

■■■■ **Une sœur de la veuve noire soulage les peines de cœur.** Parmi les troubles du rythme cardiaque, la fibrillation auriculaire est un des plus fréquents. C'est une des composantes évolutives des valvulopathies, de l'hypertension et de la décompensation cardiaque, où elle est souvent consécutive à l'étirement passif des fibres myocardiques auriculaires dû à des troubles secondaires à ces cardiopathies. Il existe, dans les cellules cardiaques, des canaux ioniques dépendants de l'étirement (*stress-activated ion channels* ou SAC) et il semble que certains d'entre eux soient des canaux uniquement potassiques. Jusqu'à présent, l'absence d'inhibiteurs spécifiques n'avait pas permis de les étudier en détail. Toutefois, on a découvert récemment que le gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) est capable de supprimer les fibrillations auriculaires produites par étirement [1]. Il s'agit bien d'un inhibiteur des SAC mais, malheureusement, il n'est pas spécifique et ne peut être utilisé dans des conditions physiologiques [2]. Des chercheurs semblent avoir découvert un inhibiteur de SAC potassique beaucoup plus prometteur, un petit peptide de faible poids moléculaire : GsMTx-4. Il bloque spécifiquement les SAC dans les astrocytes et les cardiocytes [3]. Sur le cœur de lapin isolé, il est possible de déclencher par stimulation électrique une fibrillation auriculaire, dont la survenue et la durée augmentent en fonction de l'étirement de l'oreillette (pression de 12 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>O). Dans des conditions provoquant systématiquement une fibrillation de plus de 60 secondes, des perfusions de GsMTx-4 peuvent empêcher la survenue ou en diminuer la durée. Aucune modification du potentiel d'action n'est observée, ce qui démontre l'absence de modification du potentiel membranaire. GsMTx-4 pourrait donc être la première molécule douée d'un pouvoir antiarythmique spécifique. Reste à présent à la produire en grande quantité pour en poursuivre l'étude et en rechercher les effets éventuels à l'étage ventriculaire. Car ce petit peptide a été découvert dans le venin d'une tarantule chilienne : *Grammostola spatulata*. Contrairement à ce

qu'on pourrait supposer, cette grosse araignée poilue à reflets rosés est totalement inoffensive, mais malgré sa taille imposante, sa production est naturellement trop limitée. Nul doute que le génie génétique ne réussisse prochainement à nous approvisionner en quantité en attendant, du moins nous l'espérons, de le transformer en médicament.

[1. Bode F, et al. *Circulation* 2000; 101: 2200-5.]

[2. Caldwell RA, et al. *Am J Physiol* 1998; 275: C619-21.]

[3. Bode F, et al. *Nature* 2001; 409: 35-6.]

■■■■ **ANDi, le premier singe transgénique.** Le singe Rhésus est certes un modèle expérimental plus proche de la physiologie humaine que ne l'est la souris, mais il est encore extrêmement difficile d'y produire des modifications génétiques transmissibles. A. Chan, du laboratoire de Gerald Schatten, nous présente dans *Science* ses essais de transgénèse chez le singe, dont témoigne ANDi, né après insertion de matériel génétique dans les ovocytes maternels, et affublé d'un nom bien austère (DNA, *i* pour *inserted*, le tout à l'envers en raison de la rétrotranscription, d'où ANDi) [1]. Cette stratégie de transgénèse avait récemment été utilisée avec succès pour produire des bovins transgéniques [2], et s'était révélée plus efficace que la méthode classiquement utilisée chez la souris d'injection directe du plasmide dans un des pronoyaux de l'embryon au stade une cellule. Il semble que l'absence de membrane nucléaire dans les ovocytes arrêtés au stade de métaphase II de la méiose facilite l'import nucléaire des onco-rétrovirus murins, étape limitante lors de l'infection de cellules en culture primaire. L'équipe du Dr Schatten a utilisé le même rétrovirus murin dérivé de MuLV (*Moloney murine leukemia virus*), pseudotypé avec une enveloppe VSVG (*vesicular stomatitis virus glycoprotein G*) qui accroît la perméabilité d'infection, et contenant l'ADNc de la GFP sous contrôle d'un promoteur CMV ou hEF-1 $\alpha$  (facteur d'élongation). La suspension

virale (10-100 picolitres) a été injectée dans l'espace entre la zone pellucide et la membrane de l'ovocyte (espace périvitellin) dans 224 ovocytes (particulièrement difficiles à prélever chez les singes femelles). Les ovocytes étaient ensuite cultivés 6 heures, puis fécondés par ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) [3] avec succès dans 75 % des cas. Quarante embryons (stade > 4 cellules) ont été implantés chez 20 femelles gravides (repérer le moment propice à l'implantation est une autre difficulté chez les femelles Rhésus dont on ne sait pas contrôler le cycle menstruel). Cinq grossesses ont été obtenues, dont 3 se sont terminées par la naissance d'un bébé singe viable : une grossesse gémellaire n'a pas été menée à son terme. La proportion d'embryons implantés se développant jusqu'au terme (25 %) est donc beaucoup plus faible que les 75-80 % obtenus en utilisant la même stratégie chez les bovins. La proportion d'animaux transgéniques est aussi plus faible que dans l'étude réalisée par la même équipe chez les bovins [2], puisque sur les trois singes nés vivants, seul un (ANDi) était transgénique, auquel il faut ajouter les deux jumeaux, soit 50 % des foetus examinés. La plupart des tissus de l'un des jumeaux examinés par PCR avaient intégré le transgène. Le fait que ces différents tissus provenaient des trois feuillets embryonnaires montre que l'intégration s'était produite très tôt au cours du développement. Seuls les ongles des pieds, les cheveux et le placenta exprimaient la protéine GFP, mais les auteurs arguent que cette expression est parfois retardée. Les tissus de ANDi, seul rescapé, n'ont pas été analysés en détail, car ce bébé est choyé : il faudra en effet attendre 4 ans avant de savoir si le transgène a été intégré dans les cellules germinales !!! Les souris n'ont aucune raison de danser, car la difficulté technique en découragera plus d'un.

[1. Chan AW, et al. *Science* 2001; 291: 309-12.]

[2. Chan AW, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 24: 14028-33.]

[3. Guénédal ML, Falquet C, Warter S, et al. *Med Sci* 2001; 17: 44-53.]