

M/S : médecine sciences



Brèves

Jean-Claude Ameisen, Raymond Ardaillou, Jean Bastin, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Laure Coulombel, Cécile Denis, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, Évelyne Ferrary, Antoine Flahault, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Richard Hamelin, Dominique Labie, Étienne Larger, Jean-Jacques Mercadier and Anne-Marie Moulin

Volume 19, Number 3, mars 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006465ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

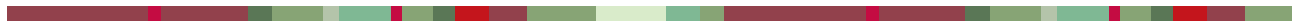
Cite this article

Ameisen, J.-C., Ardaillou, R., Bastin, J., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Coulombel, L., Denis, C., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferrary, É., Flahault, A., Friedlander, G., Galli, T., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Hamelin, R., Labie, D., Larger, É., Mercadier, J.-J. & Moulin, A.-M. (2003). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 19(3), 289–298.



SOMMAIRE DES BRÈVES

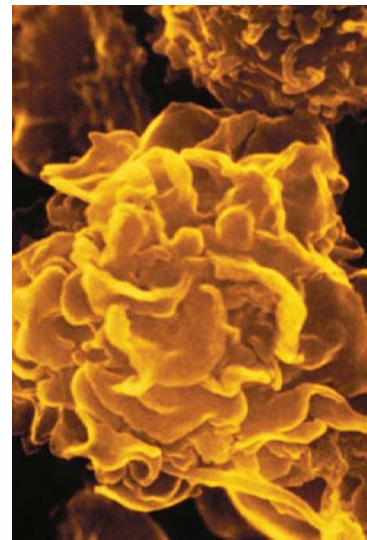
- 289 • Matrylysine et syndécan : le coupé-collé de l'inflammation
- 290 • La queue coupée de l'axolotl
- 290 • La tomographie cryo-électronique : une nouvelle technique pour voir la cellule en 3D
- 291 • La moelle va droit au cœur
- 291 • Une inconnue polyvalente
- 292 • Les pièges à cytokines, un nouvel outil thérapeutique
- 292 • Le tartare du diabétique
- 293 • Comment inhiber le canal chlore efficacement
- 293 • L'hyperosmolarité contrôle la localisation de l'aquaporine 2
- 294 • Sgk1, une histoire salée
- 294 • Les femmes pakistanaises ont le risque de cancer du sein le plus élevé d'Asie
- 295 • Un empoisonnement massif par l'arsenic dans les pays du delta du Gange, Bangladesh et Bengale
- 295 • Un demi-récepteur de l'IGF-1 = un tiers de vie en plus, chez la souris... femelle
- 296 • Un traitement prometteur pour la DMLA
- 296 • Plaquettes sanguines : attention au coup de froid !
- 297 • Les caspases font aussi... les ROS !
- 297 • Deux gènes adjacents pour l'épidermodysplasie verruciforme
- 298 • La *nucleostemin*, le nucléole et les cellules souches ?



Matrylysine et syndécan : le coupé-collé de l'inflammation

> **Aussi diversifiés soient-ils, nos épithéliums ont en commun de protéger contre l'envahisseur microbien (poumon et intestin), de restaurer l'intégrité tissulaire en cas de lésion mécanique ou chimique, et de circonscrire la réponse inflammatoire au site de la lésion.** Toutes ces réponses font intervenir des migrations cellulaires, et donc la production des molécules qui les contrôlent, dont les chimiokines et les métalloprotéases. La MMP-7, ou matrylysine, est connue pour son clivage des α -défensines de l'intestin, ou du ligand de Fas, libérant ces molécules bénéfiques dans le milieu environnant. Ce que démontre un superbe papier de *Cell* [1], c'est que cette matrylysine est un partenaire essentiel d'un trio moléculaire orchestrant le passage trans-épithélial de leucocytes lors de la réaction inflammatoire de l'épithélium bronchique en réponse à une agression (ici une instillation de bléomycine). L'absence de matrylysine (souris *knock-out*) bloque le passage trans-épithélial des leucocytes de l'espace interstitiel périvasculaire vers la lumière alvéolaire. Or, paresseux, les leucocytes ne migrent que s'ils sont attirés par des sirènes de type chimiokines, dont KC (un équivalent murin de l'interleukine-8 humaine). Celle-ci est induite

en réponse à un stimulus inflammatoire épithélial, endothélial ou interstitiel. Mais, KC a besoin d'une protéine porteuse pour traverser l'épithélium, et ce guide est un héparane sulfate, glycosaminoglycane spécialisé dans le transport de cytokines (dont le FGF par exemple, ou l'IL-8) et dans la formation de récepteurs de haute affinité pour ces cytokines. Il s'agit ici du syndécan, protéoglycane abondant à la partie basale des épithéliums. Le puzzle est donc en place : la matrylysine, dont la synthèse augmente en réponse à une lésion, clive le syndécan 1, probablement déjà chargé de la chimiokine KC, et le complexe, une fois libéré à la partie basale de l'épithélium, établit un gradient trans-épithélial qui va guider le passage des leucocytes de l'espace interstitiel vers la lumière alvéolaire et les amener sur le lieu de l'inflammation. Il y a des précédents : MMP-2 fait de même avec l'interleukine 13 (très impliquée dans l'asthme), mais le substrat de MMP-2 est encore inconnu. Pour parfaire cet engrenage très sophistiqué, il semble bien que l'activation des polynucléaires neutrophiles ne soit vraiment efficace que vers la fin de la traversée trans-épithéliale, afin de ne pas gâcher trop à l'avance toutes leurs cartouches anti-bactériennes. Tout cela est trop beau pour être le fruit du hasard... ♦



1. Li Q, et al. *Cell* 2002; 111: 635-46.

> **Qui eut cru que la médecine régénérative humaine s'inspirerait d'un être primitif hantant les égouts de Mexico!** C'est que si l'on coupe la queue de l'axolotl, toutes les structures qui la composent, muscle, cartilage, moelle épinière, derme et épiderme régénèrent en quelques semaines. Il se forme autour de la cicatrice une zone proliférative appelée « blastème » d'où émergent les nouvelles structures tissulaires. Or, le débat est récurrent quelle que soit l'espèce: ces structures diverses se reforment-elles à partir de progéniteurs multiples du blastème déjà « spécialisés », à partir d'une rare cellule souche multipotente présente localement, ou à partir de cellules différenciées, qui se dé-différencient et adoptent une destinée différente de celle qui était la leur, justifiant, mais dans ce cas seulement, le terme de transdifférenciation. Seule une analyse clonale peut trancher, mais elle est souvent de réalisation difficile. La question posée par une équipe du Max Planck Institute de Dresde [1] était celle de la « plasticité » des cellules progénitrices de la moelle épinière de l'Axolotl après section de la queue. L'intérêt de cet amphibien long de 2 cm est que chacune de ses cellules est individualisable par l'observation microscopique. Les chercheurs ont injecté par électroporation (→) directement *in vivo* dans une (ou quelques, le ciblage d'une seule cellule étant difficile à affirmer) cellule neuroépithéliale participant à la formation de la moelle épinière, l'ADNc codant pour la GFP (*green fluorescent protein*), sous le contrôle du promoteur de la GFAP (*glial acidic fibrillar protein*) qui s'exprime dans les cellules épendymaires de la moelle épinière en cours de formation. Puis ils ont suivi la progression de ces cellules et leur spécialisation pendant la régénération de la queue de l'animal. Les cellules GFAP⁺GFP⁺ se sont différenciées en neurones, cellules gliales, et mélanocytes, toutes cellules originaires de la

