

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 1038 • L'acide formique : l'herbicide du diable ?
- 1038 • Pleure, si tu es un homme !
- 1039 • Pour dépister le cancer de la prostate, mieux vaut rechercher les anticorps que les antigènes
- 1039 • Il faut du nerf pour cicatriser un cœur !
- 1040 • Snail, un nouveau facteur prédictif de récurrence du cancer du sein
- 1040 • Des prions dans le sang d'un hamster
- 1041 • CD160, l'unique récepteur NK murin de type immunoglobuline
- 1041 • Le mécanisme antipaludéen de l'artémisine est une alkylation de l'hème
- 1042 • Vol de nuit
- 1042 • Après les souris transgéniques, voici les souris transchromosomiques
- 1043 • Méfiez vous des drosophiles !
- 1043 • La revanche de la drosophile mâle
- 1043 • Traduction locale de RhoA dans le cône de croissance neuronal
- 1044 • Le stress du réticulum endoplasmique, nouvel acteur dans le diabète de type 2 ?

L'acide formique : l'herbicide du diable ?

d'une espèce d'arbres, *Duroia hirsuta*, soient cultivés par un esprit malin de la forêt. Des études plus rationnelles avaient au contraire conclu que cette monoculture était le résultat d'une allélopathie, autrement dit d'une inhibition locale de la croissance d'une plante par une autre plante. Il semble que ni l'une ni l'autre de ces affirmations ne soit le reflet de la réalité. En effet, une équipe californienne vient de démontrer que l'adepte de la « pensée unique » est en réalité une habitante de ces lieux maléfiques, la fourmi *Myrmelachista schumanni* [1]. Cette dernière affectionne tout particulièrement le creux des souches

> Une vieille légende veut que les jardins du diable de la forêt tropicale amazonienne, qui ne sont composés quasiment que

de *D. hirsuta* pour y construire son nid. La meilleure stratégie a donc consisté à donner l'exclusivité à cet arbre en détruisant toute autre espèce. Cette fourmi est en effet capable de sélective-

1. Frederickson M, et al. *Nature* 2005 ; 437 : 495-6.

ment reconnaître les autres espèces, d'en mordre les feuilles afin d'y introduire son abdomen et d'y déverser un poison mortel : l'acide formique. Moins de 24 heures plus tard, la feuille blessée commence une inéluctable nécrose. Cette stratégie d'extermination systématique, connue chez l'homme, n'avait encore jamais été décrite chez la fourmi. Elle a en tout cas permis à *M. schumanni* d'établir sa colonie dans les jardins du diable et d'y régner en maître depuis environ 800 ans ! ♦



> Le comportement social et reproductif des mammifères est, on le sait, modulé par les signaux chimiques que sont les phéromones. Ceux-ci sont médiés par l'organe voméronasal qui est situé à la

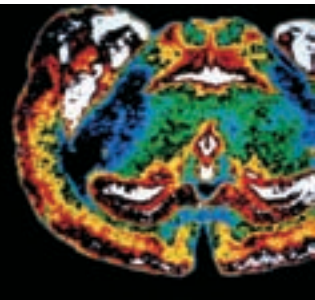
Pleure, si tu es un homme !

base du septum nasal. Classiquement, on distingue deux classes de récepteurs de ces phéromones, V1R et V2R, qui sont exprimés dans les neurones sensoriels de l'organe voméronasal. Jusqu'à présent, on considérait que les urines constituaient le principal véhicule des phéromones. Une première surprise cependant vint de l'ob-

servation qu'un contact physique avec la région faciale d'un animal modifiait la stimulation neuronale du système voméronasal du partenaire. Une équipe japonaise vient désormais de donner une explication moléculaire à ce comportement en mettant en évidence un petit peptide de 7 kDa sécrété exclusivement par les mâles dans... les glandes lacrymales [1].

