

M/S : médecine sciences



Brèves

Jean-Claude Ameisen, Raymond Ardaillou, Armand Bensussan, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, Évelyne Ferrary, Pascal Ferré, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Richard Hamelin, Stéphane Hatem, Dominique Labie, Anne-Marie Moulin, Rachid Salmi, Catherine Roche-Lestienne and Henri-Jean Garchon

Volume 21, Number 2, février 2005

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/010544ar>

[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., Bensussan, A., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferrary, é., Ferré, P., Friedlander, G., Galli, T., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Hamelin, R., Hatem, S., Labie, D., Moulin, A.-M., Salmi, R., Roche-Lestienne, C. & Garchon, H.-J. (2005). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 21(2), 134–140.

SOMMAIRE DES BRÈVES

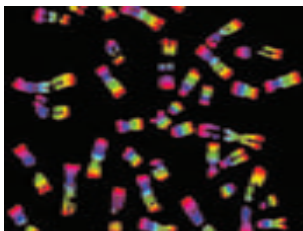
- 134 • Un inhibiteur de tyrosine kinase pour les syndromes myéloprolifératifs 8p ?
- 135 • Comment une protéine chaperon stabilise la molécule d'hémoglobine
- 135 • La perception du stress chronique augmente la sénescence cellulaire
- 136 • Bloquer l'échangeur sodium-calcium de type 1 améliore l'hypertension artérielle sensible au sel
- 136 • Deux modalités d'empreinte parentale ?
- 137 • Pour ne pas être obèse, il vaut mieux manquer de syndécan
- 137 • Du nouveau dans le traitement de la maladie de Parkinson
- 138 • Mauvais contacts
- 138 • La différenciation inachevée des cellules musculaires d'origine médullaire
- 139 • Le complexe HLA, un vaste territoire encore à explorer
- 139 • La thymosine $\beta 4$, un nouveau traitement expérimental de l'infarctus du myocarde
- 140 • La cellule ES au cœur... du débat: un effet thérapeutique inattendu pour des anomalies du développement cardiaque

> Les mécanismes de mutations ou de translocations

chromosomiques aboutissant à l'activation incontrôlée de tyrosine kinases (TK) semblent représenter une caractéristique commune à différentes hémopathies malignes. Actuellement émerge une nouvelle stratégie thérapeutique qui consiste à cibler l'activité TK de récepteurs ou de molécules intracytoplasmiques. L'efficacité remarquable d'un inhibiteur de la protéine de fusion BCR-ABL (imatinib mésylate, Glivec®) dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) encourage cette démarche (→).

(→) m/s
2004, n° 12,
p. 1125

Dans ce contexte, Jing Chen *et al.* laissent entrevoir l'efficacité potentielle d'un inhibiteur de TK, le PKC412, dans le traitement de syndromes myéloprolifératifs associés à la région chromosomique 8p [1]. Dans ce syndrome, la translocation de la région carboxy-terminale du domaine TK d'un gène déterminant la synthèse du récepteur TK, FGFR1, avec la région amino-terminale des différents partenaires (ZNF198, CEP110, FOP, BCR, HERV-K) est récurrente. Bien que les séquences des protéines partenaires soient très différentes, toutes présentent néanmoins des motifs d'homodimérisation/oligodimérisation permettant de mimer la dimérisation nécessaire à l'activation physiologique de la TK. Les auteurs ont d'abord caractérisé l'activité transformante de la fusion ZNF198-FGFR1 résultant de la translocation t(8;13)(p11;q12). L'activation constitutive de la TK chimère transforme des cellules hématopoïétiques murines Ba/F3. Cet effet est consécutif à l'activation d'effecteurs intracellulaires tels que STAT5, PI3K et PCL- γ . Les analyses de mutagenèse démontrent que, con-



Un inhibiteur de tyrosine kinase pour les syndromes myéloprolifératifs 8p ?

