



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 47 | € Drosophila , sa flore intestinale, et les probiotiques                            | 50 | € Salmonelles et cacahuètes   |
| 48 | € Vitamine D, tuberculose et VIH  | 51 | € Swinger pour bien vieillir  |
| 49 | € Syndrome de Rett, autisme et régulation épigénétique d'un récepteur cholinergique | 51 | € Le vieil homme et la mer  |
| 49 | € iPS porcines : tout est bon dans le cochon  | 52 | € Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire |
| 50 | € FGF 23 et accidents cardiaques  | 52 | € Entérovirus 71 et épidémies de maladie hand-foot-mouth en Chine                         |
|    |   | 53 | € La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?  |

>La flore bactérienne intestinale (ou microbiote) est une communauté de développement normal, le métabolisme dynamique qui influence profondément la physiologie, l'immunité des cellules souches intestinales et le développement des individus. L'analyse de cet écosystème agit en modulant la signalisation d'une voie peptidique dépendant de la production d'acide acétique produit par l'enzyme PQQ-ACH (pyroquinoline quinone-dependent alcohol dehydrogenase). Les bactéries devient accessible grâce au développement de la métagénomique. Une étude menée par des chercheurs du consortium européen MetaHIT et portant sur le métagénomique de 22 sujets montre que celui-ci peut être classé en plusieurs groupes (ou entérotypes). Parfois, étant donné qu'il est plus facile d'étudier le microbiote de la drosophile que celui de l'homme, plusieurs études récentes ont utilisé comme modèle animal afin de mieux comprendre le rôle des bactéries. Une de ces études, réalisée par l'équipe de l'institut du développement de Marseille-Luminy à Marseille, montre que *Bacteroides* est indispensable à la croissance de *Drosophila*. Croissance étonnante puisque, pendant les trois stades larvaires, sa taille augmente de 200 fois. Par séquençage d'ARNr 16S, plusieurs espèces de bactéries ont été identifiées. *Bacteroides* et *Lactobacillus plantarum*. Cette dernière espèce a retenu l'attention : elle colonise l'intestin moyen, elle est retrouvée à la surface des œufs ainsi que dans l'intestin des larves. Même dans un milieu pauvre en éléments nutritifs, elle réussit à elle seule à assurer la croissance des larves, en agissant sur la voie TOR, d'abord en induisant la production par la glande prothoracique, ensuite celle d'insuline par des cellules neurosécrétrices, (à condition que la fonction de ces cellules soit préservée). Dans une autre étude plus récente, c'est le rôle de *Bacteroides pomorum* qui est analysé. Cette bactérie est présente dans le microbiote de l'homme et de la souris. Ces études et l'utilisation de *Drosophila* comme modèle animal ont d'autant plus d'intérêt qu'à présent que la santé humaine dépend de la composition quantitative et qualitative du microbiote [5]. Certaines modifications auraient des conséquences physiopathologiques plus sévères qu'on ne l'avait imaginé, en particulier sur l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique [6]. L'importance donnée au microbiote a eu aussi pour conséquence la production de compléments alimentaires, les « probiotiques ». Elle s'accompagne d'une intense publicité pour ces nombreux produits dérivés qui auraient des effets bénéfiques sur la santé humaine et animale, mais ceux-ci restent encore à démontrer scientifiquement.

### Drosophila , sa flore intestinale, et les probiotiques

1. Arumugam M, et al. Nat Rev Microbiol 2011 ; 9 : 174-80.  
 2. Storelli G, et al. Cell Microbiol 2011 ; 14 : 403-14.  
 3. Colombani J, et al. Med Sci (Paris) 2004 ; 20 : 141-3.  
 4. Shin S, et al. Science 2011 ; 334 : 670-4.  
 5. Delzenne N, et al. Nat Rev Endocrinol 2011 ; 7 : 639-46.

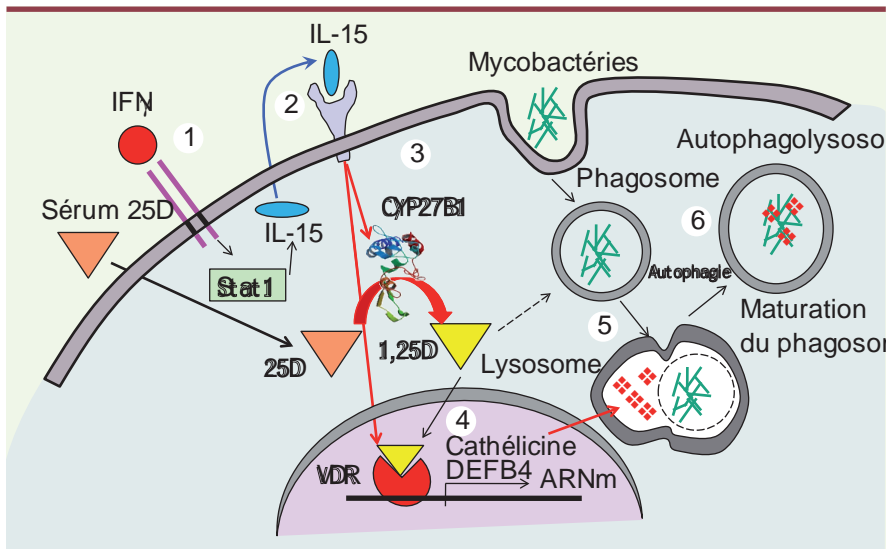
Simone Gilgenkrantz  
 médecine/sciences  
[simone.gilgenkrantz@gmail.com](mailto:simone.gilgenkrantz@gmail.com)

