

# Des souris et des vers « marathoniens »

**GÉNÉTIQUE** | En levant un frein naturel à la croissance des cellules musculaires, des chercheurs ont obtenu des animaux deux fois plus endurants. Une nouvelle piste pour des traitements

SANDRINE CABUT

Elles ont des muscles plus puissants que leurs congénères et peuvent courir deux fois plus longtemps. Elles sont aussi plus résistantes au froid. En levant un frein naturel à la fabrication des muscles par une manipulation génétique, des chercheurs suisses et américains ont rendu des souris « marathoniennes ». Le professeur Johan Auwerx (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne) et ses collègues, qui publient leurs résultats dans la revue *Cell* datée de novembre, ont réussi une expérience comparable chez des vers nématodes, démontrant que cette approche peut s'appliquer à de nombreuses espèces. A terme, leurs travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour traiter les faiblesses musculaires des personnes âgées, et peut-être aussi certaines maladies du muscle d'origine génétique.

L'exploit tient dans l'originalité de la méthode utilisée. En 2004, des scientifiques américains et coréens étaient déjà parvenus à augmenter l'endurance de rongeurs en intervenant directement sur un gène impliqué dans l'activité musculaire, le PPAR-delta (*peroxisome proliferator activated receptor*). Les auteurs de l'article de *Cell* ont, eux, utilisé une voie indirecte, en supprimant un frein physiologique à la formation de tissu musculaire. Leur cible : un corépresseur appelé NCoR1 (*nuclear receptor corepressor*). « Plutôt que d'agir directement sur un interrupteur, nous avons joué sur l'équivalent d'un régulateur d'intensité lumineuse, un système qui permet des réglages beaucoup plus fins », traduit le professeur Auwerx.

De fait, toute synthèse de protéine à partir d'un gène (transcription) est modulée par des cofacteurs, qui favorisent (coactivateurs) ou au contrai-

re inhibent (corépresseurs) la transcription en fonction de l'environnement du sujet.

Indispensable dans la vie embryonnaire, le NCoR1 avait été jusqu'ici peu exploré dans des organismes adultes. « Chez l'homme, il a été observé que ce corépresseur est abaissé dans le grand âge, ou dans des conditions extrêmes où le muscle brûle des graisses, lors d'une course de fond par exemple, mais ses fonctions étaient quasi inconnues », précise Johan Auwerx.

**Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour traiter les faiblesses musculaires des personnes âgées et peut-être aussi certaines maladies du muscle d'origine génétique**

En éteignant le récepteur NCoR1 dans les muscles de souris, grâce à une mutation génétique, les chercheurs ont rapidement observé des effets spectaculaires. Les muscles de ces animaux se sont développés, et ils ont pu courir deux fois plus longtemps que les animaux contrôles. L'examen au microscope a confirmé que ces performances étaient liées à des modifications profondes des muscles : densification des fibres musculaires, et augmentation notable de la concentration en mitochondries – les usines à énergie des cellules.

Dans un second temps, les chercheurs ont éteint le même corépresseur, mais cette fois dans les cellules graisseuses de souris. Là encore, la suppression de ce frein naturel s'est traduite par une croissance des cellules, en l'occurrence les adipocytes. Les rongeurs sont donc devenus obèses, mais ils n'ont pas développé de diabète, maladie métabolique classiquement associée à une prise de poids. De plus, aucun effet indésirable particulier n'a été noté dans les deux expériences.

Dans une prochaine étape, le professeur Auwerx et son équipe prévoient d'étudier les effets de la suppression du NCoR1 dans le foie. D'autres chercheurs, aux Etats-Unis, mènent des travaux, toujours sur des souris, pour voir si l'inactivation de ce corépresseur dans des cellules nerveuses peut lutter contre une dégénérescence cérébrale. Ils observent aussi ses effets sur les cellules immunitaires.

