

Le lysosome : l'appareil digestif des cellules

De nouveaux traitements évitent l'accumulation des sucres, des lipides ou des protéines dans cette structure cellulaire.

En 1955, Christian de Duve (prix Nobel de physiologie et médecine en 1974) découvrait les lysosomes. Depuis, on a montré que ces structures arrondies sont présentes dans la plupart des cellules. Les lysosomes sont entourés d'une membrane qui isole leur contenu «corrosif» du reste de la cellule : ils contiennent des enzymes qui «lysant», c'est-à-dire découpent en morceaux, les protéines, les sucres, les lipides et autres molécules qui y sont transportées. Les lysosomes sont souvent plusieurs centaines par cellule et leur morphologie est variée, mais, malgré cette diversité structurale, leur fonction biochimique est la même : ce sont des sites de digestion. Lorsque les enzymes lysosomales manquent ou ne sont pas actives, la fonction de nettoyage n'est plus assurée : les molécules non dégradées s'accumulent et perturbent le métabolisme cellulaire. De nouveaux traitements de ces maladies sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires.

Les maladies lysosomales (on en a décrit une cinquantaine) sont des maladies génétiques rares, c'est-à-dire touchant moins d'une personne sur 1 000. En France, 350 nouveaux cas environ sont diagnostiqués chaque année. Si la plupart des gènes responsables de ces maladies ont été identifiés, ce n'est pas le cas de la cystinose. Cette maladie, progressive, résulte d'une accumulation d'un acide aminé, la cystine, issu de la dégradation des protéines, dans les lysosomes. La cystine s'y accumule parfois sous forme de cristaux, ce qui perturbe le fonctionnement des cellules, notamment des cellules rénales. Depuis le début des années 1980, on dispose d'une substance salvatrice : la cystéamine. Toutefois cette substance, préparée par la Pharmacie centrale des hôpitaux et distribuée aux enfants hospitalisés, n'avait pas le statut de médicament. Paradoxe ? Non, car la Pharmacie centrale prépare ainsi quelques substances, prescrites en pédiatrie notamment, sous la responsabilité des médecins hospitaliers. Cette procédure sauve des vies, mais pour que les produits deviennent des médicaments, ils doivent subir de nombreux tests que seuls des laboratoires pharmaceutiques peuvent assurer.

Ainsi la cystéamine, utilisée depuis une quinzaine d'années, vient de devenir un médicament officiel, car le Laboratoire *Orphan Europe* a obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

À défaut d'un diagnostic et d'un traitement précoces, l'évolution vers une insuffisance rénale est inévitable. Toutefois une greffe de rein est possible. Selon Michel Broyer, qui dirige le Service de néphrologie pédiatrique à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, on évite ou on retarde l'insuffisance rénale et les autres complications, notamment les plus graves, les complications neurologiques, en administrant de la cystéamine aussi tôt que possible.

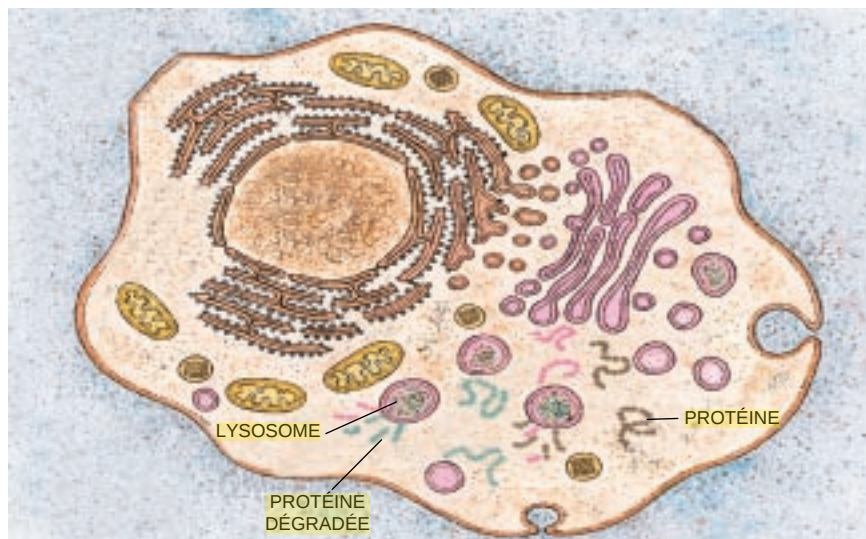
Bien que chacune des maladies lysosomales soit due à un gène particulier, l'évolution physiopathologique est souvent la même : ces maladies se traduisent par une dégradation des fonctions motrices et cérébrales, une perte de l'acquis. Ce sont des maladies dites de surcharge, qui entraînent des modifications du visage, des os, une augmentation du foie et de la rate, des troubles moteurs douloureux.