## Vitamine D, tuberculose et VIH

>Selon les données de [1,2,3]. On sait l'effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D (2009), environ un tiers des métabolites stimulent l'immunité antibactérienne. La population mondiale est macrophages, mesurée notamment par l'expression de Mycobacterium. Les antimicrobiens cathélicidine et défensine DEF4. La

tuberculose ont 10% développent une pathologie. Une recrudescence de la maladie est observée ces dernières années, plus importante dans les zones à forte densité de population, et aggravée par la coexistence du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Or plusieurs éléments récents révèlent un rôle pour l'immunité Mycobacterium tuberculosis essentiellement cellulaire et dont les effecteurs sont les lymphocytes T. La première étude épidémiologique faite à Londres avait révélé une association entre susceptibilité à la tuberculose (TB) et taux bas de vitamine D. Les mêmes auteurs ont mené une enquête dans la population sud-africaine du Cap souvent infectée par les deux pathogènes et trouve un déficit en [25(OH)D], la forme sérique de la vitamine D. Le taux est <50 nmol/L chez la majorité (67 %) des sujets présentant une TB active, quelle soit ou non associée au VIH ; si l'on considère le seuil plus élevé de 75 nmol/L, le déficit n'existe que chez les sujets VIH atteints de TB. On note aussi une variation saisonnière - les taux élevés de VD de janvier à mars précèdent une diminution des nouveaux cas de TB. On connaît le rôle majeur de la lumière solaire dans la synthèse de la VD : il est entravé en hiver par le port de vêtements très couvrants, et aussi chez les personnes âgées par un taux élevé de mélanine cutanée.

Une équipe de l'université de Californie Los Angeles dans deux autres articles le lien entre taux bas de vitamine D et susceptibilité à la tuberculose.



**Figure 1.** L'activité antimicrobienne de l'IFN-gamma dans les macrophages dépend de la vitamine D. L'IFN-gamma (1), via STAT1, induit la stimulation autocrine de la sécrétion d'IL-15 (2) qui se fixe sur et active son récepteur. Cela entraîne la stimulation transcriptionnelle de VDR et CYP27B1, l'hydroxylase de la forme inactive de vitamine D (25D) en une forme active (1,25D), qui, à son tour, entraîne la transcription des gènes codant les peptides antimicrobiens cathélicidine (DEFB4) et de l'ARNm de 1,25D induit aussi le processus d'autophagolysosomal, qui s'oppose à l'autophagolysosomal par la maturation du phagosome. La fusion autophagolysosomale peut ainsi se produire permettant aux peptides d'exercer leur activité antimicrobienne (5, 6). Adapté [13].

25D est convertie dans le rein par l'hydroxylase CYP27B1 en la forme biologiquement active [1,25(OH)2D3] seule se lie au récepteur VDR. C'est cette forme 1,25D qui agit sur les macrophages. Ces observations étaient confirmées par l'étude de la VD dans l'immunité Mycobacterium tuberculosis depuis longtemps, mais pas le lien entre immunité et vitamine D. Les articles récents démontrent une association entre susceptibilité à la tuberculose et taux bas de vitamine D. Les mêmes auteurs ont mené une enquête dans la population sud-africaine du Cap souvent infectée par les deux pathogènes et trouve un déficit en [25(OH)D], la forme sérique de la vitamine D. La conversion de 25D en 1,25D active ensuite la 1,25D dans les macrophages. L'intermédiaire 1,25D est indispensable commun à ces deux voies de signalisation mettant en jeu TLR et IL-15. L'inhibition de CYP27B1 et VDR ou l'absence prévient la réponse antimicrobienne en présence d'IFN-gamma. L'induction de l'IFN-gamma est également requise pour l'induction de la voie de signalisation de la maturation phagolysosomale et de la maturation phagolysosomale et de la sécrétion des peptides antimicrobiens, qui sont bloqués par Mycobacterium tuberculosis (Figure 1). On

comprend dès lors l'importance, dans les expériences de laboratoire, du taux de VD dans le sérum utilisé, un taux trop faible pouvant expliquer les échecs antérieurs répétés de l'identification de l'effet antimicrobien de l'IFN-gamma. L'absence d'effet antimicrobien induite par l'IFN-gamma indépendante de la VD, le promoteur murin du gène codant la cathélicidine ne contenant aucun VDRE (il est vrai que la souris ne vit ni en plein jour ni au soleil). L'utilisation thérapeutique de la VD est une très vieille histoire dont les travaux actuels ravivent l'intérêt en fixant les taux sériques minimums, optimum, et en offrant des données épidémiologiques sur l'ampleur des déficits et leur répartition géographique. Pourrait-elle apporter aujourd'hui encore une aide adjuvante ? Un premier essai clinique ne montre pas d'effets spectaculaires, mais la démarche mérite d'être poursuivie.