trairement aux séquences à doigts de zinc, les séquences riches en proline de la région amino-terminale de ZNF198 sont nécessaires à cet effet transformant. Par ailleurs, l'inhibition de l'activité TK de ZNF198-FGFR1 par le PKC412 aboutit à l'arrêt de la prolifération des cellules transformées. Cet effet inhibiteur a été confirmé *in vivo* dans un modèle murin de syndrome myéloprolifératif induit par ZNF198-FGFR1 : le traitement des animaux par le PKC412 prolonge leur survie et restaure un phénotype compatible avec une rémission (rétablissement de l'équilibre entre les différentes lignées hématopoïétiques, diminution de la splénomégalie). De manière élégante, les auteurs démontrent – après transplantation de cellules médullaires exprimant différents variants de ZNF198-FGFR1 – le rôle central joué par l'activation de cette TK dans l'induction de différents phénotypes de la maladie. Ainsi, bien que n'étant pas nécessaires à l'activation de la TK, les motifs à doigts de zinc de ZNF198 participent probablement à la différenciation des cellules Ba/F3 transplantées. Le PKC412 (Novartis), surtout connu pour son effet inhibiteur de FLT3, est actuellement évalué dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Or, les patients atteints du syndrome myéloprolifératif 8p présentent une hyperplasie myéloïde qui progresse souvent vers une LAM dans l'année qui suit le diagnostic. Le traitement d'un patient présentant une translocation t(8;13)(p11;q12) par le PKC412 (100 mg/jour) a permis d'obtenir une amélioration clinique et biologique suffisante, sans pour autant éradiquer l'anomalie cytogénétique. Ce résultat confirme la place des inhibiteurs de TK, utilisés seuls ou en association, dans l'arsenal des nouveaux outils thérapeutiques anticancéreux. ♦

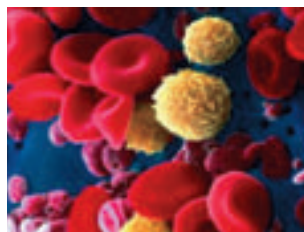
1. Chen J, *et al.*
Proc Natl Acad
Sci USA 2004;
101: 14479-84.



Comment une protéine chaperon stabilise la molécule d'hémoglobine

1. Kihm AJ, et al. *Nature* 2002 ; 417 : 758-63.
2. Gell D, et al. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 40602-9.
3. Santiveri CM, et al. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 34963-70.
4. Feng L, et al. *Cell* 2004 ; 119 : 629-40.

α et β dont les gènes codants sont localisés sur des chromosomes différents. Une avancée importante dans la compréhension de cette coordination a été la mise en évidence d'une protéine chaperon AHSP (α -



(→) m/s
2002, n° 12,
p. 1189

hemoglobin stabilizing protein) qui se lie temporairement aux chaînes α en excès, évitant ainsi leur précipitation dans le globule rouge et toute une série de lésions cellulaires [1] (→). On avait aussi montré le caractère stœchiométrique de l'association [2]. Si un rôle essentiel était reconnu à la protéine AHSP, son mécanisme d'action n'avait pas été déterminé. Une première étude par résonance magnétique nucléaire (RMN) avait démontré une structure de AHSP en trois hélices, interagissant avec l' α Hb par les hélices 1 et 2 [3]. Un travail coopératif récent, coordonné par une équipe du département de biologie moléculaire de l'Université de Princeton (USA), explicite le mécanisme moléculaire en cause [4]. Les auteurs ont utilisé simultanément des techniques de physique (RMN, spectroscopie de résonance Raman) et des approches de biologie moléculaire (mutagenèses

dirigées et technique de double hybride). Une vingtaine de mutants de AHSP ont été réalisés, couvrant toute la séquence, montrant qu'une seule mutation D43R, située à la partie terminale de l'hélice α 2, abolit totalement l'interaction avec l' α Hb. Des mutations de l' α Hb ont, par ailleurs, localisé l'interaction avec AHSP aux acides aminés Lys99, His103 et Tyr117 (hélices G et H). Une co-cristallisation a ensuite permis de voir que le complexe AHSP/ α Hb se dissocie en présence de β Hb pour former de l'HbA. Aussi bien les approches biophysiques que moléculaires ont montré que l'ensemble des liaisons hydrophobes (interactions de van der Waals et liaisons hydrogène) qui assurent la liaison entre AHSP et l' α Hb reproduisent presque celles du contact normal α β ₁, mais sont cependant sous-optimales, expliquant ainsi que la compétition joue préférentiellement en faveur de la chaîne β -globine. Les auteurs ont en particulier noté que, dans le complexe AHSP/ α Hb, la coordination du Fe²⁺ de l'hème se fait par l'histidine distale, alors que c'est l'histidine proximale qui assure cette coordination dans la molécule d'hémoglobine. La question longtemps non résolue de l'expression nécessairement équilibrée des deux chaînes de l'Hb semble maintenant expliquée et son mécanisme explicité. ♦