Si ces résultats prometteurs se confirment chez l'homme, des molécules anti-NCoR1 ou des thérapies géniques ciblant ce gène pourraient avoir de multiples applications thérapeutiques, dont le diabète et certaines dystrophies musculaires d'origine génétique. Cette approche pourrait aussi être proposée pour combattre la faiblesse musculaire liée au vieillissement.

Quid d'une utilisation détournée pour améliorer les performances de sportifs ? Pour l'heure, selon le P Auwerx, le risque est faible car les manipulations sont techniquement difficiles. Mais, dans l'avenir, « il incombera aux autorités de surveillance antidopage de veiller à ce qu'il n'en soit pas fait un usage contestable », avertit le chercheur. Depuis quelques années, ce spécialiste du métabolisme énergétique mène le même type de recherches avec des dérivés du resvératrol. Ce composé du vin rouge, qui possède de multiples propriétés notamment antidiabétiques et antiobésité, a aussi pour effet d'activer les mitochondries. ■

TÉLESCOPE

## Médecine Les cellules souches ont du cœur mais pas de nerfs

La recherche sur les cellules souches connaît des fortunes diverses. Avec un an de recul, le premier essai clinique faisant appel à des cellules souches cardiaques adultes est positif, selon des données présentées lors du congrès de l'Association américaine de cardiologie, et publiées simultanément dans *The Lancet*. Au total, l'étude a porté sur 23 patients insuffisants cardiaques à la suite d'un infarctus, dont 16 ont eu une greffe de cellules souches prélevées sur leur propre cœur quelques mois auparavant. En moyenne, la fonction contractile du muscle cardiaque a augmenté de 12% au bout d'un an, soit trois fois plus que ce qu'avaient prévu les chercheurs. Ces résultats, qui font naître un nouvel optimisme dans ce domaine, demandent cependant à être confirmés sur un plus grand nombre de patients, et avec davantage de recul. En revanche, le premier essai clinique d'un traitement à base de cellules souches embryonnaires chez des personnes paralysées après un traumatisme de la moelle épinière a, lui, été interrompu. La firme américaine Geron a indiqué qu'elle suspendait cette recherche pour des raisons économiques. L'essai, pour lequel devaient être recrutés dix patients, a débuté en octobre 2010, mais le laboratoire continuera à suivre les volontaires qui y ont participé.

► **Bolli et al., in « The Lancet » du 14 novembre**

## Espace La Russie réussit...



La Russie a pu reprendre ses vols habités vers la station spatiale internationale (ISS) après une série d'échecs de ses lanceurs depuis six mois. Le 16 novembre trois nouveaux passagers, deux Russes et un Américain (*photo*), ont ainsi rejoint l'ISS dans un vaisseau Soyouz après deux jours de vol. Le 22 novembre, les actuels occupants, présents depuis juin, devraient redescendre sur la Terre avant d'être relevés par un autre trio, le 21 décembre.

(PHOTO : NASA/AFP PHOTO)

## ... et échoue

La sonde Phobos-Grunt, envoyée le 8 novembre à la rencontre d'une lune de Mars, Phobos, est toujours hors de contrôle. Elle n'a pu allumer ses moteurs, soit à cause d'un défaut matériel, soit à cause d'un souci de communication entre le calculateur et les moteurs. La vingtaine de tonnes de cette sonde reste donc en orbite autour de la Terre et elle devrait, a priori sans dommage, y retomber début janvier 2012. L'agence spatiale russe n'a officiellement pas abandonné tout espoir de déclencher ces moteurs. Elle s'interroge aussi sur les variations d'orbite constatées sur la sonde sans pouvoir l'expliquer.

## Zoologie La couleur d'insectes fossiles reconstituée

Une équipe internationale conduite par l'université de Yale a retrouvé la couleur d'origine d'un fossile de lépidoptère vieux de 47 millions d'années. Aucun pigment n'était présent dans cet ancêtre de la mite retrouvé dans des argiles en Allemagne. Mais la couleur vient de la structuration régulière et micrométrique de la surface des ailes, qui transforme les rayons lumineux en ondes quasi monochromatiques. L'analyse précise des images de cette architecture ainsi qu'une modélisation a permis d'en déduire que les ailes devaient être de couleur jaune-vert. Cette première reconstitution de la couleur d'un insecte fossile ouvre la voie à l'étude de l'évolution des stratégies adaptatives des insectes à travers les époques ; les couleurs servant soit de signaux d'alerte, soit de camouflage, soit encore de repoussoir à prédateurs.