Dominique Labie  
Institut Cochin, Paris, France  
dominique.labie@inserm.fr  
Laure Coulombel  
médecine/sciences  
laure.coulombel@inserm.fr



## Syndrome de Rett, autisme et régulation épigénétique d'un récepteur cholinergique

>Le syndrome de Rett est un trouble du neurodéveloppement entraînant un polyhandicap sévère. Il est provoqué par des mutations dominantes de la protéine MeCP2, fortement exprimée dans les neurones matures, est un répresseur transcriptionnel de l'actin. MeCP2 est un facteur de liaison à l'actin et à la protéine Myosin-binding protein (MBP) caractérisées par leur capacité de liaison aux nucléotides GpCpG méthylés. Le mécanisme physiopathologique serait dû à l'incontrôlée de gènes normalement réprimés par MeCP2 dans les neurones. Toutefois, une étude moléculaire avait en 2007 que 59 % des sites de liaison à MeCP2 étaient des gènes (et seulement 6 % de sites dans les îlots CpG). Dans un travail récent, les mêmes auteurs montrent que se lie à la région PWS-IC et serait nécessaire à l'expression de GABRB3 et JUBE3. On sait que le centre d'empilement du Prader Willi (PWS-IC) situé en 15p11.2-13.3 est un modèle pour étudier l'effet épigénétique de la structure chromatinienne sur l'expression des gènes [2]. Une étude récente pour réguler l'expression paternelle d'un cluster de 2Mb. En utilisant une étude de conformation C4 étant circularisée), la comparaison de la structure de PWS-IC de cellules indifférenciées SH-SY5Y (lignée provenant d'une tumeur de type neuroblastome) avec celle de neurones différenciés de SH-SY5Y, montrent que ces derniers sont condensés et régulent 2,84 fois moins les gènes du cluster.



© Andrzej Krauze

Dans une partie commune où PWS-IC et MeCP2 interagissent, l'expression de PWS-IC a été confirmée par une hybridation en fluorescence dans des neurones. Par ailleurs, dans l'autisme et dans le syndrome de Rett, une analyse quantitative transcriptionnelle du cortex frontal montre une expression significativement réduite par rapport aux témoins. Bien qu'il ne s'agisse que du travail d'une seule équipe, ces résultats orienteraient la recherche vers CHRNA7 (par ailleurs surexprimé dans les neurones du noyau basal dans la maladie d'Alzheimer). Mais d'autres travaux considèrent à présent que MeCP2 ne serait pas un répresseur gène-spécifique, mais plutôt un facteur agissant sur l'ensemble du génome par une modification globale des profils de méthylation de l'ADN dans les [4,5].

1. Yasui D et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 : 19416-20.
2. Gabori A, Dandolo L. Stem Cells 2005 ; 21 : 390-5.
3. Yasui D et al. Hum Mol Genet 2007 ; 20 : 4311-23.
4. Skene PJ et al. Mol Cell 2010 ; 37 : 457-68.
5. Cohen S et al. Cell 2011 ; 72 : 72-85.

la région 15p11.2-13.3, il existe des gènes clefs pour le neurodéveloppement.

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences  
[simsimone.gilgenkrantz@gmail.com](mailto:simsimone.gilgenkrantz@gmail.com)

## iPS porcines : tout est bon dans le cochon

>La souris demeure encore l'animal de culture simplifié proche des conditions de la manipulation génétique en l'absence de fibroblastes irradiables (normalement indispensables au maintien de la pluripotence de la majorité des cellules embryonic stem cells [ES]). Et comme rien. Au risque d'oublier que la durée de vie humaine ne suffisait pas pour réhabiliter l'animal, nous avons aussi détecté dans une deuxième série d'expériences l'importance du facteur du quator de Yamanaka que l'on croyait jusqu'alors indispensable à la reprogrammation cellulaire. Non seulement il n'est pas nécessaire pour la création de piPS, mais il est même la stabilité des cellules pluripotentes obtenues, suggérant un rôle moins restreint de Oct4 dans le développement embryonnaire post-natal. Fini de délaisser le pauvre goret, non seulement il ajoute une pièce manquante des premières stades du développement embryonnaire, mais il fournit aussi un modèle pertinent pour évaluer la sécurité à long terme des essais précliniques des thérapies cellulaires émergentes.