1. Kimoto H, et al. *Nature* 2005 ; 437 : 898-901.

gènes regroupés à proximité de la région du complexe majeur d'histocompatibilité. Le contact direct entre les larmes du mâle et la femelle permet le transfert de ce petit peptide à l'organe voméronasal de la femelle où elle stimule le récepteur V2R des neurones sensoriels pour déclencher une réponse électrique. Certes, l'organe voméronasal des humains est réduit à peau de chagrin. On pourrait néanmoins se demander si le charme discret opéré par un homme sachant pleurer ne trouve pas un écho lointain dans cette voie de signalisation abandonnée. Nous pourrions également modifier quelque peu l'éducation des petits garçons puisqu'on pourra désormais leur dire, sur cette base scientifique : « pleure, si tu es un homme » ! ♦





► **La mesure de la concentration dans le plasma de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est la méthode la plus utilisée pour dépister le cancer de la prostate.** Cette méthode a une bonne spécificité, mais une mauvaise sensibilité avec près de 80 % de faux positifs, ce qui conduit à des biopsies prostatiques injustifiées. On

sait maintenant que les malades produisent des anticorps contre les antigènes tumoraux ; d'où l'idée exploitée par Wang *et al.* [1] de rechercher si la présence de tels anticorps dans le plasma des malades atteints de cancer de la prostate ne pourrait pas être un nouveau marqueur biologique de la maladie. La première étape a été d'isoler les ARNm de cancers de la prostate chez 6 malades dont la tumeur était toujours au stade local. Des fragments de l'ADNc obtenu ont été insérés dans le bactériophage T7. Ces constructions ont été transfectées dans des bactéries et les clones obtenus cultivés. Les peptides codés par l'ADNc tumoral ont été disposés à la surface du bactériophage par fusion avec une protéine de

1. Wang X, *et al.* *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1224-35.

la capside. Le complexe ainsi créé a servi d'appât pour capturer les anticorps circulants. Un premier échantillon de malades fut utilisé pour valider et perfectionner la méthode. Vingt-deux clones de bactériophages porteurs de peptides furent sélectionnés comme les meilleurs pour séparer sujets normaux et atteints de cancer de la prostate ; 119 malades et 138 témoins furent ensuite examinés. La méthode montra 88,2 % (0,78-0,95) de spécificité (% de sujets à réponse négative qui sont indemnes) et 81,2 % (0,70-0,90) de sensibilité (% de malades à réponse positive qui sont atteints). Afin de comparer les performances du dosage de PSA et de la détection d'anticorps, les aires sous la courbe du taux de vrais positifs contre celui de faux positifs à différents seuils de discrimination furent mesurées. Chez des malades ayant un PSA entre

Pour dépister le cancer de la prostate, mieux vaut rechercher les anticorps que les antigènes

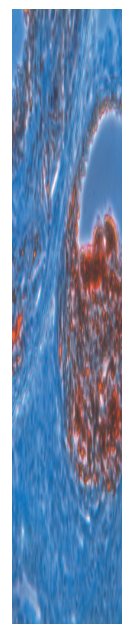
4 et 10 ng/ml (zone intermédiaire où il est difficile de trancher), les aires sous la courbe étaient de 0,93 pour la détection d'anticorps et 0,56 pour le dosage de PSA, montrant le meilleur pouvoir discriminant de la première technique. Cette supériorité de la détection des anticorps se maintient si on abaisse le seuil de positivité du PSA à 2,5 ng/ml (0,94 et 0,50 pour chacune des techniques, respectivement). Afin de savoir quels étaient les peptides reconnus par les anticorps, les 22 clones de bactériophage-peptide furent séquencés. Quatre d'entre eux correspondent à des peptides dérivés de protéines connues comme intervenant dans la transcription ou la traduction. Ces protéines réagissent plus facilement avec les sérums de malades atteints de cancer de la prostate qu'avec ceux de témoins. De plus, une méta-analyse des données de la littérature confirma que leur production était modifiée dans les cancers de la prostate. Ce travail suggère que la détection dans le sérum d'anticorps contre des peptides dérivés de protéines tumorales pourrait devenir un test de dépistage du cancer de la prostate. Mais il reste à le prouver dans des cohortes incluant un plus grand nombre de sujets. Il faudra aussi vérifier si la technique discrimine bien les cancers des autres affections de la prostate. ♦ : : : :

Il faut du nerf pour cicatriser un cœur !