(→) m/s
2001, n° 3,
p. 359

(→) m/s
2003, n° 2,
p. 156

crête neurale. Mais ces cellules ont également adopté un destin musculaire et car-

tilagineux et migré dans les territoires correspondants. Une cellule d'origine ectodermique s'est donc convertie en dérivés mésodermiques. Ce que l'histoire ne dit pas encore, c'est si les progéniteurs musculaires ou dermiques sont à leur tour capables d'engendrer des cellules de type « ectodermiques », c'est-à-dire des neurones. Peut-on faire un parallèle avec les mammifères? Rien ne prouve à l'heure actuelle que les cellules souches neurales de mammifères aient un tel potentiel; mais peut-être est-ce l'environnement (plus favorable chez l'axolotl), et non pas les cellules souches, qui serait en cause dans cette différence. On touche là probablement un point essentiel de l'histoire récente des cellules souches qui est l'importance de l'induction d'une lésion pour la réactivation de potentiels multiples dans une cellule progénitrice, différenciée ou non, et l'intervention probable de signaux externes, en réponse à cette lésion, qui guident et contraignent les progéniteurs chargés de la régénération tissulaire. Chez la souris, la différenciation des cellules médullaires en cellules satellites musculaires ou en hépatocytes ne devient active que s'il existe une lésion tissulaire (→), et il y a fort à parier qu'il en est de même chez l'homme; il est donc essentiel d'identifier ces signaux, probablement sécrétés, dont le bénéfice thérapeutique peut s'avérer incomparable. L'Axolotl peut nous y aider... On a toujours besoin d'un plus petit que soi. ♦

La queue coupée de l'axolotl

1. Echeverri K, Tanaka EM. *Science* 2002; 298: 1993-6.

> **On attend de chaque nouvelle** technique de microscopie qu'elle nous fasse découvrir ce qu'on ne pouvait jusqu'alors que soupçonner et qu'elle nous ouvre de nouvelles perspectives d'investigation. Il en est ainsi de la tomographie cryo-

La tomographie cryo-électronique: une nouvelle technique pour voir la cellule en 3D

électronique qui permet l'observation dans des cellules vitrifiées par congélation rapide (en l'absence de fixateur), des structures supramoléculaires ainsi préservées. Les échantillons de moins de 1 µm sont bombardés par des électrons à haut voltage (300 à 400 keV) et sont déplacés autour d'un axe perpendiculaire au faisceau. On obtient ainsi une pile d'images correspondant chacune à une projection selon un angle variable. Le tomographe est la reconstitution tridimensionnelle de l'objet étudié. La tomographie cryo-électronique reprend ainsi des procédés déjà utilisés en tomographie médicale pour

l'observation du corps humain. L'équipe de W. Baumeister (*Max Planck Institute, Martinsried, Allemagne*) utilise cette technique pour comprendre l'ultrastructure des cellules et publie les premières images de *Dictyostelium discoideum* déposées sur une grille de cuivre et vitrifiées par congélation [1]. Les auteurs identifient le réticulum endoplasmique, le protéasome et visualisent le cytosquelette d'actine. L'injection d'anticorps couplés à des particules d'or devrait permettre la localisation de protéines spécifiques. La tomographie cryo-électronique ouvre de nouveaux horizons pour dévoiler et comprendre l'architecture de la cellule. ♦

1. Medalia O, et al. *Science* 2002; 298: 1209-13.

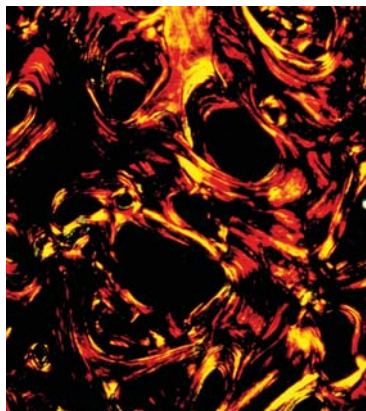


> **Une des populations cellulaires les plus intéressantes** du point de vue thérapeutique dans la moelle osseuse n'a aucun attribut de cellules souches; ce sont les progéniteurs endothéliaux, tout à fait bien identifiés, et peut-être les progéniteurs musculaires. Plusieurs études animales avaient montré le bénéfice d'une transplantation *in situ* ou à distance de cellules médullaires dans l'infarctus du myocarde expérimental [1]. Chez l'homme, des essais ont été publiés dans des pathologies ischémiques périphériques. Deux études du *Lancet* confirment aujourd'hui l'intérêt potentiel de ces cellules dans l'infarctus du myocarde chez l'homme. En effet, la zone ischémique reste nécrotique, définitivement akinétique et fragilisée, et la restauration d'une vascularisation et d'une contractilité serait d'un bénéfice certain. P. Menasché l'avait suggéré dans un travail pionnier où il injectait dans le myocarde ischémié des cellules musculaires squelettiques autologues [2], et ce sont des cellules autologues de moelle osseuse qu'utilisent les équipes de Stamm [3] et Tse [4]. Stamm *et al.* traitent [3] six patients ayant un infarctus datant de plus de 10 jours et moins de 3 mois: profitant de l'arrêt du cœur nécessaire à la réalisation du pontage qui était systématiquement associé, ils injectent

La moelle va droit au cœur

1. Orlic D, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10344-9.
2. Hagege AA, *et al.* *Lancet* 2003; 361: 491-2.
3. Stamm C, *et al.* *Lancet* 2003; 361: 45-6.
4. Tse HF, *et al.* *Lancet* 2003; 361: 47-9.