vie et la variabilité génétique réduites du sympathique animal ainsi que les différences physiologiques entre lui et nous ne font pas forcément un candidat idéal quand il s'agit d'évaluer des effets à long terme et les applications en médecine régénérative humaine, pourtant la création de piPS, mais des iPS. Bien qu'utilisé depuis longtemps comme producteur de cellules souches en immunologie et pour l'étude des pathologies cardiovasculaires en raison de sa longévité (18-25 ans) et de la proximité du fonctionnement physiologique de certains de ses organes, ceux de l'homme, le porc est resté dans l'ombre de Mus musculus boudé par la génétique notamment parce qu'il n'y a pas de lignées de cellules souches embryonnaires (ES) dérivées. Depuis 2009 plusieurs équipes ont dérivé des piPS (avec plus ou moins de succès). Notre équipe au centre de médecine régénérative de Barcelone (sous la direction de Juan Carlos Izpisua Belmonte) a développé une technique rapide et efficace de reprogrammation de fibroblastes porcins adultes grâce à un seul vecteur lentiviral polycistronique (Oct4, Sox2, Klf4 et cMyc). La reprogrammation peut de plus être obtenue avec un proto-

1. Esteban M, et al. J Biol Chem 2009 ; 284 : 17634-40.
2. Ezashi T, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009 ; 106 : 10993-8.
3. Wang J, et al. J Biol Chem 2009 ; 1 : 46-54.
4. Montserrat M, et al. J Cardiovasc Transl Res 2010 ; 3 : 121-30.
5. Montserrat M, et al. Cell Transplant 2011 ; 23 septembre.

obtenues, suggérant un rôle moins restreint de Oct4 dans le développement embryonnaire post-natal. Fini de délaisser le pauvre goret, non seulement il ajoute une pièce manquante des premières stades du développement embryonnaire, mais il fournit aussi un modèle pertinent pour évaluer la sécurité à long terme des essais précliniques des thérapies cellulaires émergentes.

Sophia Häfner  
UMR 7216, université Paris-Diderot  
75205 Paris Cedex 13, France  
[sophia.hafner@ens.fr](mailto:sophia.hafner@ens.fr)



## FGF 23 et accidents cardiaques

> L'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) affecte un grand nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et les accidents cardiaques sont fréquents. Faul [1] ont recherché si le fibroblast growth factor 23 (FGF23) intervenait dans le mécanisme de l'IVG. En effet, alors que FGF2 active la voie des concentrations plasmatiques de FGF23 augmentent considérablement dans l'IRC et sont corrélées à la survenue d'accidents cardiaques et à la mortalité sans qu'on sache s'il existe une relation causale. FGF23 contrôle l'hémostase du phosphore après liaison à son récepteur (FGFR) associé avec le récepteur Klotho présent dans les reins et les parathyroïdes. Le FGF23 recombinant induisit une IVG dans les deux cas, tout d'abord confirmé chez 3 070 malades atteints d'IRC la corrélation entre le taux de FGF23 circulant et l'IVG (détectée chez 52 % des patients). Celle-ci existe indépendamment des autres paramètres cliniques testés, de l'origine ethnique et du stade de l'IRC. En outre, un FGF23 élevé était un facteur prédictif de survenue d'une IVG chez un malade en IRC, hypertendu ou non. Afin de décrypter le mécanisme d'action du FGF23, les auteurs ont étudié l'effet du FGF23 sur des cardiomyocytes ventriculaires de rats. Les marqueurs de l'hypertrophie cardiaque pathologique comme les protéines natriurétiques, ANP et BNP, étaient surexprimés et la chaîne de la myosine de type foetal remplaçait celle présente chez l'adulte. L'ARNm de Klotho, corécepteur du FGF23, était indétectable, mais PD172074, un inhibiteur de la famille des FGFR, diminuait l'effet de FGF23 sur l'hypertrophie cellulaire. La voie d'activation induite par FGF23 en aval de FGFR était différente de celle induite par le FGF2, un autre facteur d'hypertrophie

1. Faul Gt al. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4393-408.  
 2. Isakowa, et al. JAMA 2011 ; 305 : 2432-9.  
 3. Peralta et al. Med Sci (Paris) 2009 ; 25 : 489-96.