+++++

> La sagesse populaire tend à mettre en relation le stress psychologique chronique et le vieillissement accéléré. Une étude récente semble aller dans

La perception du stress chronique augmente la sénescence cellulaire

le même sens en ce qui concerne la sénescence cellulaire [1]. Les auteurs ont mesuré la longueur des télomères de cellules mononucléées sanguines prélevées chez des femmes d'âge compris entre 20 et 50 ans et classées en deux groupes. Le premier groupe était composé de 19 mères biologiques « témoins » ayant donné naissance à un enfant en bonne santé. Le deuxième groupe comprenait 39 mères biologiques supposées stressées à long terme, car s'occupant d'un enfant malade chronique. Comme prévu, le niveau de stress, évalué à l'aide d'un questionnaire en 13 items, était plus élevé dans ce deuxième groupe. Cependant, les auteurs n'observèrent pas de différences de longueur des télomères, ni d'activité télomérase ou d'index de stress oxydatif (rapport isoprostane/vitamine E) entre les deux groupes. Ils auraient pu s'arrêter là, mais ils remarquèrent que la durée de la prise en charge des enfants malades variait

de 1 à 12 ans. Effectivement, après correction pour l'âge, l'index de masse corporelle, le tabac et la prise de vitamines, des corrélations significatives apparurent entre la durée de la prise en charge et la longueur des télomères, l'activité

de la télomérase ou l'index de stress oxydatif. En fait, en prenant la population des mères dans son ensemble, les corrélations furent également significatives pour les deux premiers paramètres. Les auteurs ont même estimé entre 9 et 17, le nombre d'années représenté par le raccourcissement des télomères sur le quartile avec la perception du stress la plus grande. Les auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle l'accélération de la sénescence cellulaire qu'ils observent pourrait être liée aux hormones du stress (mais, bizarrement, ils ne les ont pas dosées...). Il est clair que cette étude transversale mérite un suivi longitudinal. À tout le moins, elle suggère que le raccourcissement des télomères est lié à la perception du stress plutôt qu'à l'hypothèse initiale posée par les auteurs. Si on pousse le raisonnement plus loin, on peut supposer que l'amour maternel ne dépend pas de la santé de l'enfant et que les mères faisant partie de l'échantillon ne différaient pas vraiment sur ce point... ♦

1. Epel S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 17312-5.

+++++

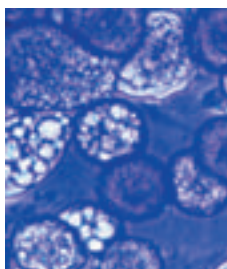


➤ **La masse adipeuse est stable si les dépenses en calories sont égales aux entrées.** L'hypothalamus est le site de régulation de cet équilibre parce qu'il répond, par l'intermédiaire de divers peptides, aux variations de la masse adipeuse en modifiant l'appétit et les dépenses énergétiques.

Plus récemment, on a attiré l'attention sur le rôle des syndécans qui sont des protéoglycanes de la famille des sulfates d'héparane présents dans la membrane cellulaire. Ces protéoglycanes possèdent une chaîne glucidique capable de fixer des peptides ou des protéines extracellulaires. Le syndécane 3 a été trouvé dans l'hypothalamus et son expression est accrue par le jeûne. D'où l'idée de rechercher la réponse des souris, dont le gène codant pour le syndécane 3 a été invalidé, à un régime riche en graisses. Pour cela, A.D. Strader *et al.* [1] ont nourri pendant 14 semaines des souris sauvages, des souris *syndécane 3^{-/-}* homozygotes et *syndécane 3^{+/-}* hétérozygotes, avec un régime dont la teneur en lipides était basse (11%) ou élevée (41%). La pesée hebdomadaire de ces animaux montra que les souris *syndécane 3^{-/-}* soumises à un régime riche augmentaient moins leur poids que les souris sauvages, la différence étant plus grande chez les mâles. Ce surpoids était dû essentiellement à l'accroissement de la masse grasseuse comme le montra l'analyse des carcasses. Les hétérozygotes furent partiellement protégées. L'analyse par résonance magnétique nucléaire confirma ces résultats. Lorsque les souris ingéraient le