► **McNamara et al., in « Plos Biology » du 15 novembre**

# Un nourrisson guéri par une injection de cellules de foie

Première mondiale dans le domaine des greffes de foie : des médecins du King's College de Londres ont annoncé, mardi 15 novembre, avoir sauvé la vie à un nourrisson souffrant d'une défaillance hépatique aiguë en lui injectant des cellules (hépatocytes) dans l'abdomen. Avec six mois de recul, le bébé a complètement récupéré, ont-ils annoncé à la BBC, en soulignant que les cellules transplantées se sont comportées comme un foie provisoire, le temps que le sien guérisse et assure de nouveau ses fonctions métaboliques.

Quelques semaines après sa naissance, Lyaad Syed a déclaré une forme très sévère d'hépatite virale – appelée hépatite fulminante, avec une atteinte des reins et des poumons. Plutôt que de l'inscrire en liste d'attente pour une greffe hépatique classique, le professeur Anil Dhawan (spécialiste du foie dans cet hôpital anglais) et

ses collègues lui ont injecté des cellules de foie provenant d'un donneur, directement dans l'abdomen.

Pour éviter un rejet immunologique, celles-ci ont été enrobées dans une membrane artificielle d'alginate. « Des injections d'hépatocytes ont déjà été tentées, notamment par cette équipe, chez quelques patients avec une maladie chronique du foie d'origine métabolique. Mais c'est la première fois que cette approche est utilisée dans un cadre d'insuffisance hépatique aiguë », remarque le professeur Dominique Franco (hôpital Antoine-Béclère, Clamart), qui collabore avec ces médecins anglais. Jusqu'ici, selon lui, les résultats de cette méthode ont été inconstants, l'une des principales difficultés étant d'avoir accès à des cellules hépatiques et de pouvoir en injecter suffisamment.

Le cas des hépatites aiguës fulminantes est particulièrement. D'après le professeur Franco, 50% à 80% des mala-

des décèdent en l'absence d'une transplantation hépatique d'urgence. Ce traitement a beaucoup amélioré le pronostic mais est difficile à organiser. « Une greffe est proposée quand on pense que le foie ne va pas se régénérer. Sinon, on fait passer le cap avec un traitement classique », ajoute le professeur Didier Samuel (hôpital Paul-Brousse, Villejuif). La perfusion d'hépatocytes, soit dans la veine porte à l'entrée du foie, soit dans la cavité abdominale, pourrait être une alternative à la greffe classique.

D'autres techniques comme le foie bioartificiel ou le foie autoconstruit sont à l'essai chez des rongeurs. « Il n'est pas certain que ce sont les cellules injectées qui ont sauvé ce petit patient, mais c'est une avancée intéressante », estime Didier Samuel. Un succès à transformer, par un véritable essai thérapeutique. ■