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

## Salmonelles et cacahuètes

> L'origine d'une épidémie de salmonelles en Géorgie, en Caroline du Nord et au Texas. À quelle étape de la production de cacahuètes la contamination par une salmonelle est-elle la plus probable ? Le sol de culture lui-même peut avoir été contaminé, être très variée et souvent imprévisible. En novembre 2008, on a recensé aux États-Unis 35 cas de Salmonella enterica type Typhimurium, 16 dans 16 états, puis dans une seconde vague 27 cas dans 14 états, puis dans une troisième vague 16 cas dans 16 états. L'électrophorèse de gène pulsé le même profil peu fréquent. Cela a conduit à une enquête nationale a naturellement fait l'objet d'une recherche épidémiologique préliminaire [1]. L'enquête a identifié 714 patients hospitalisés dans 46 États et 9 sont décédés. Le sérotypage et l'étude électrophorétique ont permis de définir un facteur commun aux menus des patients : un beurre de cacahuètes (Brand X) et son fabricant en Géorgie, Peanut Corporation of America (PCA). L'enquête menée dans d'autres états chez des patients isolés ne retrouvait pas le produit de même fabrication, mais d'autres produits à base de beurre de cacahuètes, dont des biscuits. On a donc recommandé de ne pas consommer la PCA, soit en Géorgie, soit au Texas où sont grillées les cacahuètes. Entre janvier et avril 2009, 3 918 produits, manufacturés par plus de 200 entreprises, ont du être rappelés, représentant une perte de plus d'un milliard de dollars. L'exemple est typique d'un produit de contamination introduit dans une gamme variée d'aliments, eux-mêmes distribués séparément. Cependant, même après l'identification de Brand X et le rappel des produits suspects, des cas inexplicables ont orienté vers d'autres vecteurs ayant leur origine dans

1. Cavallaro et al. N Eng J Med 2010 ; 365 : 601-10.

Dominique Labie  
 Institut Cochin, Paris, France  
[dominique.labie@inserm.fr](mailto:dominique.labie@inserm.fr)



## Swinger pour bien vieillir

> Notre cerveau est doté d'une extraordinaire capacité de se modeler au gré de nos expériences et de nos apprentissages et c'est ce qui le rend unique. En témoignent l'hypertrophie de l'hippocampe des chauffeurs de taxi londoniens, l'élargissement de la surface du cortex sensorimoteur représentant la main gauche chez les violonistes professionnels, et même chez le tout-venant, l'augmentation locale de matière grise après une initiation intensive au jonglage ou la répétition assidue d'un exercice d'équilibre. Une récente étude [1] a choisi de réévaluer la plasticité cérébrale fonctionnelle dans un cadre expérimental inexploré jusqu'à présent : celui d'une pratique de loisir exercée par des adultes âgés de 50 ans en moyenne, dans une activité sportive complexe mais populaire chez les seniors : le golf. Les différences de volume de matière grise chez ces golfeurs novices étaient analysées, avant et après 40 heures d'entraînement, à l'aide d'un procédé morphométrique voxel-based en IRM. La période écoulée pour réaliser cet entraînement, de 150 jours en moyenne, était néanmoins très variable (de 92 à 235 jours) car l'organisation du temps et la fréquence des séances étaient laissées au libre choix des pratiquants. Chaque golfeur était apparié à un homologue (âge, sexe) témoin inactif. Les résultats montrent qu'en induisant une augmentation locale de volume de matière grise, un entraînement de type « loisir », qui se caractérise par une pratique répétée mais non structurée et de faible intensité, conduit aux mêmes adaptations qu'un protocole d'entraînement strict, intensif et optimisé. La réalisation d'un swing efficace, chez le débutant comme chez Tiger Woods, nécessite une grande technicité car non seulement cette habileté motrice requiert une coordination intersegmentaire fine, adresse et précision, mais elle met aussi en jeu des fonctions



Harold E. Edgerton, "Densmore Shute Bends the shaft" (1938). © 2010 MIT, Courtesy of MIT Museum\*

visuo-spatiales. Les changements neuro-anatomiques ont donc eu lieu dans un réseau cortical étendu mais spécifique à la tâche et à l'apprentissage moteur (aires sensorimotrices primaires [MS, S1], autres régions frontales au niveau du PMC ventral et du gyrus inférieur ; et au niveau du lobe pariétal inférieur, du circuit miroir et de la voie dorsale du cortex visuel). Voici un argument de plus pour convaincre les seniors d'adopter un mode de vie actif pour lutter contre le vieillissement, car les corrélats neuronaux d'une pratique physique - même à faible dose - pourraient influencer favorablement le déclin cognitif qui lui est associé. Ce que ne dit pas l'étude c'est si le golf est plus efficace qu'une marche quotidienne dans cet éventuel effet neuroprotecteur, ce qui soulève également la question du rôle de l'apprentissage dans la plasticité cérébrale : se suffit-il à lui-même ou doit-il être associé à une pratique physique ? Enfin, la pratique

d'un sport est un comportement humain multidimensionnel et il est légitime de s'interroger sur l'importance de facteurs qui lui sont associés comme le plaisir, la motivation ou le sentiment de compétence. ‡

\* <http://edgerton-digital-collections.org/>

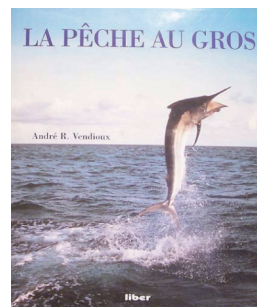
Maeva Le Goïc  
médecine/sciences et université Paris Descartes  
maevalgo@gmail.com