► **À la suite d'un infarctus du myocarde, le tissu contractile est remplacé par de la fibrose et les cellules contractiles sont irrémédiablement perdues.** Jusqu'à tout récemment, on ne s'entendait guère sur l'origine des « néocardiomyocytes » réparateurs et contractiles qui pourraient être dérivés soit de cellules souches résidentes, soit de la circulation en provenance de la moelle osseuse (pour revue, voir [1]). La cicatrisation et la présence de la fibrose constituent cependant un processus nécessaire au maintien de la géométrie des cavités cardiaques et de leur résistance à la pression. La coordination des événements qui conduisent à une cicatrisation adéquate demeure nébuleuse. Deux études du groupe d'Angelino Calderone de l'Université de Montréal (Québec, Canada) apportent cependant de nouveaux éléments d'éclaircissement [2, 3]. La première étude démontre la présence de cellules souches neuronales et de fibres nerveuses dans la cicatrice après un infarctus du myocarde expérimental chez le rat. La seconde suggère que ces cellules souches neuronales sont d'origine cardiaque et ne proviennent pas de la circulation. La présence de cellules pluripotentes dans le myocarde avait été mise en évidence par le groupe d'Anversa en 2003 [4], mais on leur a surtout attribué un rôle régénérateur du myocarde contractile sans que ce processus ne soit pourtant étayé par des améliorations

fonctionnelles. La démonstration faite par le groupe de A. Calderone - démonstration selon laquelle des cellules souches se différencient en neurones dans la cicatrice - permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle ces neurones sont responsables de la structuration de la cicatrice. En effet, même si la cicatrice est considérée inerte aujourd'hui encore, compte tenu de l'importance vitale de son rôle, il semble peu vraisemblable que sa formation ne soit pas coordonnée. La constitution d'un réseau neuronal pourrait amorcer la structuration d'une cicatrisation homogène et résistante. Dans ce contexte, des études plus approfondies seront nécessaires pour comprendre le rôle précis de ces cellules neuronales. Un défaut d'expression de ces cellules est-il en cause dans la rupture précoce d'une cicatrice à la suite d'un infarctus du myocarde ? Intégrer les cellules souches neuronales résidentes dans le paradigme de la recherche sur les processus de remodelage du myocarde devient donc essentiel. ♦ : : : :

1. Peschle C, Condorelli G. *Ann NY Acad Sci* 2005 ; 1047 : 376-85.
2. Drapeau J, *et al.* *J Cell Physiol* 2005 ; 204 : 51-62.
3. El-Helou V, *et al.* *Hypertension* 2006 (sous presse).
4. Beltrami AP, *et al.* *Cell* 2003 ; 114 : 763-76.



Snail, un nouveau facteur prédictif de récurrence du cancer du sein

> **Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme.** Bien que l'incidence de ces cancers augmente dans les pays industrialisés, la mortalité a cependant baissé depuis plus de 10 ans grâce à des contrôles plus systématiques conduisant à une détection plus précoce, et à l'amélioration des traitements chirurgicaux et médicamenteux. Cependant, des récurrences locales, régionales ou distantes peuvent survenir après le traitement initial et sont la cause principale de la mortalité due au cancer du sein. Ces récurrences apparaissent 10 à 20 ans après la chirurgie, et indiquent la présence de cellules dormantes déjà disséminées au moment du traitement. Les mécanismes permettant à des cellules tumorales d'échapper au traitement, de survivre, et de se réactiver au bout d'un délai plus ou moins long, sont mal connus. Les facteurs pronostiques actuels de récurrence sont la taille de la tumeur et l'envahissement des ganglions lymphatiques. Par ailleurs, des marqueurs moléculaires tels que l'expression de HER2/neu, l'amplification de *c-myc*, ou l'expression des récepteurs des œstrogènes sont des marqueurs prédictifs de la réponse aux traitements. Cependant, il n'a été montré de rôle causal dans la récurrence pour aucun de ces facteurs. Dans un article récent, Moody *et al.* suggèrent que le répresseur de transcription Snail pourrait jouer un tel rôle dans un modèle murin [1]. Cette démonstration rigoureuse est fondée sur l'utilisation de souris transgéniques chez lesquelles l'expression de HER2/neu est conditionnelle et induit des tumeurs mammaires. Quand l'inducteur (doxycycline) est supprimé,