Pour ne pas être obèse, il vaut mieux manquer de syndécane

1. Strader AD, *et al.* *J Clin Invest* 2004; 114: 1354-60.



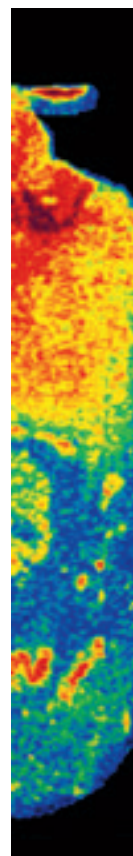
les hétérozygotes – que chez les souris sauvages. Afin de connaître les raisons pour lesquelles les souris^{-/-} étaient protégées de l'obésité, on mesura la prise alimentaire et les dépenses énergétiques par calorimétrie indirecte (consommation d'oxygène). On constata que, en régime riche en graisses, les femelles^{-/-} mangeaient autant que les sauvages, mais dépensaient plus, alors que les mâles, à la fois, mangeaient moins et dépensaient plus. Enfin, la tolérance à une charge en glucose mesurée par l'aire sous la courbe d'hyperglycémie provoquée était meilleure chez les souris^{-/-}. Ces données font penser que le syndécane 3 joue un rôle dans le contrôle par l'hypothalamus de l'équilibre énergétique. Le mécanisme passerait par le système de la mélanocortine qui est impliquée dans l'apport et la dépense calorique, ainsi que dans le métabolisme périphérique du glucose. Le syndécane 3 agirait comme récepteur ou modulateur de l'*Agouti-related protein*, qui est un inhibiteur de la mélanocortine endogène et augmente ainsi la prise alimentaire. ♦

➤ **Les signes cliniques majeurs (akinésie, bradykinésie, rigidité et tremblements) de la maladie de Parkinson apparaissent, en première approximation, parallèles à la dégénérescence des neurones dopaminergiques pigmentés de la substance noire et à l'apparition d'activités rythmiques anormales dans les ganglions de la base.** Cela a conduit, depuis plus d'une trentaine d'années, à l'utilisation du précurseur de la dopamine, la L-DOPA, pour compenser cette dégénérescence et retarder ainsi le décours de la maladie. Cependant, la L-DOPA, comme la dopamine, peut engendrer un stress oxydatif nocif pour les neurones dopaminergiques de la substance noire. C'est pourquoi le *Parkinson study group* a entrepris d'évaluer les effets de la L-DOPA – contre un placebo – sur la progression de la maladie, en mesurant à la fois les signes cliniques et l'intégrité des neurones dopaminergiques par la visualisation en imagerie cérébrale par SPECT des terminaisons dopaminergiques striatales, à l'aide d'un ligand des transporteurs dopaminergiques de forte affinité: le [¹²³I]-2β-carboxyméthoxy-3-β-(4-iodophényltropane) ([¹²³I]β-CIT) [1]. Après 10 mois de traitement, la sévérité des troubles moteurs augmenta considérablement plus dans le groupe placebo que dans les groupes L-DOPA, dans lesquels un effet dose fut observé. En revanche, pour les patients suivis en neuro-imagerie, le pourcentage de diminution de la liaison du [¹²³I]β-CIT passa de -1,4 % dans le groupe placebo à -7,2% pour le