10⁶ cellules CD133⁺ en bordure de la zone akinétique du myocarde, fractionnées en 10 injections de 200 µl. Si l'effet sur la contractilité du myocarde était minime, une très nette amélioration de la perfusion myocardique était notée, suggérant l'implantation et la survie préférentielles des progéniteurs endothéliaux. L'étude de Tse *et al.* [4] est prospective, puisque ce sont 8 patients atteints d'angor grave et réfractaire aux thérapies médicales qui ont été traités. Les cellules mononucléées de moelle osseuse, non purifiées, ont été injectées (11 sites d'injection) dans le muscle cardiaque par l'intermédiaire d'un cathéter guidé. Même si une baisse significative de la fréquence des épisodes angineux et de la consommation de nitroglycérine a été constatée, les effets ne peuvent pas être distingués d'un effet placebo. Compte tenu de l'absence de complications graves (en dehors d'épisodes de troubles du rythme ventriculaire), les essais vont certainement se poursuivre à grande échelle dans l'infarctus du myocarde, et probablement dans d'autres pathologies ischémiques, et il est vrai que cette application de thérapie cellulaire utilisant des précurseurs endothéliaux autologues médullaires est l'une des plus logiques et en tout cas bien plus réaliste à court terme que ne l'est celle de cellules souches encore hypothétiques. ♦



Une inconnue polyvalente

> **Le syndrome de Shwachman-Diamond** (SDS), décrit auparavant par Nézelof et Watchi sous le nom d'hypoplasie congénitale du pancréas exocrine, se caractérise par une insuffisance pancréatique (sans atteinte des îlots de Langerhans), associée à des anomalies hématologiques et à des anomalies squelettiques. Leucopénie, thrombopénie et anémie sont les troubles hématologiques les plus fréquemment observés. Ils peuvent ultérieurement se compliquer de myélodysplasie et de leucémie myéloïde aiguë. Quant aux problèmes squelettiques, il s'agit surtout de dysostose métaphysaire avec retard de développement staturopondéral souvent observé à la naissance. Mais ces signes ont généralement tendance à s'atténuer avec l'âge, comme l'atteste l'histoire de Scott Hamilton, atteint de cette maladie récessive dans l'enfance, et qui fut médaillé olympique de patin à glace plus tard, en 1984. Le SDS, décrit dès 1961 - donc connu depuis longtemps - n'est pas une maladie exceptionnelle, et pourtant le locus n'a été trouvé qu'en 2001 [1]. En 2002, la région d'intérêt s'étendait sur 2 Mb. Elle a été soigneusement explorée et, cette

année, le gène responsable vient enfin d'être identifié parmi 18 candidats potentiels [2]. Baptisé *SBDS* (le nom de Bodian ayant été ajouté aux autres éponymes), il code pour une protéine prédite de 250 acides aminés qui appartient à une famille très conservée au cours de l'évolution, des bactéries aux plantes jusqu'aux vertébrés. Pour l'instant,

on ignore complètement la fonction de ces protéines, mais la place de certains orthologues de *SBDS* (chez les bactéries et les levures) fait supposer qu'elle pourrait intervenir dans le métabolisme de l'ARN. Les mutations sont très nombreuses et dérivent souvent d'une recombinaison entre *SBDS* et un pseudogène voisin, *SBDSP*, qui est certainement un fragment génomique dupliqué, avec 97 % d'identité de séquence. Comme la perte de *SBDS* retentit à la fois sur les acinus pancréatiques, l'hématopoïèse et la chondrogenèse, il sera intéressant de connaître la fonction commune à ces populations cellulaires, et par quel mécanisme elle est perturbée. ♦

1. Goobie S, *et al.* *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1048-54.
2. Boocock GRB, *et al.* *Nat Genet* 2003; 33: 97-101.

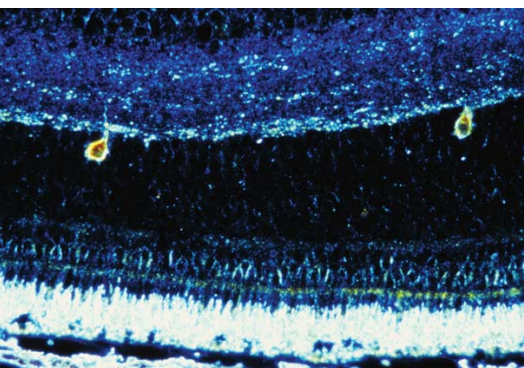
> **Bloquer l'activité de cytokines médiatrices** de l'inflammation peut être bénéfique, c'est le cas par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la rectocolite hémorragique. Ceci a été réalisée

grâce à une molécule chimère associant le domaine extracellulaire du récepteur du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) à la région constante (Fc) de l'IgG1 humaine. Ce composé se dimérise par des ponts disulfures entre les régions Fc ce qui aboutit à prolonger sa durée de vie et à augmenter son affinité pour le TNF- α . La généralisation de cette approche à d'autres cytokines comme les interleukines-1, -4 et -6 (IL-1, IL-4, IL-6) se heurte au fait que ces molécules utilisent des récepteurs à chaînes multiples: typiquement, la chaîne α lie la cytokine, liaison de basse affinité, puis recrute une seconde chaîne de structure différente, qui souvent transduit le signal, le complexe ainsi formé liant la cytokine avec une affinité beaucoup plus élevée. Il fallait donc concevoir des molécules associant la région Fc aux domaines extracellulaires de deux récepteurs différents. C'est ce qu'ont essayé de faire Economides *et al.* [1]. Une première approche consistant à fabriquer séparément des constructions codant pour le domaine extracellulaire d'un seul des deux récepteurs fusionné à la région Fc, par exemple la chaîne α et la gp130 dans le cas de l'IL-6, s'est avérée assez peu efficace. En effet, l'hétérodimère efficace, ILR α -Fc+gp130-Fc, ne représente qu'une fraction des assemblages au hasard des deux protéines secrétées. D'où l'idée de réaliser des fusions en chaîne des deux récepteurs et de la région Fc. Les

Les pièges à cytokines, un nouvel outil thérapeutique

1. Economides AN, *et al. Nat Med* 2003; 9: 47-52.

constructions codant pour de tels assemblages furent transfectées dans des cellules CHO (*chinese hamster ovary*) et le dimère formé dans le milieu, purifié. Ces dimères qualifiés de « pièges à cytokine » ont été obtenus pour les IL-1, -4 et -6. Ils méritent largement leur dénomination. En effet, leur affinité pour leur ligand et leur efficacité relative (IC_{50} ou dose inhibant 50 % de l'effet biologique maximum) sont de quelques pM (meilleure que celle observée avec les anticorps monoclonaux); ils ont, du fait de la présence de la région Fc, une longue durée de vie *in vivo*; ils peuvent lier toutes les cytokines utilisant les mêmes récepteurs (par exemple IL1- α et IL1- β pour le « piège à IL-1 »); ils sont aussi actifs *in vivo* qu'*in vitro*. Ainsi, le « piège à IL1 » injecté à des souris atteintes de polyarthrite auto-immune inhibe la réaction inflammatoire et l'érosion osseuse. Cette nouvelle technologie de combinaison de domaines protéiques de fonctionnalité différente pourrait être utile pour bloquer toutes les cytokines dont les récepteurs ont des composants multiples. ♦