S. CA.

# Plier des origamis sans les doigts

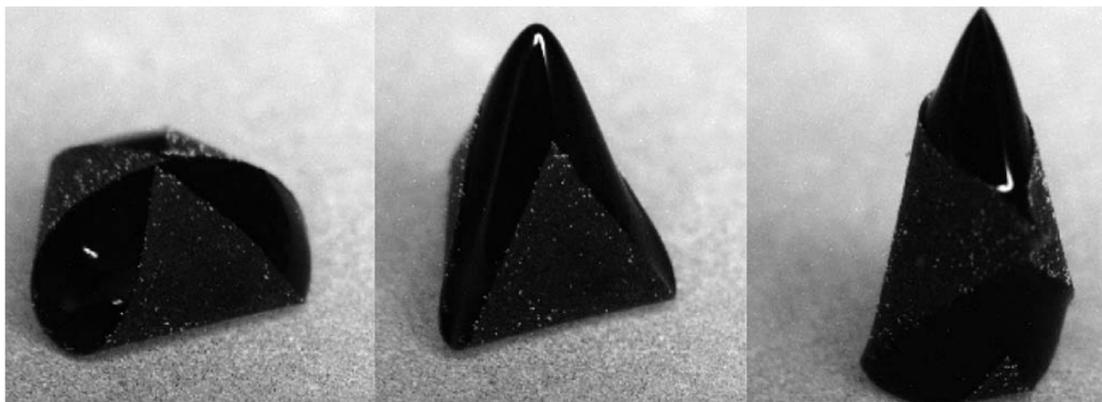
Deux techniques parviennent à assembler sans contact des volumes à partir de surfaces

DAVID LAROUSSIERE

Coup sur coup, deux équipes ont présenté deux méthodes originales pour transformer des surfaces tristement plates en volumes bien dodus à la manière des plieurs d'origami, mais sans utiliser les mains. Les feuilles se plient toutes seules !

L'équipe de l'université Paris-Diderot explique dans *Physical Review Letters* du 11 novembre comment une goutte liquide et un champ magnétique peuvent courber une membrane apparentée à la silicône. En 2007, ce groupe avait déjà démontré comment créer une pyramide à trois faces à partir d'une surface plane, en y déposant simplement une goutte en son centre. Par capillarité, la goutte « tire » sur les feuilles afin de s'en envelopper totalement, construisant ainsi quasi instantanément un objet pyramidal pointant vers le haut.

Dans la nouvelle expérience, la goutte liquide est désormais sensible à l'application d'un champ magnétique grâce à des particules magnétiques dissoutes en son sein. Ce ferrofluide se déforme dans le sens du champ appliqué. Sans champ, la capillarité l'emporte et les côtés de la pyramide commencent à se dresser. Puis, lorsque le champ magnétique est appliqué verticalement, la goutte aussi tente de grimper, s'opposant au rapprochement des pointes des triangles au sommet. Et si l'intensité du champ magnétique augmente



Trois phases de pliage d'une feuille entourant une goutte (liquide noir brillant) : la première sans champ magnétique et les suivantes avec. La dernière étape, sous fort champ, montre un changement brutal de configuration de la feuille.

UNIVERSITÉ PARIS-DIDEROT

encore, l'édifice en construction bascule soudainement, la base se retrouvant sur un côté et la goutte montant en pointe. Cette instabilité était inattendue et ouvre des perspectives pour des changements de conformation rapides et brutaux.

Des chercheurs de l'université de Caroline du Nord ont imaginé dans la revue *Soft Matter* du 10 novembre une tout autre approche. C'est une lampe à infrarouge qui sert à plier une feuille en un cube parfait sans contact. Ils partent d'un patron plat en polymère en forme de croix com-

portant les six faces carrées du futur cube. Au niveau des cinq « charnières », ils déposent de l'encre noire à l'aide d'une imprimante à jet d'encre. Puis ils éclairent et observent la formation spontanée de leur cube. En fait, comme la lumière est plus absorbée par l'encre que par le polymère, la portion située sous l'encre chauffe plus et se ramollit. Cela conduit à la « fermeture » de la charnière. En fonction de la largeur du dépôt d'encre, l'angle de pliage peut être ajusté pour correspondre aux 90 degrés d'un cube ou aux 120 degrés

d'une pyramide. En déposant de l'encre alternativement sous et sur le polymère, la feuille peut aussi se plier en accordéon.

La simplicité et l'élégance de ces deux méthodes ne devraient pas remplacer les plieurs professionnels, qui ont de toute façon des longueurs d'avance dans la complexité sur ces physiciens. Mais ces autoassemblages d'objets tridimensionnels pourraient intéresser les ingénieurs en micromécanique en quête d'interrupteurs, de balanciers ou autre actionneurs délicats à fabriquer à ces échelles. ■