Du nouveau dans le traitement de la maladie de Parkinson

groupe recevant la dose la plus élevée de L-DOPA (600 mg par jour), sans qu'un effet dose soit évident (-6% à 150 mg par jour et -4% à 300 mg par jour). Il est intéressant de noter que cette étude est sans doute une des premières à démontrer la dose réponse des effets cliniques de la L-DOPA dans la maladie de Parkinson, en comparaison avec un groupe placebo, plus de trente ans après l'introduction de ce médicament... En revanche, les données de neuro-imagerie restent difficiles à interpréter. Soit la L-DOPA accélère la dégénérescence des neurones dopaminergiques, soit le traitement interfère avec les propriétés du transporteur de la dopamine... En tout état de cause, cette étude renforce la nécessité de développer des approches alternatives pour le traitement de la maladie de Parkinson. Depuis dix ans, la stimulation profonde du noyau sous-thalamique a démontré sa validité mais la lourdeur de l'intervention chirurgicale en restreint considérablement l'usage. L'activité rythmique anormale des ganglions de la base est également sous le contrôle du cortex moteur. Cela a conduit une équipe française à effectuer une étude préclinique sur la stimulation à haute fréquence du cortex moteur primaire dans le modèle du babouin traité au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) [2], avec des résultats encourageants. Attendons désormais les résultats des études précliniques et cliniques plus poussées... mais, espérons-le, pas pendant trente ans ! ♦

1. The Parkinson study group. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
2. Drouot X, *et al.* *Neuron* 2004; 44: 769-78.



Mauvais contacts

1. Gerull B, et al. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 1162-4.
2. Rampazzo A, et al. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 1200-6.
3. McKoy G, et al. *Lancet* 2000 ; 355 : 2119-24.

> La dysplasie du ventricule droit arythmogène (DVDA), marquée par une dégénérescence fibro-graisseuse

du ventricule droit, est une maladie grave de diagnostic difficile. Les syncopes et la mort subite d'origine rythmique sont les complications les plus redoutées ; une insuffisance cardiaque peut aussi survenir avec le temps. Son incidence et sa prévalence sont mal connues, mais elle revêt un caractère familial (dans 30% à 80% des cas selon les auteurs). C'est pourquoi la découverte d'une probable implication d'un gène dans la DVDA est une très bonne nouvelle [1]. Des mutations ont en effet été observées dans le gène codant pour la plakophiline-2 (PKP2), appartenant à une famille de protéines possédant des domaines armadillo qui participent à la formation des desmosomes avec la cadhérine et les plakines. Les desmosomes sont des complexes protéiques qui assurent le contact entre deux cellules voisines, participant dans le myocarde à la formation du disque intercalaire, là où s'effectue le couplage électromécanique des myocytes entre eux. Ainsi, 25 mutations différentes dans le gène PKP2 ont été identifiées à l'état hétérozygote chez 32 proposants indépendants, dans une étude incluant 120 malades. L'étude biochimique de la pro-

téine dans les biopsies de ventricule droit, obtenues chez deux patients, n'a pas montré de forme tronquée de plakophiline 2, mais une moindre concentration de protéine sauvage, suggérant un mécanisme d'haplo-insuffisance. La transmission de la mutation et du phénotype clinique, étudiée dans une famille *multiflex*, semble être de type autosomique dominant à pénétrance incomplète, suggérant l'existence de facteurs modulateurs de la maladie (infection virale). Bien qu'aucune relation directe entre les mutations de PKP2 et la présence d'une DVDA n'ait été démontrée, deux arguments plaident pour leur implication dans la physiopathologie de la DVDA : (1) des mutations dans le gène codant pour la plakophiline-1 (PKP1) sont associées à une dermatose rare liée à un défaut d'interaction des desmosomes des cellules de l'épiderme avec la kératine ; (2) l'invalidation de PKP2 chez la souris entraîne un défaut létal de l'organogénèse cardiaque. De plus, une mutation dans un gène codant pour la desmoplakine (DSP) avait été rapportée dans une famille atteinte de DVDA transmise en dominance [2]. Enfin, dans la maladie de Naxos - associant DVDA et troubles cutanés - des mutations du gène codant pour la plakoglobine ont été observées chez 19 malades, à l'état homozygote [3]. En cas de lésions du gène PKP2, une anomalie des desmosomes liée à une incorporation insuffisante de plakophiline-2 dans le complexe protéique jonctionnel pourrait donc être responsable d'un trouble du couplage électromécanique des myocytes, particulièrement dans les zones de *stretch* élevé comme le « triangle dysplasique » - délimité par l'infundibulum et l'apex du ventricule droit -, expliquant peut-être aussi la fréquence relative de cette cardiopathie chez les athlètes. Cette mise en cause de la plakophiline dans une série importante de malades, qui s'ajoute à celle de la desmoplakine et de la plakoglobine, apporte ainsi la conviction que la DVDA est bien une maladie des desmosomes cardiaques. ♦