## Le vieil homme et la mer

> Dans la grotte de Jerimalai, au Timor oriental, des archéologues australiens ont retrouvé des traces de présence humaine datant de la fin du pléistocène pour les vestiges les plus anciens [1]. Comme il n'y a jamais eu de continuité entre l'Asie et l'Océanie, l'homme a donc dû utiliser, vers 40 000 ans BP (before present), des embarcations maritimes depuis les îles indonésiennes pour franchir la ligne Wallace<sup>1</sup> et la mer du Timor. Cette découverte est la preuve la plus ancienne de la présence humaine dans ces îles situées sur les routes de migration des hommes modernes ayant peuplé l'Australie. Les excavations dans cette grotte ont mis à jour de nombreux artefacts réalisés à partir de pierre, d'os et de coquilles. La présence de fragments de squelette de poissons pélagiques atteste que ces hommes étaient capables de pêcher en eaux profondes de gros poissons (requins, thons, espadons, marlins). Plus de 38 000 ossements (crâne, mâchoire, arêtes) appartenant à plus de 2 000 poissons ont été retrouvés, dont 50 % correspondent à des poissons pélagiques, le reste appartenant à des espèces côtières (balistes, poissons-perroquets, fréquents dans les massifs coralliens). Leur répartition change avec le temps (divisé en quatre phases) résultant en partie de l'élévation de la température et des variations du niveau de la mer. Entre 17 000 et 9 000 ans, celui-ci a monté et la grotte devait

être aussi proche du littoral qu'elle l'est aujourd'hui ; les thons et autres poissons pélagiques restent fréquents mais la proportion de carangues augmente beaucoup. La trouvaille la plus intéressante est un hameçon, taillé dans un coquillage. Datant de 17 000 ans environ, c'est le plus vieil hameçon connu à ce jour. Puis

des harpons et divers types de pointes taillées datant de l'holocène tardif (6 500-5 000 ans BP) sont retrouvés qui devaient être utilisés pour la pêche à la traîne. Mais il y a 40 000 ans quelles étaient les techniques de pêche ? Peut-être ces hommes utilisaient-ils des filets flottants, ou des sennes<sup>2</sup>, comme le feront les Égyptiens 20 000 ans plus tard. Il est sûr en tout cas que ces premiers hommes modernes étaient de fameux pêcheurs. ‡



Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences  
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

<sup>1</sup> La ligne de Wallace, ainsi nommée parce que Alfred Russel Wallace (le contemporain de Darwin) fut le premier à observer les différences entre la faune des mammifères et des oiseaux des deux côtés de la ligne : la Wallaceie ne comprend que peu de mammifères terrestres : contrairement aux oiseaux, insectes reptiles capables de franchir cette frontière maritime, ils n'ont pas pu traverser l'océan.

<sup>2</sup> La senne est un filet avec poche centrale monté sur deux ralingues dont l'une est garnie de flotteurs.

## Une nouvelle protéine spécifique des podocytes indispensable à la barrière glomérulaire

> Dans une étude antérieure, l'équipe de K. Tryggvason avait examiné le transcriptome des glomérules de souris pour identifier les transcrits spécifiques de cette structure avec l'objectif de rechercher leur rôle dans la physiologie du glomérule et, essentiellement, le maintien de la barrière glomérulaire des protéines du plasma. Un des transcrits retenus, parce qu'il était exprimé 14 fois plus dans le reste du rein et 2,8 fois plus dans les podocytes que dans les autres cellules du glomérule, code pour une protéine appelée « transcrit 1 induit par les glucocorticoïdes » (Glcci1) préalablement identifiée dans les thymocytes et dont la synthèse est stimulée par la dexaméthasone. Les fonctions de cette protéine restaient inconnues et les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone. Dans une étape, les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone. Dans une étape, les auteurs ont examiné si elle intervenait dans le transfert des protéines du plasma vers l'urine. Ils ont d'abord confirmé par RT-PCR l'expression élevée de Glcci1 dans les testicules, le cerveau, le foie et les glomérules rénaux chez la souris et chez l'homme. Glcci1 a un poids moléculaire apparent de 60 kDa. L'étude histologique montre qu'elle est présente dans le plasma des podocytes et apparaît relativement tard au cours de la formation du glomérule chez l'embryon. La synthèse de la protéine par les podocytes est induite par la dexaméthasone.