Dans la maladie de Niemann-Pick de type C, l'élément qui s'accumule dans les lysosomes est le cholestérol. Deux gènes responsables de cette pathologie ont été récemment identifiés ; quand ils sont mutés, le cholestérol s'accumule dans les lysosomes. Ce mécanisme diffère de celui qui intervient dans les maladies cardio-vasculaires, mais quand on aura élucidé les mécanismes de la régulation du transport du cholestérol dans les lysosomes, peut-être saura-t-on mieux prévenir l'accumulation de cette molécule dans les maladies cardio-vasculaires.

Une des méthodes qui empêchent l'accumulation d'un substrat dans les lysosomes consiste à diminuer la concentration de la molécule dont elle dérive, mais les

précurseurs des molécules non dégradées ne proviennent pas directement de l'alimentation : ils sont synthétisés dans les cellules. Toutefois, dans la maladie de Tay-Sachs, les biochimistes ont récemment décodé la chaîne des réactions qui aboutissent à la molécule qui n'est pas dégradée dans les lysosomes. Ils ont identifié les enzymes qui interviennent dans cette synthèse et ont trouvé un inhibiteur d'une de ces enzymes : on inhibe ainsi la synthèse de la molécule que les lysosomes ne dégradent pas dans cette maladie.

D'autres traitements sont envisageables. Ainsi, on traite certaines maladies lysosomales avec des enzymes de substitution. C'est déjà le cas de la maladie de Gaucher. Ce type de traitement semble aussi efficace (chez l'animal) dans la maladie de Pompe (on administre l'enzyme alpha glucosidase). La maladie de Pompe de l'enfant entraîne une insuffisance cardiaque aiguë. Chez l'adulte, il existe une forme bénigne de cette maladie : bien que dix pour cent seulement de l'enzyme déficitaire soient fabriquées, l'organisme fonctionne. Une partie des enzymes lysosomales est excrétée hors de la cellule productrice et pénètre dans les cellules environnantes, compensant les déficits. Ainsi, une production notablement inférieure à la normale (environ dix pour cent) suffirait à assurer un fonctionnement quasi normal de l'organe. Selon Livia Poenaru, professeur de génétique à la Faculté de médecine Cochin-Port Royal, on espère que, grâce à cette particularité, une thérapie génique appliquée aux maladies lysosomales serait efficace : il est possible que quelques cellules génétiquement modifiées produisent assez d'enzymes pour compenser les anomalies fonctionnelles des cellules environnantes déficitaires.



Dans les cellules normales, les protéines codées par le génome sont transportées jusqu'aux lysosomes. Elles y sont dégradées. Lorsqu'une enzyme lysosomale manque, des protéines s'accumulent dans les lysosomes, perturbant le fonctionnement des cellules.

La fin de la fraise?

Une invention suédoise reléguera-t-elle au musée des antiquités la fraise du dentiste et les angoisses afférentes? La Société *Medi Team* vient de mettre au point un gel qui, appliqué sur une dent cariée, dissout l'ivoire abîmé en moins de 30 secondes : à une goutte d'acide placée sur la dent, on ajoute un gel qui protège la partie saine de la dent. Une fois préparées et nettoyées, les cavités cariées sont ensuite rebouchées avec un amalgame classique.

Le système nerveux des momies

À l'aide d'anticorps, des neurologues britanniques ont découvert, dans des momies égyptiennes âgées de 2 500 à 3 000 ans, des neuromédiateurs, des molécules qui transfèrent l'information entre les cellules nerveuses. Comme les lésions des cellules nerveuses périphériques réduisent le nombre de neuromédiateurs échangés, on espère que la détection de ces molécules révélera l'importance de maladies qui provoquent ces lésions, comme le diabète ou l'alcoolisme, dans d'anciennes civilisations.



D.R.

Levures et hormones humaines

La levure *Saccharomyces cerevisiae* fabrique des protéines avec un bon rendement et à faible coût. Peut-on lui faire produire les hormones stéroïdes humaines? Denis Pompon et ses collègues du Centre de génétique moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, ont construit et assemblé tous les gènes qui assurent la synthèse de ces hormones, et ils les ont ensuite intégrés dans le génome de la levure sans que cela ne perturbe son métabolisme : la levure produit désormais les hormones stéroïdes humaines. Ce travail a été soutenu par les Laboratoires *Hoechst Marion Roussel*.