la grande majorité des tumeurs régressent, mais après une période de latence plus ou moins longue (moyenne : 117 jours), des récurrences apparaissent sans nouvelle induction. Les auteurs ont montré successivement qu'il s'agissait réellement de récurrences et non de tumeurs *de novo*, que ces récurrences étaient indépendantes de l'expression de HER2/neu, qu'il existait une transition morphologique épithélium/mésenchyme, et que le facteur de transcription Snail, déjà connu par ailleurs pour son rôle dans la transition épithélium/mésenchyme, était surexprimé. L'ajout d'un vecteur rétroviral exprimant Snail dans des fragments de tumeurs primaires inductibles HER2/neu, et greffées sur des souris *nude*, accélère la transition épithélium/mésenchyme et l'apparition de récurrences après retrait de l'inducteur et régression des tumeurs. Les auteurs ont ensuite examiné l'expression de Snail dans 4 études (publiées par d'autres groupes) sur le transcriptome, sur des séries de cancers du sein. Ils ont observé que la surexpression de Snail prédisait une diminution de la survie sans récurrence, cette prédiction étant indépendante des autres facteurs pronostiques connus jusqu'à présent, et non spécifique d'un sous-type particulier de cancer du sein. Toutes ces observations restent à confirmer sur des séries plus importantes examinées dans ce but. Si cela est le cas, on pourrait envisager Snail comme une nouvelle cible de thérapie anticancéreuse. ♦

1. Moody SE, *et al. Cancer Cell* 2005 ; 8 : 197-209.

> **Les maladies à prion sont** des maladies infectieuses non conventionnelles dont l'agent causal est le repliement défectueux d'une protéine, PrP^{Sc}, version modifiée de la protéine normale PrP^C, entraînant la résistance à la digestion par les protéases. Bien que rares chez l'homme, elles font peur. Des encéphalites bovines spongiformes ont contaminé des troupeaux entiers et conduit à l'abattage de milliers d'animaux. Des contaminations humaines ont été à l'origine de formes atypiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob d'évolution toujours fatale. La protéine PrP^{Sc} est le seul marqueur, son identification n'était possible que dans le cerveau et certains tissus lymphoïdes, après décès. Sa présence dans le sang est probable, on a décrit des cas de transmission possible par transfusion sanguine [1, 2]. Un diagnostic précoce, permettant peut-être un abord thérapeutique, était jusqu'à présent en échec en raison de la quantité infime de la protéine délétère. Une équipe de l'université du Texas (Galveston, TX, USA), vient de mettre en évidence PrP^{Sc} chez un hamster par un test sensible et spécifique [3]. Le principe de la technique employée avait été décrit par les mêmes auteurs [4]. Le concept théorique est comparable à celui de la PCR, il s'agit de l'amplification de la protéine résistante aux protéases (PMCA, *protein misfolding cyclic amplification*). Les auteurs avaient démontré qu'une quantité non détectable de PrP^{Sc} pouvait induire la conversion de PrP^C en excès. La soni-

Des prions dans le sang d'un hamster

cation de la protéine anormale ainsi formée permet de prévoir des cycles successifs, et donc une réaction continue dont l'amplification est exponentielle. La vérification du concept a été

faite sur un hamster infecté en pratiquant des dilutions successives. Les auteurs ont montré que 140 cycles de PMCA se traduisent par une sensibilité x 6 600. L'efficacité de la méthode semblant alors décroître, les auteurs ont procédé à une seconde tournée de cycles pouvant aboutir à une sensibilité x 10 millions. Cela permettrait de détecter ~ 0,02 % de la dose supposée létale, soit approximativement 8 000 équivalents moléculaires. Des examens répétés ont démontré une sensibilité de l'ordre de 89 %, aucun faux positif, donc une spécificité de 100 %. Cette « première », réalisée sur l'animal de laboratoire, devra être vérifiée dans la maladie humaine. Permettra-t-elle un diagnostic avant que n'apparaissent les signes neurologiques dégénératifs ? Une approche thérapeutique sera-t-elle envisageable ? ♦

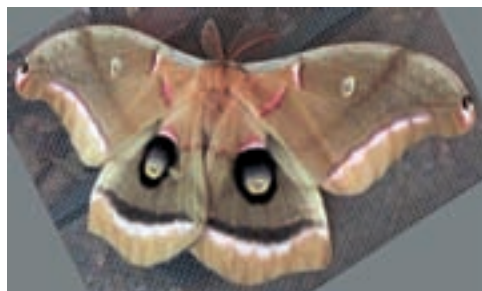
1. Llewelyn CA, *et al. Lancet* 2003 ; 363 : 417-21.
2. Peden AH, *et al. Lancet* 2004 ; 364 : 527-9.
3. Castilla J, *et al. Nat Med* 2005 ; 11 : 982-5.
4. Saborio GP, *et al. Nature* 2001 ; 411 : 810-3.