1. Takemoto M, et al. *EMBO J* 2006 ; 25 : 1160-74.

2. Nishibori M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2037-46.

est fait d'un glomérule unique

de structure voisine de celle

Raymond Ardaillou

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

## Entérovirus 71 et épidémies de maladie hand-foot-mouth en Chine

> L'entérovirus 71 (EV71), de la famille Picornavirales, a été observé pour la première fois en 1969 en Californie. Il est depuis responsable dans le monde de la maladie HFMD, foot, and mouth disease, maladie exanthématique fébrile, s'accompagnant de complications pulmonaires et neurologiques parfois fatale. La majorité des épidémies sévères actuelles affectent l'Asie. L'étude génotypique effectuée alors a identifié le type B5 comme le plus commun de EV71, datant de 1941, aurait divergé ultérieurement en 3 génotypes de B (B1 à B5), C (C1 à C5) et A, actuellement disparu ; des recombinaisons sont possibles. L'évolution a été cryptique jusqu'à l'apparition des épidémies sévères qui, depuis 2008, par leur caractère récidivant posent un réel problème de santé publique en Chine. Deux articles récents lui sont consacrés. L'un décrit une épidémie survenue en 2010 dans la région de Nanchang, voisine de la province de Hubei. Les auteurs y décrivent 109 cas de HFMD, touchant des enfants de moins de 6 ans. L'étude virale incrimine en majorité EV71, quelques cas étant dus au type CA16. La région VP1 de EV71 a été caractérisée comme de sous-groupe G4 de la séquence VP1. L'article, du centre de contrôle de Beijing, fait un état des lieux des épidémies sévères en Chine, et analyse l'évolution des souches isolées depuis 1987.

1. Huang S, et al. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 3653-62.

2. Tee K, et al. *J Virol* 2010 ; 84 : 3339-50.

3. Liu M, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25287.

4. Tan X, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25662.

Les auteurs ont constaté une aggravation de la situation et d'autres épidémies EV71.

épidémies : 126 décès en 2008, 353 en 2009.

En présence d'un problème devenu de santé

publique, la déclaration de la maladie a été

rendue obligatoire (près de 500 000 cas en 2008, 1,5 million touchant essentiellement les enfants de moins de 5 ans). En Chine, les virus CA16 et EV71 se partagent la responsabilité, mais EV71 est seul responsable des cas mortels. La région VP1 de 326 EV71 isolés de 1998 à 2005 a été séquencée, et elle est de type C4, le génotype quasi universel de EV71 en Chine, à la différence de ses voisins asiatiques. Plusieurs groupes de EV71 circulent simultanément. On note l'évolution, d'un clade C4b avant 2004 au seul clade C4a en 2005. Le clade C4a aurait néanmoins commencé à diffuser de façon précoce vers 1993 avant de causer des épidémies sévères. Puis quelques années. Cette aggravation est due à une meilleure détection ni de l'importation de nouveaux génotypes, mais plus probablement de l'accroissement de la virulence d'une population pathogène existante ou/et de l'apparition de nouvelles souches pathogènes. La stratégie thérapeutique sera sans doute un vaccin, ce d'autant que la stabilité de la région VP1 du pathogène est relativement longue, comme c'est le cas pour le virus CA16. La séquence VP1 de EV71 faudra cependant s'assurer que la reconnaissance des autres protéines de capsid (VP2-VP4) n'induit pas de nouvelles souches antigéniques. Le problème est loin d'être résolu, et la

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

[dominique.labie@inserm.fr](mailto:dominique.labie@inserm.fr)



## La mise à nu de l'énigme du rat taupe nu ?

>La publication du rat taupe nu a montré un taux de protéines ubiquitinyliées plus faible que chez la souris et, contrairement à la souris, ce taux n'est pas modifié avec l'âge. Du génome à la physiologie

depuis 2001, un événement marquant. Cependant les travaux publiés récemment dans la revue Nature sont remarquables par l'espèce étudiée : le rat taupe nu !

La physiologie du rat taupe nu est unique en ce sens qu'il vit extrêmement longtemps sans développer de cancers, qu'il vit dans un environnement hostile de teneur en oxygène, et souterrain donc aux variations lumineuses. Les travaux publiés révèlent que pour chacun de ces exemples, l'expression des gènes impliqués dans la division cellulaire, la régulation de la température corporelle ou le cycle circadien est différente de celle des mêmes gènes chez la souris, le rat ou l'homme. Par exemple, alors que l'alternance de phases lumineuses et sombres régule chez la plupart des mammifères la synthèse de mélatonine, hormone dont le rôle est primordial dans les cycles circadiens, chez le rat taupe nu dont le milieu naturel est souterrain, l'expression des gènes responsables des étapes finales de la synthèse de mélatonine est très faible voire indétectable dans le cerveau. Il est donc probable que le décryptage génomique et transcriptomique du rat taupe nu confirme certaines des hypothèses - qu'elles concernent l'expression de télomères ou de modulateurs de la voie TRPM6 formant avec la substance P - formulées pour expliquer certains traits phénotypiques comme la résistance à la sénescence, l'altération de la fonction visuelle et des rythmes circadiens, l'absence de poils et l'insensibilité au manque d'oxygène. Cependant, la comparaison du génome du rat taupe nu ne permet pas d'identifier toutes les particularités de sa physiologie. Des études à venir, intégrant l'ensemble des données de séquençage génomique et des données protéomiques et métabolomiques, c'est-à-dire faisant appel à des approches systémiques de la biologie de ce rongeur, sont donc indispensables.

