

## Un puissant sonar

Les chauves-souris repèrent leurs proies grâce à un sonar : elles émettent des ultrasons et l'écho, analysé par le cerveau, sert à les localiser. Des expériences



ont montré que les chauves-souris perçoivent des échos séparés de deux microsecondes. Ces animaux distinguent ainsi les échos émis par deux points distants de trois dixièmes de millimètres (l'épaisseur d'un trait manuscrit). Cette résolution est supérieure à celle des sonars construits par l'homme.

## Des micro-aimants

Des physiciens israéliens ont créé de nouveaux aimants en forme de cages aux parois constituées de molécules inorganiques magnétiques. Certaines de ces molécules ont une forme de ballon de football et d'autres sont des nanotubes. Pour fabriquer ces aimants, les physiciens placent des atomes, qui s'assemblent en une couche sphérique d'une molécule d'épaisseur. Cette méthode de fabrication permet un contrôle précis de la taille et de la structure de l'aimant.

## Virus variable

Chez certaines personnes contaminées par le virus du SIDA, les particules virales présentes dans le sang et dans le sperme diffèrent. De plus, l'équipe suisse qui a découvert ce phénomène a montré que la souche sanguine peut être résistante, *in vitro*, aux substances qui inhibent la protéase virale (une molécule indispensable à la production de nouvelles particules virales), tandis que la souche du sperme y est sensible. Ces deux «compartiments» sont séparés et, pour être efficace, un traitement devrait éliminer les deux types de virus.

## Modèle d'autisme

L'autisme résulte en partie d'anomalies (génétiques ou virales) qui perturbent le développement de certaines zones du cerveau. Or des cobayes ont des malformations localisées dans les mêmes aires du cerveau. L'étude de ces rongeurs, comparés à des témoins, a montré des comportements caractéristiques des enfants autistes (phobie de la nouveauté, faible exploration de l'environnement...). Ce modèle animal permettra de comprendre les causes de cette maladie, et de tester des traitements.

## Régénération du foie

### La greffe de cellules de foie pourrait remplacer celle de l'organe entier.

Prométhée déroba aux dieux le feu qu'il apporta aux hommes, caché dans un bâton creux. Cette action lui valut d'être enchaîné au sommet du Caucase et de subir les assauts d'un aigle qui lui dévorait le foie : cet organe se régénérant, Prométhée était condamné à un châtimement éternel. Il fut délivré par Héraclès.

Normalement les cellules du foie – les hépatocytes – sont quiescentes, c'est-à-dire qu'elles ne se multiplient pas, sauf pour remplacer celles qui meurent. En revanche, lorsqu'une partie du foie est détruite par une maladie ou lors d'une ablation chirurgicale, la vitesse de multiplication des cellules hépatiques augmente notablement. Toutefois, dans certaines maladies graves, la partie de foie qui reste fonctionnelle est insuffisante pour assurer la régénération. Pour sauver le malade, on doit lui transplanter l'organe d'un donneur. Hélas, en France,

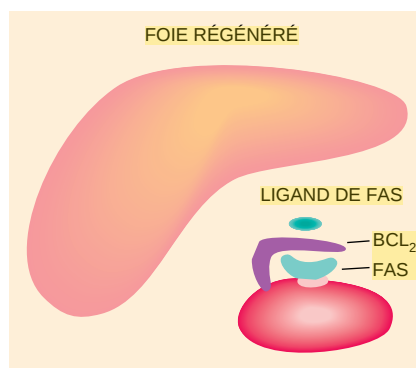
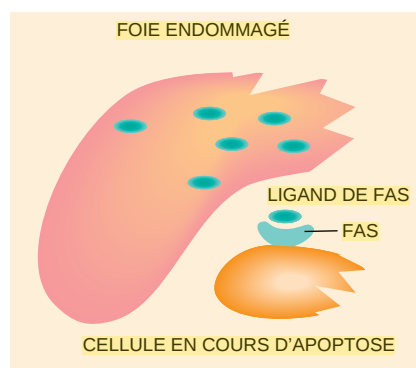
près de 800 personnes sont en attente d'une greffe de foie. Cherchant à remédier à cette dramatique pénurie d'organes, Alexandre Mignon et ses collègues de l'unité INSERM U129, dirigée par Axel Kahn, à l'Hôpital Cochin, ont montré que des cellules hépatiques génétiquement modifiées, greffées sur des souris, se multiplient.

Le foie est un organe vital : il participe au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines ; il assure des fonctions essentielles de purification, ou détoxification ; il intervient dans la synthèse des protéines plasmatiques, tel le fibrinogène, et constitue un lieu de stockage des vitamines, A et D notamment. Que faire lorsqu'une hépatite fulminante détruit une partie du foie si grosse que la vie du malade est menacée ? Il semble que, dans ces conditions, les cellules hépatiques meurent parce qu'elles subissent un phénomène trop intense d'apoptose, ou suicide cellulaire.

