse est le résultat d'un déséquilibre entre deux types de cellules : les ostéoblastes, qui élaborent la matrice osseuse et la calcifient, et les ostéoclastes, responsables de la perte osseuse. Avec l'âge et la ménopause, l'activité dominante de ces derniers conduit à une fragilisation des os. L'équipe de Pierre Marie (☛) a mis au point une nouvelle stratégie pour contrer ce mécanisme. La surexpression ou l'activation d'une intégrine [?], l'ITGA5, chez des souris, induit une signalisation intracellulaire qui permet la différenciation des cellules souches mésenchymateuses [?] en ostéoblastes. Cette stratégie favorise donc l'ostéogenèse et la réparation osseuse *in vivo*, et ouvre des perspectives thérapeutiques très prometteuses. N. B.

☛ Pierre Marie : unité 606 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7, Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les pathologies de l'ostéofonction

☛ P. J. Marie, *Nature Reviews Endocrinology*, 29 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1038/nrendo.2013.4

### Intégrine

Protéine transmembranaire capable de transmettre un signal de l'extérieur d'une cellule

### Cellules souches mésenchymateuses

Cellules de la moelle osseuse pouvant donner naissance à différents types cellulaires, dont les ostéoblastes.

## KQUESACO ? comme Kinase

Ce sont des enzymes qui catalysent des réactions de phosphorylation en ajoutant un ion phosphate à une molécule cible. Elles assurent un rôle fondamental dans le contrôle des fonctions du vivant. On en dénombre plus de 500 chez l'homme et leur fonctionnement complexe se fait au sein d'un réseau d'interactions avec d'autres protéines, en particulier avec d'autres kinases. Ainsi, tout dysfonctionnement peut avoir des répercussions graves, comme le cancer. C'est, par exemple, le sujet de recherche de l'équipe MAP kinases cellules souches et différenciation hématopoïétique, de l'Institut Cochin (☛). J. C.

☛ Unité 1016 Inserm/CNRS - Université Paris Descartes