Vol de nuit

> **Les papillons de nuit**, bien plus nombreux que les papillons de jour, entreprennent de longs

voyages. Quand les femelles sont disposées à copuler, elles produisent et libèrent par bouffées d'infimes quantités de phéromones dans l'atmosphère. Les mâles les détectent de loin et réussissent à les rejoindre grâce à des organes sensoriels situés dans leurs antennes, les sensilles. Mais depuis des décennies, les chercheurs se sont demandés comment s'effectuait la dégradation des phéromones afin de rendre les récepteurs olfactifs à nouveau aptes à percevoir l'effluve suivante, et suivre ainsi les femelles à la trace. Parmi les variétés de papillons de nuit, l'un d'eux *Antheraea polyphemus* (sans doute appelé ainsi en raison d'un ocelle ressemblant à un gros œil unique) est appelé aussi ver à soie sauvage (*wild silkmoth*) car il présente quelques points communs avec le Bombyx du mûrier (*Bombyx mori*), le ver à soie d'élevage. Les études sur les phéromones des insectes



in vivo et *in vitro* indiquent que des estérases, portées par les antennes des mâles, doivent être à l'origine de leur dégradation. Ces PDE (*pheromone degrading enzyme*) étaient jusqu'à présent peu connues. Après avoir extrait les protéines de 900 antennes de mâles *A. polyphemus* âgés de 2 jours, des chercheurs californiens viennent d'isoler l'enzyme spécifique de cette espèce qu'ils ont appelée ApoPDE (*polyphemus I pheromone degrading enzyme*). Ils ont réussi à identifier le gène, à le cloner, et ils ont pu mesurer la cinétique de dégradation des

phéromones [1]. ApoPDE (ou estérase des sensilles) n'est décelée que chez les mâles, à partir du 13^e jour

1. Ishida Y, Leal WS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14075-9.

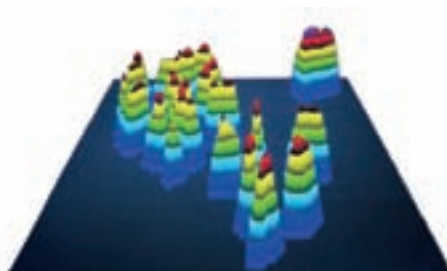
du stade pupal, qui coïncide avec le début de coloration des antennes. Les dosages montrent un pic au 2^e jour après l'éclosion des adultes. L'action de cette enzyme sur les phéromones

est extrêmement rapide. Elle assure donc la libération presque instantanée des récepteurs, permettant ainsi aux mâles de trouver leur chemin ponctué par les bouffées de phéromones émises par les femelles et de parvenir à bon port pour perpétuer l'espèce. ♦

> **De multiples tentatives** pour obtenir un modèle animal de la trisomie 21 ont été réalisées. Les gènes portés par le chromosome 21 humain étant dispersés chez la souris sur

Après les souris transgéniques, voici les souris transchromosomiques

trois chromosomes : 16, 10 et 17, seules des trisomies partielles ont été obtenues grâce à des chromosomes de levure contenant un segment de chromosome 16 murin (avec plus d'une centaine de gènes orthologues) [1], ou par obtention de trisomies 16 partielles [2]. Une équipe anglaise vient d'obtenir un nouveau modèle : une souris transchromosomique chez laquelle le chromosome 21 humain a été introduit et maintenu de façon stable au cours des divisions cellulaires. La méthode choisie a été le transfert, dans des cellules ES, de chromosome par *microcells* [3]. Après vérification de la présence du chromosome 21 humain, les cellules sont injectées dans des blastocystes pour obtenir des souris chimériques dans la descendance desquelles les chercheurs ont pu sélectionner une lignée transchromosomique. L'expression des gènes portés par ce chro-



mosomes 21 humain a été vérifiée avec 205 sondes correspondant à 131 gènes dont les positions vont du bras court à l'extrémité du bras long. Les souris ont ensuite été examinées pour évaluer leur phénotype. Les résultats aux tests d'apprentissage et de mémorisation sont abaissés par rapport aux souris témoins.