Pourrait-on envisager, si l'on ne dispose pas de foie entier, de greffer des cellules hépatiques résistant à l'apoptose ? C'est ce qu'a étudié l'équipe de l'Hôpital Cochin : des hépatocytes qui expriment le gène *Bcl<sub>2</sub>* ont été prélevés sur des souris génétiquement modifiées (dans les hépatocytes normaux, le gène *Bcl<sub>2</sub>* ne s'exprime pas). Ce gène protège les cellules où il s'exprime contre l'apoptose, laquelle est notamment déclenchée par une molécule nommée ligand de Fas : toutes les cellules de l'organisme expriment la molécule Fas et, lorsque son ligand spécifique s'y fixe, la chaîne des réactions qui aboutissent à l'autodestruction des cellules se déclenche. Or, les cellules génétiquement modifiées, si elles portent la molécule Fas, produisent la protéine *Bcl<sub>2</sub>*, qui est un bouclier contre l'apoptose (voir la figure).

Pour étudier si les cellules génétiquement modifiées greffées sur une souris se multiplient, l'équipe de l'Institut de génétique a déclenché l'autodestruction des hépatocytes d'origine par un anticorps qui imite le ligand de Fas (le nombre total d'hépatocytes étant fixé, on doit détruire des hépatocytes pour «laisser la place» aux hépatocytes génétiquement modifiés dont on étudie la prolifération). Les hépatocytes d'origine sont détruits, et seuls subsistent les hépatocytes modifiés qui résistent à l'apoptose. Dans les expériences réalisées à l'Hôpital Cochin, le foie des animaux greffés contenait 16 pour cent d'hépatocytes modifiés fonctionnels, dans le meilleur des cas.

Cette méthode expérimentée sur l'animal sera-t-elle un jour applicable à l'homme ? On ne peut imaginer admi-



Lors d'une hépatite fulminante, la molécule, nommée ligand de Fas, est synthétisée en excès. Elle se lie à son récepteur, Fas, déclenchant l'autodestruction (apoptose) des cellules hépatiques. Quand on greffe des cellules génétiquement modifiées produisant la molécule *Bcl<sub>2</sub>*, bouclier contre l'apoptose, elles résistent au ligand de Fas et se multiplient.

nistrer le ligand de Fas, au risque de déclencher l'apoptose de cellules saines dans tout l'organisme. Toutefois, le ligand de Fas est produit en grande quantité dans le foie des malades atteints d'hépatite fulminante : lors d'une infection touchant les hépatocytes, les lymphocytes T, qui affluent dans le foie pour détruire les cellules infectées, libèrent beaucoup de ligand de Fas. Cette molécule se fixe sur tous les hépatocytes, sains et infectés, qui portent tous la molécule Fas, et qui sont, alors, indistinctement engagés sur la voie de l'autodestruction. L'hépatite fulminante résulterait d'un dérèglement de l'apoptose.

Ainsi, dans les cas d'hépatites fulminantes, si l'on greffait des hépatocytes génétiquement modifiés exprimant la protéine Bcl<sub>2</sub>, ils résisteraient à l'apoptose, se multiplieraient et restaureraient la fonction hépatique. Il reste à montrer que l'introduction de ce gène dans les cellules hépatiques n'aurait pas de conséquences néfastes à long terme. De surcroît, plusieurs malades pourraient bénéficier d'une greffe d'hépatocytes prélevés sur le foie d'un seul donneur. On pourrait également prélever quelques cellules hépatiques du malade lui-même, les modifier *in vitro*, avant de les réimplanter, ce qui supprimerait les risques de rejet et les traitements immunosuppresseurs à long terme.

On pourrait aussi introduire d'autres gènes dans ces hépatocytes modifiés. Si les hépatites fulminantes, généralement fatales sans greffe, sont rares, les hépatites chroniques sont beaucoup plus communes. En France, les hépatites B devraient être maîtrisées, si les campagnes de vaccination reprennent rapidement, mais l'on ne dispose pas de vaccin contre l'hépatite C (500 000 personnes sont contaminées par le virus de l'hépatite C, en France). Or ces hépatites évoluent parfois vers une cirrhose, puis vers un cancer du foie. On pourrait introduire dans des hépatocytes génétiquement modifiés le gène d'une molécule (un ribozyme) qui découpe spécifiquement les ARN messagers, ici ce serait le ribozyme qui découpe les ARN messagers du virus de l'hépatite C, bloquant ainsi la synthèse de nouvelles particules virales.

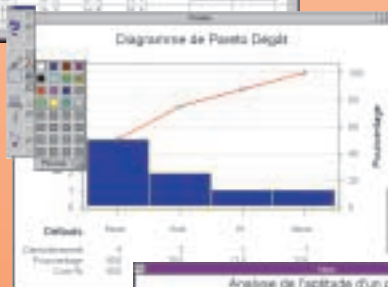
Les produits d'autres gènes introduits dans des hépatocytes modifiés pourraient compenser un déficit génétique : des études sont en cours avec le gène du facteur VIII, dont l'absence est responsable de l'hémophilie, et avec le gène codant les récepteurs du cholestérol, dont l'absence entraîne une hypercholestérolémie.

# MINITAB®

## Logiciel de Statistiques

*Analysez facilement vos données.*

Contactez nous:  
08 00 77 72 00  
E-Mail: [bienvenue@minitab.fr](mailto:bienvenue@minitab.fr)  
<http://www.minitab.com>



# MINITAB SARL

L'analyse des données simplifiée

Minitab SARL, 1 Cité Paradis, 75010 Paris  
Tél: 01 55 33 12 36 Fax: 01 55 33 12 39

Toutes les noms produits et les marques déposées sont de leurs compagnies respectives  
© Minitab Inc., 1996 MINITAB est une marque déposée de Minitab Inc.