> Les cellules SP (*side population*) ont été définies comme de potentielles cellules souches capables d'exclure rapidement le colorant Hoechst 33342 grâce au transporteur ABCG2 qu'elles expriment. Elles peuvent être isolées à partir de différents organes comme la peau, le muscle ou la moelle. Dans ce dernier organe, elles représentent environ 0,01% à 0,05% de l'ensemble des cellules. Différentes publications avaient précédemment montré la capacité de ces cellules de repopuler la moelle et de régénérer partiellement le muscle, notamment chez la souris *mdx* déficiente en dystrophine, ou le cœur après infarctus du myocarde. Par la suite, d'autres travaux ont démontré que la plasticité potentielle des cellules de la moelle opérait par fusion avec le tissu musculaire, par l'intermédiaire d'un progéniteur myéloïde. Ce que vient de montrer une équipe américaine (Chicago, Illinois) laisse à penser que les cellules musculaires ou cardiaques ainsi formées ne répondraient pas au *gold standard* d'une cellule musculaire différenciée, *a fortiori* si on en attend un effet thérapeutique [1]. Pour le démontrer, les auteurs ont utilisé le modèle murin de déficit en δ -sarcoglycane (protéine du complexe multiprotéique associé à la dystrophine), qui entraîne une cardiomyopathie et une dystrophie musculaire progressive. Après

irradiation et transplantation de cellules SP normales issues de moelle osseuse chez l'animal déficient en δ -sarcoglycane, la présence de noyaux du donneur est effectivement détectée

dans les fibres musculaires et cardiaques de l'animal mais, malheureusement, celles-ci n'expriment pas le δ -sarcoglycane. Sur 140 000 myofibres examinées provenant du donneur, seules deux expriment la protéine thérapeutique. Comment expliquer ce résultat et sa discordance avec les articles précédents, notamment ceux obtenus dans le déficit en dystrophine ? Le δ -sarcoglycane étant un marqueur de différenciation avancée des cellules musculaires, l'explication proposée ici est que les cellules ainsi fusionnées aux myofibres résidentes ne présentent pas un profil de différenciation complet mais un simple engagement vers une voie de détermination myogénique. Les fibres exprimant la dystrophine, obtenues précédemment dans des conditions équivalentes, ne seraient que le résultat d'une inversion de la mutation, phénomène bien connu dans le modèle *mdx*. En attendant la démonstration de cette hypothèse, la stimulation de la différenciation terminale de ces cellules devient un enjeu potentiel si l'on veut continuer de croire en l'avenir thérapeutique des cellules SP. ♦

La différenciation inachevée des cellules musculaires d'origine médullaire

1. Lapidus KE, et al. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1577-85.

> Le complexe HLA joue un rôle capital dans

la réponse immunitaire ainsi que dans la prédisposition à de nombreuses maladies, notamment auto-immunes [1]. Ce rôle a été longtemps attribué aux seuls gènes de classe I et de classe II. Mais cette exclusivité est aujourd'hui fortement remise en cause. Le complexe HLA est en effet la région du génome humain la plus riche en gènes, en majorité exprimés dans le système immunitaire et transmis en bloc de génération en génération sous forme d'haplotypes, rendant difficile la distinction de leur contribution respective. C. Vandiedonck *et al.* ont réévalué ce rôle dans la myasthénie, une maladie de la jonction neuromusculaire relativement rare ($1/10^4$ dans la population française) qui fournit un modèle remarquable d'auto-immunité relayée par les anticorps [2]. En effet, la cible pathogène, le récepteur nicotinique musculaire de l'acétylcholine, y est clairement identifiée et est reconnue par des auto-anticorps très spécifiques, provoquant le blocage post-synaptique de la transmission neuromusculaire. Ce blocage entraîne une fatigabilité des muscles striés squelettiques pouvant être fatale si les muscles respiratoires sont

Le complexe HLA, un vaste territoire encore à explorer

1. Dausset J. *Science* 1981; 213: 1469-74.
2. Vandiedonck C. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15464-9.
3. Giraud M. *Neurology* 2001; 57: 1555-60.