Le tartare du diabétique

1. Vlassara H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596-601.

complications vasculaires chez le diabétique. Une étude récente a analysé l'influence de la teneur du régime en AGE sur la synthèse de facteurs pro-inflammatoires, première étape du développement des complications vasculaires. Elle est indiscutable: dans les deux protocoles, l'un

> **Les prescriptions diététiques usuelles chez le diabétique** portent sur la restriction calorique ou glucidique. Un risque encore mal apprécié est celui des métabolites avancés de glycosylation ou AGE (*advanced glycation end products*) produits au cours de la cuisson des aliments par l'interaction des glucides avec les protéines et les lipides. Lors de la cuisson, ces AGE alimentaires se forment plus rapidement et en concentrations beaucoup plus élevées que les AGE « endogènes ». Les composés les plus actifs intervenant comme précurseurs sont le méthylglyoxal (MG) et la N-carboxyméthyl-lysine (CML) qui s'associent aux protéines et lipides du sérum pour former les AGE. Ceux-ci joueraient un rôle majeur dans la progression des

alternant régime riche et pauvre en AGE chez un même patient, l'autre comparant des patients ingérant l'un ou l'autre régime, la concentration des AGE est corrélée positivement à l'expression des transcrits et de la protéine TNF- α dans les monocytes, ou à celle de VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) et de la CRP (*C reactive protein*) dans le sérum. Aucune différence de poids, pression artérielle, glycémie et lipidogramme ne fut notée au cours des deux protocoles en fonction du régime. Le fait qu'une cuisson normale des aliments en intensité et durée influence rapidement, chez le diabétique, la concentration sérique des AGE et les concentrations de divers agents pro-inflammatoires en dehors de toute variation de la glycémie, démontre le rôle de l'alimentation dans le maintien d'un état d'inflammation permanente des tissus, qui prédispose aux complications vasculaires. Avant de conseiller aux diabétiques de manger cru, il est certain que d'autres études sur des populations plus nombreuses et des durées plus longues doivent être effectuées. ♦



> **La protéine CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), un canal chlorure activé par l'AMPc, est exprimée dans les cellules épithéliales des voies aériennes, de l'intestin, du pancréas et des testicules, et ses mutations sont responsables du tableau de la mucoviscidose. Le développement d'inhibiteurs spécifiques et sensibles du canal permettrait non seulement de créer des modèles expérimentaux de déficit en CFTR chez les gros animaux, mais aussi de traiter les diarrhées sécrétoires et les kystes rénaux. C'est dans ce but que Ma *et al.* [1] ont criblé 50 000 molécules appartenant à différentes familles: des cellules épithéliales de thyroïde de rat co-exprimant la protéine CFTR humaine et un indicateur fluorescent ont été exposées aux molécules à tester en présence de forskoline, un activateur de l'adénylate cyclase, et d'IBMX, un inhibiteur des phosphodiesterases, pour augmenter la concentration d'AMPc ainsi que d'iodure pour évaluer la vitesse du transport. Les molécules de la famille des thiazolidones furent les plus actives, et parmi celles-ci un composé, codé CFTR_{inh}-172. Ce composé appliqué à la face apicale inhibe en moins de deux minutes et de façon réversible le courant de court circuit dans les cellules de thyroïde transduites avec le gène *CFTR* et dans les cellules épithéliales bronchiques humaines qui l'expriment normalement quel que soit le

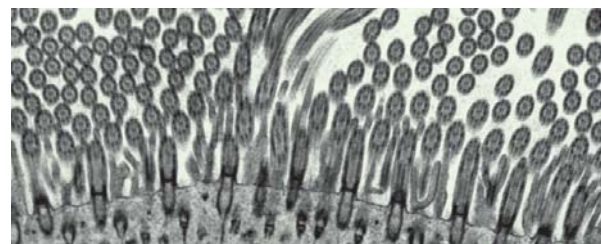
potentiel de membrane. La constante d'inhibition (K_i) est d'environ 300 nM alors que les inhibiteurs actuellement connus agissent à des concentrations submillimolaires. À l'inverse de ces derniers, CFTR_{inh}-172 est spécifique puisqu'il est inactif sur d'autres canaux chlorure, sur la protéine-1 de résistance aux médicaments (*mdr-1*), les canaux potassium sensibles à l'ATP et d'autres transporteurs. Il n'affecte pas non plus la production et le catabolisme de l'AMPc. Il est dépourvu de toxicité *in vitro* comme *in vivo* chez la souris. Dans cette espèce, une seule injection intrapéritonéale de CFTR_{inh}-172 (250 µg/kg) empêche pendant six heures la diarrhée expérimentale déclenchée par l'administration de toxine cholérique. Ces résultats permettent d'envisager de nombreuses applications de cette molécule, thérapeutiques dans les diarrhées, préventives (développement des kystes dans la maladie polykystique rénale), et enfin expérimentales pour mieux comprendre la physiopathologie de la mucoviscidose. ♦

1. Ma T, *et al.* *J Clin Invest* 2002; 110: 1651-8.

Comment inhiber le canal chlore efficacement

> **Après s'être liée à son récepteur au pôle basolatéral des cellules principales du canal collecteur**, l'hormone antidiurétique ou arginine vasopressine (AVP) déclenche une cascade d'événements dont la redistribution du canal à eau aquaporine-2 (AQP2) à partir des vésicules intracellulaires vers la membrane apicale. En présence d'un gradient osmotique, l'eau est drainée de la lumière du tube vers le milieu interstitiel en empruntant la voie de l'AQP2 au pôle apical et celle des AQP3 et AQP4 au pôle basolatéral. Il est cependant possible de détecter l'AQP2 du côté basolatéral *in vivo* chez des rats traités par l'AVP ou en réduction hydrique. Van Balkom *et al.* [1] ont essayé d'analyser les mécanismes contrôlant la répartition de l'AQP2 entre les deux pôles de la cellule. Ils ont tout d'abord exclu que la présence d'AQP2 au pôle basolatéral soit due à la formation d'hétérotétramères unissant l'AQP2 à l'AQP3 ou à l'AQP4. De même, l'augmentation de l'expression de l'AQP2

ne conduit pas à sa redistribution vers le pôle basal. En fait, le facteur déclenchant cette distribution atypique semble être l'hyperosmolarité du milieu. La preuve expérimentale a été apportée *in vitro* sur des cellules MDCK et des tranches de médullaire interne prélevée chez des rats normaux. L'exposition des cellules à un