Le regard commande

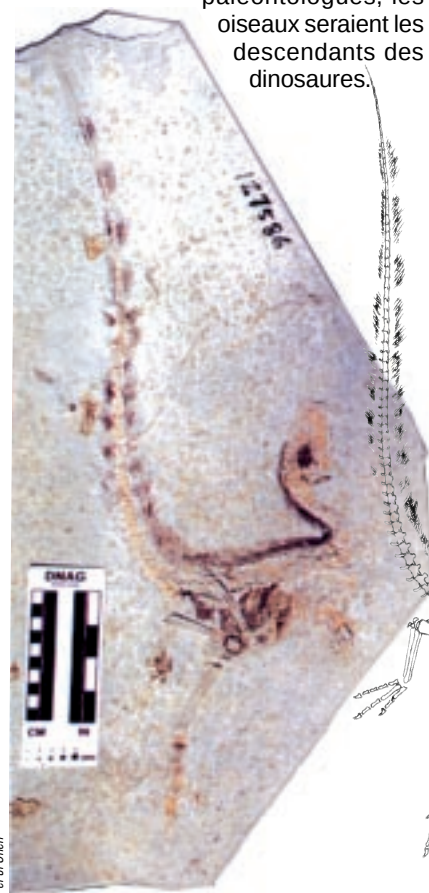
Chaque année, à la suite d'accidents, 1 000 Français deviennent tétraplégiques et ne peuvent plus utiliser d'ordinateurs pour travailler. Pour y remédier, l'Association *Delta 7* a mis au point un système de commande par le regard. Constitué d'une caméra pilotée par un dispositif de repérage et de suivi de l'œil, cet appareil identifie la position et l'orientation de l'œil de l'utilisateur par rapport à l'écran d'un ordinateur. Un utilisateur tétraplégique peut ainsi « taper » avec les yeux un texte à la vitesse maximale de 60 caractères par minute.

Emplumés ou non?

Des fossiles chinois relancent le débat sur le plumage de certains dinosaures.

A l'automne de 1996, une rumeur fait vibrer les paléontologues : on aurait découvert en Chine les restes fossiles d'un dinosaure montrant les traces d'un plumage! Le fossile provenait de dépôts lacustres de la province du Liaoning, au Nord-Est de Pékin. Depuis quelques années, les gisements de cette région (exploités par les paysans du cru) avaient livré une faune abondante, variée et très bien conservée, datée du début du Crétacé, il y a 130 millions d'années.

Ainsi, fin 1996, deux chercheurs de Pékin, Ji Qiang et Ji Shuan, décrivent le fossile d'un mystérieux animal baptisé *Sinosauropteryx prima*. Selon eux, les traces de revêtement épidermique visibles autour du squelette étaient bel et bien des plumes, et *Sinosauropteryx* devait être classé parmi les oiseaux : ce serait le plus ancien et le plus primitif d'entre eux. La question est d'importance : selon certains paléontologues, les oiseaux seraient les descendants des dinosaures.



Pei-Ji Chen

Fossile de *Sinosauropteryx prima* (à gauche) et sa reconstitution (à droite).

Cette interprétation ne fit pas l'unanimité. Plusieurs spécialistes de l'origine des oiseaux se rendirent en Chine pour examiner le spécimen et ses prétendues plumes. Durant l'année 1997, une certaine confusion régna quant au statut de *Sinosauropteryx*. Trois paléontologues chinois, Chen Peiji, Dong Zhiming et Zhen Shuonan, ont mis fin à cette confusion en publiant une description détaillée de cet animal, fondée sur deux spécimens conservés à Nankin (l'un d'entre eux étant l'autre face de l'exemplaire de Pékin : ces fossiles insérés dans une roche feuilletée apparaissent lorsqu'on fend en deux les dalles les contenant, une face du squelette apparaissant sur chacune des moitiés). Les fossiles chinois sont remarquablement conservés : non seulement le squelette est préservé, avec ses os en connexion, mais on distingue les restes de « parties molles » qui, d'ordinaire, ont disparu. Il s'agit non seulement du revêtement épidermique, mais aussi des restes de certains organes internes. Le plus grand des spécimens décrits contient aussi deux œufs non encore pondus, ainsi que les restes de son dernier repas, un petit lézard (un troisième exemplaire, pas encore décrit, contiendrait les restes d'un mammifère).

L'étude du squelette montra que *Sinosauropteryx* est très proche du petit dinosaure *Compsognathus*, dont on a trouvé deux squelettes dans des calcaires du Jurassique supérieur, l'un en Bavière, l'autre dans le Var. La sanction tomba : les fossiles chinois ne sont pas des oiseaux, mais de petits dinosaures carnivores, des théropodes de la famille des *Compsognathidés*. Les spécimens du Liaoning nous apportent une foule d'informations nouvelles sur ces bipèdes aux membres antérieurs très courts, ne dépassant guère, pour

le plus grand, une longueur totale d'environ un mètre, à la queue plus longue que le reste du corps. Un groupe de chercheurs américains (J. Ruben, T. Jones, N. Geist et W. Hilleenius), en examinant la disposition des cavités thoracique et abdominale, a même conclu que ces petits dinosaures avaient des poumons plus proches de ceux des crocodiles que de ceux des oiseaux, et qu'ils étaient donc probablement des animaux à sang froid.

Quid du revêtement? S'agit-il de véritables plumes, comme l'ont pensé certains, ou de « proto-plumes » à partir