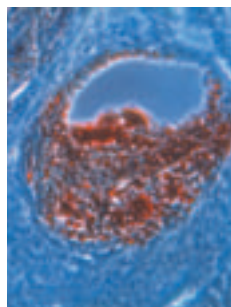
un site de production des auto-anticorps. La myasthénie avec hyperplasie thymique, la plus fréquente, a été associée dès 1974 à l'haplotype ancestral HLA-A1-B8-DR3, ou haplotype 8.1, et, plus récemment, liée à la région HLA, définissant le locus MYA1 [3]. Cet haplotype 8.1 est emblématique car c'est le plus conservé des haplotypes HLA chez les Caucasiens et il a été associé à de nombreuses maladies auto-immunes. Grâce à l'étude détaillée de ses points de recombinaison et de sa transmission dans 73 familles *simplex*, C. Vandiedonck *et al.* ont circonscrit le locus MYA1 dans la région HLA de classe III [2]. L'association de cette région avec la maladie suit un modèle additif (*odds ratios* de 6,5 et 42 pour 1 et 2 copies, $p = 7 \times 10^{-11}$). La fréquence inférieure à 6% dans la population française de l'haplotype 8.1, ainsi que le contrôle par le complexe HLA de la production des anticorps, comme lors de la réponse à certains vaccins. ♦

La thymosine $\beta 4$, un nouveau traitement expérimental de l'infarctus du myocarde

1. Bock-Marquette I, *et al. Nature* 2004; 432: 466-72.

> L'infarctus du myocarde conduit à la transformation de la zone infarctée en tissu

fibreux non contractile pouvant aboutir à l'insuffisance ventriculaire. La réparation myocardique ne peut être assurée par les cellules souches cardiaques constitutives. Des essais d'injection de cellules souches autologues d'origine médullaire sont en cours, mais leurs résultats sont à confirmer. I. Bock-Marquette *et al.* [1] viennent de montrer, chez la souris, qu'il était possible, en utilisant la thymosine $\beta 4$, une protéine embryonnaire du thymus, initialement purifiée et impliquée dans la morphogenèse cardiaque, d'agir sur la motilité et la survie des myocytes et, ainsi, de concourir à la réparation du muscle infarcté. Dans une première étape, ils ont constaté que l'ARN de la thymosine $\beta 4$ était exprimé du 9^e au 12^e jour de l'embryogenèse dans des cardiomyocytes ventriculaires doués de propriétés migratoires. La protéine ajoutée dans le milieu est internalisée et se retrouve dans le cytosol et le noyau. Lorsqu'on expose des explants de cœur embryonnaire à la thymosine $\beta 4$, on constate que des cellules cardiaques contenant de l'actine et animées de battements migrent hors de leur tissu d'origine. En utilisant une banque d'ADNc obtenue à partir de cœur embryonnaire de souris, les auteurs ont montré que la thymosine $\beta 4$

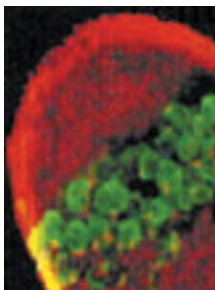


se liait à l'ILK (*integrin-linked kinase*) et à PINCH ou LIMS (*particularly interesting new cys-his protein*), deux protéines du cytosquelette. Ces protéines interagissent et forment avec la thymosine $\beta 4$ un complexe qui active la kinase Akt, avec un effet favorable sur la survie, la croissance et la motilité cellulaire. Après ligature d'une artère coronaire chez la souris, l'administration de thymosine $\beta 4$ par voie parentérale ou locale améliora considérablement la fonction ventriculaire comme l'attesta trois jours plus tard l'augmentation de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement, respectivement de 64% et 39% chez les souris traitées *versus* 44% et 29% chez les témoins. De même, l'examen histopathologique montra que la cicatrice de l'infarctus était de dimension réduite et que le nombre de cellules en apoptose était diminué chez les souris traitées. L'administration de thymosine $\beta 4$ eut aussi pour résultat l'augmentation de l'expression d'ILK et de la fraction phosphorylée d'Akt. Si l'on savait déjà que la thymosine $\beta 4$ pouvait stimuler l'angiogenèse et accélérer la guérison des blessures de la peau, le présent travail démontre qu'elle agit également en cas d'infarctus du myocarde. Il s'agit là d'une méthode plus simple que la thérapie cellulaire ou la thérapie génique. Espérons cependant que cet effet bénéfique ne sera pas assorti d'un pouvoir tumorigène, comme c'est le cas pour nombre de produits d'origine embryonnaire. ♦