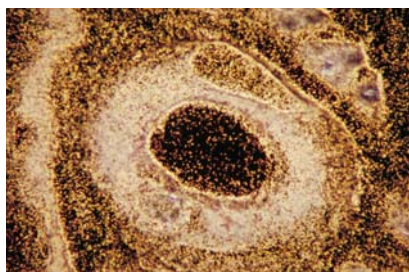
milieu hyperosmolaire doit être prolongée puisqu'un traitement aigu *in vitro* est insuffisant s'il ne s'applique pas à des tissus préalablement en contact avec des liquides interstitiels hyperosmotiques. Quelle peut être la signification de cette localisation? On peut proposer trois hypothèses: (1) la présence d'AQP2 au pôle basal serait nécessaire au transfert d'eau du milieu intracellulaire vers l'interstitium; (2) cette redistribution, en limitant la réabsorption d'eau, protégerait d'une hypervolémie; (3) il ne s'agirait que d'une étape dans l'adressage de l'AQP2 qui serait de nouveau dirigée vers le pôle apical. Quoi qu'il en soit, on a là un exemple d'un facteur de régulation, l'hyperosmolarité, qui reprogramme les cellules principales du canal collecteur, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, en modifiant le site d'insertion d'une protéine. Le mécanisme d'une telle reprogrammation reste à démontrer. ♦

L'hyperosmolarité contrôle la localisation de l'aquaporine 2

1. Van Balkom BWM, *et al.* *J Biol Chem* 2003; 278: 1101-7.

Sgk1, une histoire salée

> **Sgk** (*serum- and glucocorticoid-regulated kinase*) est une sérine/thréonine kinase induite par l'aldostérone, dont plusieurs isoformes ont été identifiées. L'isoforme Sgk1, la plus étudiée, stimule l'activité du canal à sodium sensible à l'amiloride (ENaC) présent au pôle apical des cellules épithéliales du canal collecteur. La kinase phosphoryle la protéine Nedd4 qui, à l'état non activé, se lie à l'extrémité carboxy-terminale des sous-unités de l'ENaC entraînant leur dégradation après couplage à l'ubiquitine. La phosphorylation de Nedd4 par Sgk1 bloque ce processus et augmente ainsi le nombre d'unités fonctionnelles du ENaC. On sait que les mutations des gènes codant pour des sous-unités de ENaC ou du récepteur des minéralocorticoïdes conduisent à des maladies avec soit gain (syndrome de Liddle) soit perte (pseudohypoaldostéronisme) de fonction. Wulff *et al.* [1] ont utilisé des souris invalidées *Sgk1*^{-/-} pour définir les conséquences fonctionnelles de l'inactivation de Sgk1. En régime standard, les souris invalidées ne présentent aucun trouble fonctionnel important, et il existe une augmentation de la concentration plasmatique d'aldostérone que l'on peut considérer comme compensatrice.



> **Parmi les populations orientales, les études épidémiologiques et les registres de cancers font apparaître un risque particulièrement élevé de cancer du sein chez les femmes pakistanaises, comparées aux populations voisines (à l'exception d'Israël). Ce risque est équivalent à celui des femmes des pays occidentaux, avec cette particularité qu'il touche les femmes jeunes puis n'augmente plus après 45 ans, alors que le risque continue de croître après la ménopause en Occident. De plus, le cancer de l'ovaire est, lui aussi, plus fréquent (>10 pour 100 000 par an, contre seulement 1,2 à 7,2 en Inde). Pour tenter d'expliquer ce phénomène et rechercher si les gènes majeurs *BRCA1* et *BRCA2* étaient en cause, une importante étude vient d'être réalisée [1]. Elle porte sur 341 femmes avec cancer du sein, 120 avec cancer de l'ovaire, et 200 femmes témoins habitant Karachi et Lahore, les deux plus grandes villes du Pakistan. Dans la mesure du possible, les chercheurs ont essayé de tenir compte des origines des populations étudiées. Les résultats montrent une prévalence de mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* de 6,7 % pour les cancers du sein et de 15,8 % (avec un indice de confiance de 95 %) pour les cancers de l'ovaire. Les mutations de *BRCA1* sont trouvées dans 84 % des cancers de l'ovaire et 65 % des cancers du sein. La plupart des mutations sont observées pour la première fois, et**

1. Wulff P, *et al.* *J Clin Invest* 2002; 110: 1263-8.

En revanche, ces souris *Sgk1*^{-/-} ne peuvent pas s'adapter à un régime dépourvu de sodium ou pauvre en sodium (0,15 g/kg): l'excrétion urinaire de sodium ne décroît

pas suffisamment, le poids et la pression artérielle chutent, et l'augmentation compensatrice de la concentration plasmatique d'aldostérone et de la réabsorption d'eau et de sodium dans le tube proximal est insuffisante. Le trouble du transport de sodium dans le canal collecteur est confirmé par les mesures de potentiel transépithélial. Ces résultats suggèrent que les mécanismes moléculaires du pseudohypoaldostéronisme peuvent être multiples. Il faut rechercher des mutations du gène de Sgk1 en plus de celles, déjà connues, des gènes des sous-unités de ENaC, du récepteur des minéralocorticoïdes et de la kinase WNK (*with no lysine kinase*). Cette étude confirme aussi que certaines mutations n'ont de conséquences observables que dans des situations extrêmes, le régime très pauvre en sodium dans l'étude présente, du fait de phénomènes compensateurs que l'on peut imaginer relever des autres isoformes de Sgk ou d'autres kinases acceptant Nedd4 comme substrat. ♦

1. Liede A, *et al.* *Am J Hum Genet* 2002; 71: 595-606.

Les femmes pakistanaises ont le risque de cancer du sein le plus élevé d'Asie

cinq d'entre elles sont fréquentes et évoquent un effet fondateur. Il semble que la consanguinité, (coutume pratiquée au Pakistan depuis environ 300 ans) aggrave les risques des femmes issues de mariages consanguins. L'étude des familles montre en effet que les filles dont les parents sont cousins germains ont environ deux fois plus de risque que les autres d'avoir un cancer du sein ou de l'ovaire. Quant aux facteurs de risque comportementaux, ils sont faibles puisque ces femmes, qui ont un premier enfant avant leur majorité, fondent habituellement une famille nombreuse et pratiquent un allaitement maternel prolongé. Elles ne fument généralement pas, leur religion (elles sont musulmanes à 97 %) leur interdit l'alcool et elles n'utilisent pas de contraceptifs oraux. Il semble donc que les facteurs génétiques interviennent au premier plan dans les risques de cancers chez les femmes pakistanaises, et que la consanguinité joue probablement un rôle dans l'âge d'apparition plus précoce des cancers du sein. Cette intéressante étude sera désormais une référence, non seulement au Pakistan mais aussi pour les femmes pakistanaises émigrées qui souhaiteraient un conseil génétique dans d'autres pays. ♦