Le nombre des neurones cérébraux est diminué. Certains

1. Chrast R, et al. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1853-64.
2. Antonarakis SE, et al. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 : 725-38.
3. O'Doherty A, et al. *Science* 2005 ; 309 : 2033-7.

embryons présentent des anomalies du septum atrio-ventriculaire, type de cardiopathie observée aussi chez les enfants trisomiques 21. Cette lignée murine, appelée Tc1,

est une réussite car les autres souris transchromosomiques obtenues jusque-là n'avaient pu avoir de descendance. Certes, ce modèle murin n'offre pas la possibilité d'études exhaustives sur le retard mental, mais il permettra peut-être une analyse détaillée des troubles de développement de l'encéphale, en particulier de l'hippocampe. D'une façon plus générale, il montre que cette méthode peut servir à obtenir des souris transchromosomiques servant de modèles à certaines aneu- ploïdies humaines. ♦



> La drosophile est un

Méfiez-vous des drosophiles !

des modèles animaux qu'affectionnent les généticiens et pour cause : ce diptère a été à l'origine des premières découvertes sur le génome et il continue à être utilisé dans de nombreuses études. Mais on vient de s'apercevoir qu'au moins 1/3 des mouches du vinaigre utilisées en laboratoire était parasité par une bactérie [1]. Celle-ci, *Wolbachia*, est transmise par les œufs infectés et elle s'est munie de divers stratagèmes pour se perpétuer dans les lignées de drosophiles. Ainsi, alors que les femelles porteuses de la mutation *sex-lethal* sont stériles, les femelles mutées, mais en plus infectées par *Wolbachia*, continuent

à produire une quantité d'œufs normale. La bactérie infecte tous les tissus des larves, peut inverser le sexe des mâles, et agir sur la

longévité. Au *Bloomington Stock Center*, qui abrite de nombreuses lignées de drosophiles, sur 609 lignées porteuses de mutation, plus de 200 d'entre elles sont infectées. On ignore si cette bactérie est capable de fausser les résultats de certaines études, mais, désormais, les chercheurs devront en tenir compte dans leurs analyses. Cette fâcheuse nouvelle comporte cependant un côté positif : les chercheurs vont travailler sur les souches infectées pour comprendre comment la bactérie est devenue symbionte et comparer les lignées infectées non traitées avec les lignées traitées pour définir le rôle du parasite. ♦

1. Clark ME, et al. *Genetics* 2005 ; 170 : 1667-75.

La revanche de la drosophile mâle

> Les femelles de nombreuses espèces sexuées sont pourvues de deux chromosomes X, alors que le mâle n'en possède qu'un. Pour obtenir l'égalisation de l'expression des gènes portés par l'X dans les deux sexes, des mécanismes compensateurs ont été mis en œuvre. Chez les femelles de mammifères, il consiste en une inactivation au hasard dans les cellules d'un des deux X : un nivellement par le bas, en quelque sorte. Chez les drosophiles, au contraire, le mâle se surpasse puisqu'il surexprime la transcription des gènes portés par son X unique. Ce mécanisme compensateur des diptères, diamétralement opposé à celui des mammifères, restait jusqu'à présent mal connu. Mais une équipe d'Heidelberg vient de l'expliquer et d'identifier les agents moléculaires contribuant à son accomplissement [1]. Le complexe compensatoire ou DCC qui comporte cinq protéines (*male specific lethal* ou *msl* 1, 2 et 3, *maleness* ou *mle*, et *male absent on the first* ou *mof*) se lie à plusieurs sites, puis s'étend le long de l'X pour le recouvrir entièrement. L'acétylation de l'histone H4 de la lysine 16 modifie la structure de la chromatine et per-

met l'accès aux promoteurs des gènes. Elle induit une hypertranscription de ceux-ci. Chez les femelles, une protéine de contrôle, SXL (*sex lethal*) régule en amont l'expression du gène *msl-2* et empêche