> Les protéines Id sont des

protéines antagonistes des facteurs de transcription de la famille bHLH (*basic helix loop helix*) qui contrôlent la différenciation de nombreux types cellulaires dont notamment les muscles squelettique et cardiaque. Les protéines Id1, Id2 et Id3 sont exprimées dans le cœur au cours du développement embryonnaire et persistent après la naissance, notamment dans l'épicarde et l'endocarde. Elles sont exclues du myocarde. Les invalidations séparées de ces différents gènes ne donnent aucun phénotype développemental. En revanche, toutes les combinaisons possibles deux à deux de ces trois invalidations entraînent une létalité embryonnaire vers 13,5 jours, associée à de nombreuses anomalies cardiaques (défauts septaux et endocardiques, mur myocardique hypoplasique avec défaut de prolifération des cardiomyocytes). Les travaux de l'équipe de Robert Benezra (NY, USA) viennent de montrer que l'injection de quelques cellules ES normales dans des blastocystes double-mutants suffisait à corriger le phénotype alors même que le chimérisme cardiaque obtenu n'est que de 20% [1]. Il semble que cette correction soit dépendante, au moins en partie, d'un facteur sécrété par les cellules ES. En effet, le surnageant des cultures de cellules de l'épicarde normal permet de restaurer le niveau normal de prolifé-

La cellule ES au cœur... du débat : un effet thérapeutique inattendu pour des anomalies du développement cardiaque



mourront peu de temps après la naissance avec des défauts cardiaques partiellement corrigés. Devant l'absence de participation de ces cellules ES à la formation des embryons mutants, les auteurs ont naturellement cherché à identifier des molécules sécrétées par ces cellules qui pourraient être à l'origine de ce sauvetage partiel. Parmi celles-ci, l'IGF-1, facteur de croissance important pour le muscle, et Wnt5a, produit dans le cœur par l'épicarde et capable de promouvoir la prolifération des cellules cardiaques embryonnaires adjacentes, sont de bons candidats. En effet, l'injection intrapéritonéale d'IGF-1 au cours de la gestation entraîne le sauvetage des animaux double-mutants jusqu'à la naissance, au même titre que les cellules injectées avant conception. Enfin, des cœurs d'animaux double-mutants explantés, issus de mère ayant reçu des cellules ES, et cultivés en présence de fibroblastes exprimant le facteur Wnt5a, présentent un profil d'expression corrigé pour 85% des gènes étudiés. Voilà de quoi alimenter le débat sur l'intérêt thérapeutique des cellules ES ! Il s'agit en tout cas d'une jolie démonstration d'une démarche expérimentale à mettre en œuvre pour identifier certains des facteurs dont la délivrance permettrait de supplanter une approche thérapeutique par transplantation de cellules ES ! ♦

1. Fraidenraich D, et al. *Science* 2004; 306: 247-52.

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

- Page 134: Caryotype humain
(photo Michel Depardieu)
- Page 135: Hématies et plaquettes
(photo Michel Depardieu)
- Page 136: Mise en évidence d'un gène codant pour
un canal ionique (photo Nicole Farman)
- Page 137: Adipocytes (photo Philippe Valet)
- Page 137: Localisation des récepteurs de la
somatostatine (photo Valérie Turquier)
- Page 138: Protéine du sarcomère
(photo Lucie Carrier)
- Page 139: Structure 3D d'une molécule HLA
(photo Jean-Michel Clavier)
- Page 139: Lésion d'athérome au niveau
de la racine de l'aorte
(photo Guiseppe Caligiuri)
- Page 140: Cellules souches germinales
(photo Michel Depardieu)

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** 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. **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. **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. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Rachid Salmi** Inserm U.593, Université Victor Segalen, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France. **Catherine Roche-Lestienne** Institut de recherche contre le Cancer, Inserm U.524 et CHRU de Lille, 1, place de Verdun, 59045 Lille, France. **Henri-Jean Garchon** Inserm U.25, Faculté de médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France.