> **C'est en mars 2002 que l'OMS a attiré** l'attention des populations du Bangladesh sur des signes d'intoxication par l'arsenic: pigmentation cutanée, hyperkératose, développement de cancers [1]. Touchant au Bangladesh entre 28 et 77 millions de personnes, ce phénomène pourrait représenter le plus grand empoisonnement de masse de l'histoire. Il est le résultat d'un programme développé dans les années 1970, des puits tubés devant fournir aux populations une eau potable et éviter les épidémies de choléra et de typhoïde. La dissolution de minéraux en profondeur a abouti aux concentrations très toxiques actuellement observées dans plus de la moitié des puits. Une étude menée par le MIT sur la mobilité de l'arsenic a montré une concentration maximale à une profondeur de 30 à 40 m, avec une mobilisation à partir des couches profondes par influx de carbone jeune lié à l'irrigation pendant la saison sèche [2]. Les conséquences sont multiples: c'est cette eau, en effet, qui est utilisée dans la culture du riz, et l'arsenic se concentre au niveau de la tige et de la paille qui sont utilisées pour la nourriture du bétail. Les interférences en pathologie humaine se sont révélées les unes après les autres. Une équipe de Taiwan a mis en évidence, outre les lésions cutanées, une

Un empoisonnement massif par l'arsenic dans les pays du delta du Gange, Bangladesh et Bengale

1. McLellan F. *Lancet* 2002; 359: 1127.
2. Harvey CF, et al. *Science* 2002; 298: 1602-6.
3. Tsang CH, et al. *Toxicol Lett* 2002; 133: 69-76.
4. Mitra AK, et al. *J Health Popul Nutr* 2002; 20: 198-204.
5. Bae M, et al. *Lancet* 2002; 360: 1839-40.

association au diabète et le développement d'athérosclérose [3]. Un suivi hospitalier, par ailleurs, a montré le développement de lésions cutanées sévères et a aussi permis de constater l'inconscience de la population [4]. Un travail japonais très récent, enfin, a mesuré la concentration en arsenic dans les aliments cuits [5]. Les Bangalais, en effet, ajoutent beaucoup d'eau à la cuisson du riz, et la concentration résultante pourrait être un effet de chélation ou une concentration par évaporation. Un vaste problème se pose donc actuellement dans 50 districts du Bangladesh, et s'étend en Inde à 9 districts du Bengale occidental, il touche plus de 100 millions de personnes, des milliers de villages, où la concentration mesurée d'arsenic dans l'eau des puits dépasse largement les 50 µg/l autorisés par l'OMS. Une concentration anormale a été retrouvée dans les ongles et les cheveux de 90 % des enfants dans les zones contaminées. C'est donc tout un programme d'assainissement des eaux de surface, qui dans ces pays sont abondantes, et d'éducation de la population, qui se pose de façon urgente. ♦

> **Depuis les travaux pionniers** de l'équipe de Ruvkun chez le ver plat *Caenorhabditis elegans*, on sait que la voie *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)/insuline est impliquée dans le

contrôle de la longévité des organismes pluricellulaires [1]. Plus récemment, ce concept a été étendu à la drosophile chez qui le produit du gène *chico*, un orthologue du récepteur de l'IGF-1 ou de l'insuline joue un rôle analogue [2] (→). On savait également que plusieurs mutants de souris déficients en hormone de croissance (GH) (donc en IGF-1, puisque la synthèse et la sécrétion d'IGF-1 sont sous le contrôle de l'activation du récepteur de la GH par son ligand) présentaient une longévité accrue [3], mais sans que l'on puisse déterminer qui de la GH, de l'insuline ou de l'IGF-1 était plus particulièrement responsable de ces phénotypes chez les mammières. C'est désormais chose faite avec la publication récente d'une équipe française qui démontre que le récepteur de l'IGF-1 contrôle la longévité chez la souris [4]. Les souris dont le gène du récepteur de l'IGF-1 a été invalidé

Un demi-récepteur de l'IGF-1 = un tiers de vie en plus, chez la souris... femelle

(→) m/s
2001, n° 6-7,
p. 764

meurent à la naissance, mais cette équipe a eu l'idée d'utiliser des souris hétérozygotes qui semblent présenter un développement et une croissance presque normaux (la taille du mâle adulte est de 8 %, et celle de la femelle adulte de 6 % inférieure à celle de souris sauvages). Ces souris vivent en moyenne 26 % plus longtemps que les souris témoins issues des mêmes portées. L'effet est beaucoup plus net chez les femelles (33 %) que chez les mâles (16 %, non significatif). De manière particulièrement intéressante, ces souris ne sont pas naines, elles présentent une activité physique normale et, contrairement aux mutants déficients en GH, elles n'ont pas de problèmes de fertilité ou de reproduction. Surtout, elles ne font pas de restriction calorique, mais présentent une résistance accrue au stress oxydant induit par le paraquat (herbicide dérivé du bipyridilium, redoutable toxique pour l'homme par ingestion); ce qui confirme une fois de plus l'importance de ce facteur dans les processus liés au vieillissement. Il restera à démontrer si, comme chez *C. elegans* [5], la régulation de la longévité chez les mammières par la voie IGF-1 dépend exclusivement du système nerveux... ♦

1. Kimura K, et al. *Science* 1997; 277: 942-6.
2. Tatar M, et al. *Science* 2001; 292: 107-10.
3. Bartke A, et al. *Nature* 2001; 414: 412.
4. Holtzenberger M, et al. *Nature* 2003; 421: 182-7.
5. Wolkow CA, et al. *Nature* 2000; 290: 147-50.



Un traitement prometteur pour la DMLA

1. Semkova, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13090-5.

> Dans le monde occidental, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez les sujets de plus de 60 ans. Les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) et de la choriocapillaire sont associées à une dégénérescence des photorécepteurs de la macula. Schématiquement, deux formes cliniques sont individualisées, la forme exsudative est liée à la formation des membranes fibrovascu-

laires alors que la forme non exsudative, la plus fréquente, est caractérisée par une dégénérescence primitive et atrophique de l'épithélium pigmentaire rétinien. Des greffes autologues à partir d'épithélium pigmentaire de l'iris (IPE) qui, comme celui de la rétine, a des propriétés de phagocytose, de dégradation des segments externes et de synthèse de facteurs trophiques, n'ont pas amélioré la vision des patients atteints de DMLA.