Le rat taupe nu (*Heterocephalus glaber*) est un petit rongeur poilu à faible thermophilie qui vit dans des galeries souterraines dans les régions arides de l'Afrique de l'Est (principalement Kenya, Somalie et Éthiopie). De la taille d'une souris, ce rongeur présente une exceptionnelle longévité : 31 ans en captivité, soit 10 fois la longévité d'une souris) associée à une capacité unique à résister aux maladies cardiovasculaires, dégénératives et aux cancers. Une telle physiologie fait du rat taupe nu un modèle animal idéal pour l'étude du vieillissement et la recherche biomédicale.



© Roman Klementshitz, Wikimedia commons

### Les secrets génétiques du rat taupe nu révélés

Une équipe internationale de scientifiques menée par V. N. Gladyshev (Broad Institute of Harvard MIT, Harvard Medical School, Boston), R. Buffenstein (University of Texas Health Science Center at San Antonio) et T. J. Paik (University of Illinois, Chicago) vient de publier la séquence complète du génome du rat taupe nu. Ces résultats constituent une étape essentielle dans la compréhension de la longévité de ce rongeur et fournissent les outils indispensables à l'exploration de sa biologie.


La grande majorité du génome du rat taupe nu (93 %) présente une syntenie parfaite avec les génomes de l'homme, de la souris et du rat. De plus les comparaisons croisées suggèrent un taux de réarrangements depuis la séparation d'un ancêtre commun au rat et au rat il y a 73 millions d'années. Le rat taupe nu est un rongeur exceptionnel d'un point de vue comportemental et physiologique, dont le génome apparaît similaire à celui des autres mammifères. L'analyse génétique réalisée identifie 750 gènes gagnés et 320 gènes perdus chez le rat taupe nu. Alors que plus de 75 % des gènes gagnés sont effectivement transcrits, les gènes perdus interviennent principalement dans des fonctions de biosynthèse de nucléotides et de ribosomes. Cependant, la diversité nucléotidique apparaît similaire à celle qui est observée chez l'homme mais elle est beaucoup plus faible que celle qui est observée chez la souris ou le rat. L'analyse génétique, publiée précédemment [1], avait

La grande majorité du génome du rat taupe nu (93 %) présente une syntenie parfaite avec les génomes de l'homme, de la souris et du rat. De plus les comparaisons croisées suggèrent un taux de réarrangements depuis la séparation d'un ancêtre commun au rat et au rat il y a 73 millions d'années. Le rat taupe nu est un rongeur exceptionnel d'un point de vue comportemental et physiologique, dont le génome apparaît similaire à celui des autres mammifères. L'analyse génétique réalisée identifie 750 gènes gagnés et 320 gènes perdus chez le rat taupe nu. Alors que plus de 75 % des gènes gagnés sont effectivement transcrits, les gènes perdus interviennent principalement dans des fonctions de biosynthèse de nucléotides et de ribosomes. Cependant, la diversité nucléotidique apparaît similaire à celle qui est observée chez l'homme mais elle est beaucoup plus faible que celle qui est observée chez la souris ou le rat. L'analyse génétique, publiée précédemment [1], avait

La grande majorité du génome du rat taupe nu (93 %) présente une syntenie parfaite avec les génomes de l'homme, de la souris et du rat. De plus les comparaisons croisées suggèrent un taux de réarrangements depuis la séparation d'un ancêtre commun au rat et au rat il y a 73 millions d'années. Le rat taupe nu est un rongeur exceptionnel d'un point de vue comportemental et physiologique, dont le génome apparaît similaire à celui des autres mammifères. L'analyse génétique réalisée identifie 750 gènes gagnés et 320 gènes perdus chez le rat taupe nu. Alors que plus de 75 % des gènes gagnés sont effectivement transcrits, les gènes perdus interviennent principalement dans des fonctions de biosynthèse de nucléotides et de ribosomes. Cependant, la diversité nucléotidique apparaît similaire à celle qui est observée chez l'homme mais elle est beaucoup plus faible que celle qui est observée chez la souris ou le rat. L'analyse génétique, publiée précédemment [1], avait

1. Kim EB et al. Nature 2011 ; 479 : 223-7.  
2. Perez V et al. Proc Natl Acad Sci 2009 ; 106 : 3059-64

teutique, publiée précédemment [2], avait été menée par V. N. Gladyshev, Gérard Friedlander, Antoine Brillat, IEEP, Paris, et IRIS, Suresnes, France  
antoine.brilat@fr.netgrs.com



Tarifs d'abonnement 2012

**Abonnez-vous**

à *médecine/sciences*

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

---

Bulletin d'abonnement page 114 dans ce numéro de