la formation de DCC. SXL est une protéine se liant à l'ARN qui intervient de manière très originale dans le mécanisme compensateur : son expression est dirigée par un promoteur précoce formant une boucle dans laquelle SXL opère l'épissage de son propre ARN pour produire une protéine fonctionnelle. Celle-ci se fixe sur l'ARN de *msl-2* des deux côtés, c'est-à-dire sur un intron de la région 5' non traduite (UTR) et ensuite sur la région 3'. Les chercheurs ont utilisé un système de traduction de l'ARNm hors cellule dérivé des embryons de drosophile qui récapitule les éléments essentiels de la traduction de l'ARNm des eucaryotes. Ils constatent que le complexe formé sur la région 3' non traduite empêche le recrutement du complexe de préinitiation. Par ailleurs, les complexes 43S ayant échappé à ce blocage sont gênés dans leur lecture de l'ARN par la présence de SXL sur la région 5' non traduite. Il s'agit donc d'un système de blocage unique, doublement sécurisé. Il subsiste encore quelques interrogations : comment SXL liée à UTR3' bloque-t-elle le complexe à distance en 5' ? Existe-t-il un co-répresseur bivalent qui agirait avec SXL sur les extrémités UTR ? La recherche de mécanismes de traduction analogues dans d'autres organismes pourra sans doute fournir des réponses. ♦

1. Beckmann K, et al. *Cell* 2005 ; 122 : 529-40.

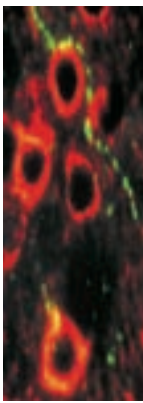
Traduction locale de RhoA dans le cône de croissance neuronal

> Les cônes de croissance neuronaux avancent à des distances considérables des corps cellulaires, guidés par des facteurs de guidage attractifs ou répulsifs. Ce processus permet l'établissement des connexions dans le système nerveux. La sémaphorine 3A est un facteur de guidage sécrété qui repousse les axones, les empêchant de se diriger vers des cibles inappropriées. La sémaphorine 3A entraîne des réarrangements du cytosquelette qui induisent le collapsus du cône de croissance via une voie de signalisation impliquant les GTPases Rho et Rac, la kinase LIM, la cofiline et l'actine. On sait que certains ARNm ont une localisation polarisée, notamment dans le neurone, et que cela permet

une synthèse locale de protéines [1]. L'équipe de Samie Jaffrey (Université Cornell, New York, États-Unis) observe la présence d'ARNm codant pour la GTPase RhoA dans les cônes de croissance et les axones en cours de développe-

ment. La sémaphorine 3A active la synthèse locale de RhoA dans le cône de croissance. La région 3' non traduite est impliquée dans cette localisation. Les auteurs éliminent RhoA par extinction de l'expression de l'ARN, mais restaurent l'expression de RhoA dans le corps cellulaire ou dans l'axone en exprimant respectivement un ARNm sans (ou avec) la région 3' non traduite impliquée dans le ciblage. Le collapsus du cône de croissance induit par la sémaphorine n'est observé que dans les cônes de croissance exprimant l'ARNm de RhoA. Cet effet dépend de la synthèse protéique [2]. En conclusion, la localisation subcellulaire des ARNm montre, par cette approche très originale, une fonction de régulation importante de la signalisation neuronale. ♦

1. Lavoie B, et al. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 539-43.
2. Wu KY, et al. *Nature* 2005 ; 436 : 1020-4.





Le stress du réticulum endoplasmique, nouvel acteur dans le diabète de type 2 ?

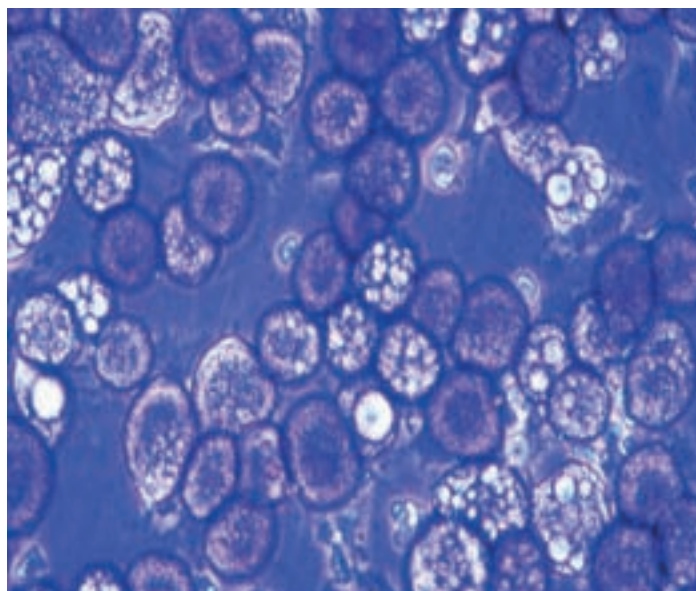
> **Le réticulum endoplasmique (RE)** joue un rôle majeur dans la maturation et l'adressage des protéines [1]. Toutes les protéines