La stratégie suivie par Semkova et al. [1], chez le rat, a été de transférer, dans des cellules de l'IPE, l'ADNc codant pour le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF) dont les activités neurotrophiques et anti-angiogéniques sont connues. La transplantation de ces cellules transfectées dans la rétine induit une augmentation de la survie des photorécepteurs dans un modèle de dégénérescence rétinienne et une diminution de l'angiogenèse dans un modèle de rétinopathie. Ce type de stratégie thérapeutique est tout à fait prometteur pour le traitement de la DMLA et d'autres pathologies rétiniennes. ♦

> La transfusion de plaquettes sanguines est d'une importance vitale pour les patients souffrant de thrombopénies sévères provoquées, entre autres, par la chimiothérapie. Or il est impossible de stocker les plaquettes au froid, car toute température inférieure à 15°C entraîne leur disparition extrêmement rapide de la circulation sanguine une fois transfusées aux receveurs. Comme leur conservation à température ambiante est limitée à cinq jours pour éviter tout risque de contamination bactérienne, un flux permanent et quotidien de donneurs est requis pour éviter une pénurie de plaquettes.

Le mécanisme de cette clairance accélérée des plaquettes refroidies intriguait depuis longtemps les chercheurs, et la solution vient

Plaquettes sanguines : attention au coup de froid !

d'être publiée dans *Cell* [1]. Contrairement à l'hypothèse selon laquelle les plaquettes déformées par le froid seraient piégées dans la microcirculation, le changement de forme en tant que tel n'a aucune influence sur la durée de vie des plaquettes. Curieusement, les plaquettes refroidies, injectées *in vivo* à des souris, sont rapidement endocytosées par les cellules de Kupffer dans le foie et non dans la rate, organe habituel de clairance plaquettaire. Tout s'explique par la redistribution de la glycoprotéine (GP) Ib α à la surface des plaquettes refroidies. Ce récepteur est un élément du complexe GPIb-IX-V et se lie au facteur Willebrand endothélial en cas de blessure vasculaire ce qui déclenche la formation du thrombus plaquettaire. Sous l'effet du froid, les molécules de GPIb α se regroupent, ce qui a pour conséquence de stimuler leur reconnaissance par le récepteur CR3 ($\alpha_M\beta_2$, Mac-1) présent sur les cellules de Kupffer, et leur phagocytose. La clairance des pla-

1. Hoffmeister KM, et al. *Cell* 2003, 112: 87-97.

quettes exposées au froid est ainsi tout à fait normale chez des souris déficientes en CR3, ou si on clive le domaine extracellulaire de la GPIb α avant leur injection à des souris de type sauvage; la phagocytose, par la lignée monocyttaire THP-1, de plaquettes humaines refroidies est également inhibée *in vitro* après clivage de la GPIb α . Il semble que les plaquettes subissent des changements subtils dès que la température descend en dessous de 37°C. Cette sensibilisation les rendrait plus facilement activables, par exemple au niveau des vaisseaux proches de la surface corporelle, zones les plus susceptibles aux blessures et saignements, effet protecteur salutaire. En revanche, des plaquettes ainsi sensibilisées pourraient s'avérer dangereuses au niveau du cœur et du cerveau, forçant ainsi l'organisme à s'en débarrasser par phagocytose. Cette hypothèse finaliste est renforcée par l'observation que les comptes plaquettaires chutent rapidement lorsque les souris sont exposées au froid. En revanche, le froid et les changements qu'il induit n'altèrent pas les fonctions hémostatiques des plaquettes et la GPIb α se lie normalement au facteur Willebrand. Cette étude ouvre donc des perspectives extrêmement intéressantes en terme de santé publique puisqu'elle suggère qu'une simple modification de la GPIb α , qui empêcherait sa reconnaissance par CR3, pourrait permettre un stockage des plaquettes à froid facilitant ainsi les problèmes logistiques des centres de transfusion. ♦



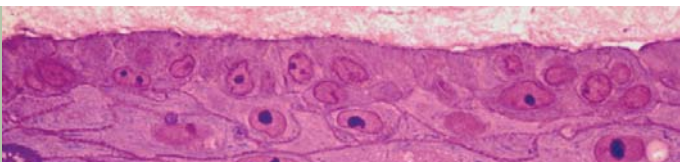
Les caspases font aussi... les ROS !

> Parmi tous les maux sortis de la boîte de Pandore avant que celle-ci ne se referme sur l'espérance, devaient vraisemblablement figurer... les caspases ! En effet, celles-ci clivent des substrats essentiels pour la cellule, induisent des modifications morphologiques, s'auto-activent et amplifient le phénomène, bref, orchestrent l'apoptose (→). On distingue schématiquement des caspases initiatrices et des caspases effectrices, selon leur position dans la cascade apoptotique. Il avait cependant été montré qu'une caspase effectrice comme la caspase 3 était capable d'activer des caspases ou d'autres protéines pro-apoptotiques comme Bid, classiquement situées en amont. L'équipe de Green (Californie, USA) vient de montrer que parmi tous ces niveaux d'action, on peut désormais également compter la chaîne mitochondriale de transport des électrons [1]. Au cours de l'activation de la voie mitochondriale de l'apoptose, la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie par des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 comme Bid entraîne le relargage dans le cytoplasme d'un certain nombre de pro-

téines tels que le cytochrome c, smac/diablo ou le facteur AIF (*apoptosis inducing factor*). Ces protéines participent à l'accomplissement de la mort cellulaire mais n'altèrent cependant pas le potentiel transmembranaire mitochondrial ($\Delta\Psi_m$). Tant que ce dernier est maintenu, les fonctions énergétiques et la biogenèse lipidique de la mitochondrie sont préservées. En utilisant des mitochondries isolées ou des cellules en culture, Ricci *et al.* montrent qu'une fois la membrane externe de la mitochondrie perméabilisée, la caspase-3 peut induire une perte de $\Delta\Psi_m$ et induire la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont toxiques pour la cellule, via l'altération de l'activité des complexes I et II de la chaîne du transport des électrons. La caspase 3 joue donc un double-jeu puisqu'elle est capable à la fois d'activer Bid, ce qui induit la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie, et d'induire la perte de $\Delta\Psi_m$, ce qui peut entraîner une altération des fonctions mitochondriales. Ainsi, ces résultats suggèrent que la production de ROS peut dépendre des caspases et contribuer à la mort cellulaire définitive. Même si l'implication des ROS dans l'apoptose n'est pas démontrée ici, d'autres travaux ont déjà suggéré un retard ou parfois même une prévention de la mort cellulaire programmée par inhibition de la production de ROS. Une chose est sûre, les caspases sont incontournables ! ♦

(→) m/s
2002, n° 8-9,
p. 841

1. Ricci JE, *et al.* *J Cell Biol* 2003; 160: 65-75.



Deux gènes adjacents pour l'épidermodysplasie verruciforme

1. Ramoz N, *et al.* *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1148-53.
2. Ramoz N, *et al.* *J Invest Dermatol* 2000; 112: 259-63.
3. Ramoz N, *et al.* *Nat Genet* 2002; 32: 579-81.