sécrétées et les protéines membranaires transitent par le RE où elles sont correctement repliées, modifiées (glycosylation), assemblées avant d'être transportées vers l'appareil de Golgi et de rejoindre leur localisation définitive. Lorsque la capacité du RE à traiter les protéines est dépassée, par exemple en cas d'augmentation importante de la synthèse protéique ou d'un déficit énergétique, le RE met en place un processus physiologique appelé stress du RE ou UPR (*unfolded protein response*). La réponse UPR a pour but d'arrêter la synthèse protéique globale pour éviter l'arrivée d'autres protéines dans la lumière du RE, de synthétiser des protéines chaperons spécialisées dans l'aide au repliement, d'entraîner vers la dégradation les protéines mal repliées, enfin de déclencher l'apoptose de la cellule quand les processus précédents ont échoué.

Wang *et al.* [2] montrent que lorsqu'une cellule β -pancréatique est stimulée par des concentrations élevées de glucose pendant quelques jours, la réponse UPR est activée, sans doute pour répondre à la demande accrue de biosynthèse d'insuline. Cette réponse UPR s'accompagne d'une

augmentation de la forme nucléaire de SREBP-1c, un facteur de transcription impliqué dans la synthèse des acides gras [3]. Cela pourrait correspondre à la nécessité d'augmenter la surface du RE, formé comme toutes les membranes de lipides. Cependant, l'activation de SREBP-1c entraîne une accumulation généralisée de lipides dans la cellule β -pancréatique et ses conséquences délétères bien connues sur la sécrétion d'insuline (lipotoxicité). On pourrait alors imaginer l'évolution

1. Kaufman RJ. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1389-98.
2. Wang H, *et al.* *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 3905-15.
3. Eberlé D, *et al.* *Biochimie* 2004 ; 86 : 839-48.



suivante chez des individus insulino-résistants mais non encore diabétiques : la cellule β -pancréatique augmenterait sa sécrétion d'insuline pour compenser l'insulino-résistance périphérique. Cette synthèse accrue et prolongée déclencherait une réponse de type UPR. Celle-ci pourrait, en activant le facteur de transcription SREBP-1c, induire non seulement une lipotoxicité, compromettant alors la sécrétion d'insuline, mais également une apoptose des cellules β conduisant à une réduction

de leur nombre (phénomène observé chez les diabétiques de type 2) et au déclenchement d'un véritable diabète. Le diabète viendrait ainsi s'ajouter à la liste croissante de maladies impliquant le stress du RE [1]. ♦

Quand la science rejoint l'art
Collection photographique de l'Inserm
(©Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 1038 : Coupe frontale d'un cerveau de rat (photo Jacques Glowinski)

Page 1039 : Lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte (photo Giuseppina Caligiuri)

Page 1040 : Structure tridimensionnelle de la protéine prion normale recombinante de hamster (photo Jean-Pierre Liautard)

Page 1041 : Monocyte (photo Dimitri Dantchev)

Page 1042 : Chromosomes marqués par un colorant fluorescent (photo Philippe Metezeau)

Page 1043 : Cellules nerveuses (photo Pascal Dournaud)

Page 1044 : Adipocytes (photo Philippe Valet)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

Jean-Claude Ameisen EMI-U.9922, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Armand Bensussan**, **Christian Schmitt** Inserm U.448, Faculté de Médecine, 8, rue du Général Sarraill, 94010 Créteil, France. **Pascale Borensztein** GIS-Institut des Maladies rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014 Paris, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte-Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U.0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Pascal Ferré** Inserm U.465, Institut Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France. **François Flori** médecine/sciences, Éditions EDK, 10, villa d'Orléans, 75014 Paris, France. **Gérard Friedlander** Faculté de médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg -Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Richard Hamelin** CEPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France. **Stéphane Hatem** Inserm U.621, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Fanny Lanterrier**, **Olivier Lortholary** Service des maladies infectieuses, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Éric Thorin** Département de Chirurgie, Université de Montréal, Institut de cardiologie de Montréal, Centre de Recherche, 5000, rue Bélanger, Montréal (Québec), H1T 1C8 Canada.