> L'épidermodysplasie verruciforme est une génodermatose de transmission récessive autosomique caractérisée par une susceptibilité anormale aux infections à papillomavirus humains (HPV). Chez les sujets atteints, les infections provoquent des lésions cutanées verruqueuses et de type *pityriasis versicolor* qui se cancérisent dans plus de 10 % des cas. Le potentiel malin de HPV5, qui est connu, est déterminant. Il est l'agent impliqué dans 50 % des cancers mais d'autres HPV, comme HPV3 et HPV4 peuvent aussi provoquer des transformations néoplasiques. Pour cette maladie, deux locus ont été identifiés, en 17q25 (EV1) et en 2p24-21 (EV2), par une équipe de l'Institut Pasteur, en collaboration avec des médecins colombiens et algériens [1]. Signalons aussi qu'une seule famille semble correspondre à une transmission liée à l'X: EDVX. Alors qu'il n'existe aucune donnée pour la région 2p24-21, un premier gène, *EVER1*, avait été identifié en 17q25 il y a deux ans [2]. Mais, tout récemment, la même équipe vient de mettre en évidence un second gène adjacent, *EVER2*, qui se trouve à 4732 kb de distance du premier, et disposé en sens inverse [3]. Des mutations

non-sens dans l'un et l'autre de ces gènes ont été trouvées à l'état homozygote chez des malades d'origine algérienne ou colombienne, avec une symptomatologie identique. Comme la maladie est rare, elle est observée surtout dans des familles consanguines, ce qui explique l'homozygotie pour une même mutation. Après transfection dans des kératinocytes en culture et coloration en fluorescence par technique immuno-histochimique, il apparaît que les produits des gènes *EVER1* et *EVER2* co-localisent dans le réticulum endoplasmique avec la calnexine, une protéine intégrale de membrane. Il est donc probable que les produits des gènes sont aussi des protéines de membrane. Elles doivent obligatoirement être présentes toutes les deux, puisque la perte de l'une ou de l'autre provoque les mêmes signes cliniques. Bien que la maladie soit peu fréquente, elle présente un grand intérêt comme modèle d'étude pour les bases génétiques des variations individuelles de la susceptibilité aux virus HPV. Reste à déterminer si le rôle des protéines *EVER1* et *EVER2* consiste à exercer un contrôle des interactions entre les kératinocytes ou si elles interagissent dans une réponse immune conduisant à l'éradication des kératinocytes infectés. ♦

> **L'équipe de Ron Mc Kay vient d'identifier** une protéine nucléolaire qui pourrait s'avérer importante pour le fonctionnement des cellules souches. C'est en exploitant une banque différentielle faite entre des cellules indifférenciées de neurosphères proliférant sous l'action du FGF et les cellules obtenues après retrait de ce facteur, que McKay a identifié la *nucleostemin*. La protéine (61 kb) se distingue par la présence de deux sites de liaison pour le GTP, un domaine *coiled-coil*, de multiples domaines de localisation nucléaire, et un domaine basique amino-terminal, responsable de la localisation nucléolaire de la protéine. Tout l'intérêt de cette protéine vient de ce que son expression reflète l'état d'immaturité des cellules, plus que leur statut prolifératif: la protéine disparaît lors de la transition entre cellules souches et progéniteurs encore capables de division, mais déjà « engagées » vers une voie de différenciation neuronale ou gliale. Ceci est expérimentalement difficile à démontrer puisque dans beaucoup de systèmes cellulaires, la différenciation s'accompagne d'une sortie du cycle cellulaire, et les auteurs ont fondé leur analyse sur la comparaison de l'expression de la *nucleostemin* à celle d'autres marqueurs de prolifération, l'antigène PCNA ou l'incorporation de BrdU. Au cours du développement du système nerveux, seul tissu étudié en détail dans cet article, l'expression de la protéine est très précoce (J8,5), mais très transitoire, et elle s'éteint au jour

La *nucleostemin*, le nucléole et les cellules souches

1. Tsai RY, et al. *Genes and Dev* 2002; 16: 2991-3003.

10,5, alors que l'expression de la *nucleostemin* est à son apogée, et que persiste l'antigène PCNA, dont la disparition progressive reflète l'accumulation de neurones post-mitotiques. La *nucleostemin* est également présente dans la base de données établie à partir de l'analyse transcriptionnelle de cellules *c-kit⁺Lineage⁻* contenant les cellules souches hématopoïétiques, dans les cellules ES, et dans trois lignées tumorales humaines. L'inhibition de la traduction protéique par interférence ARN (dans les cellules tumorales U2OS et dans des cellules souches du cortex cérébral) entraîne une chute du nombre de cellules en phase S, incorporant le BrdU, mais la surexpression de la protéine (en particulier déléetée des domaines de liaison GTP) induit une destruction de la structure nucléolaire, et une apoptose. p53 est nécessaire à cette mort cellulaire, et par analogie avec la liaison de ARF (une protéine nucléolaire suppresseur de tumeur) à p53 dans les cellules différenciées, McKay et al. cherchent et trouvent une liaison de la *nucleostemin* à p53, par immunoprécipitation et *pool down* (dans un contexte acellulaire, donc non physiologique). Les auteurs font de la *nucleostemin* un acteur important du contrôle de la progression du cycle cellulaire aussi bien pour les cellules souches que pour les cellules tumorales, peut-être par la localisation alternative entre nucléole et nucléoplasme en rapport avec le GTP. Ce rôle de la *nucleostemin* est encore hypothétique, mais cette nouvelle vision des fonctions nucléaires est importante car elle montre clairement le rôle de la localisation et des trafics nucléaires au cours du cycle des cellules normales et peut-être les conséquences de leur altération dans les cellules tumorales. ♦

.....

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

- Page 289: Madrépores (monocyte)
(photo Dimitri Dantchev)
- Page 291: Loup-garou (texture lamellaire de l'os)
(photo Georges Boivin)
- Page 292: Aux frontières de l'univers (neurones de la rétine) (photo Jeanine Nguyen-Legros)
- Page 293: Coup de vent (cils recouvrant l'épithélium respiratoire) (photo Edith Puchelle)
- Page 294: Diaprure (mise en évidence d'un gène codant pour un canal ionique)
(photo Nicolette Farman)
- Page 296: Oiseau-concombre (plaquette sanguine)
(photo Jeanine Breton-Gorius)
- Page 297: Cassate (reconstitution de la peau en culture) (photo Louis Dubret)

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. **Jean Bastin** Inserm U.393, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Pascal 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. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Cécile Denis** Inserm U.143, Hôpital de Bicêtre, 80, rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, 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-U0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Antoine Flahault** Inserm U.444, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue de Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, 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** CÉPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 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. **Étienne LARGER** Inserm U.36, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75005 Paris, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France.

Remerciements à Danièle Hernandez-Verdun et Tristan Bourcier pour leur relecture de brèves.