

EMBRYOLOGIE

Le cœur naît sous tension



© Alexandre Francou

Image informatisée des cellules progénitrices cardiaques chez l'embryon de souris, permettant de quantifier la taille des cellules (du rouge, pour les plus grandes, au bleu, pour les plus petites) et de visualiser l'axe d'élongation des cellules, indicatif de tension épithéliale

Lors du développement embryonnaire, le cœur se forme à partir d'un cylindre de tissu rectiligne et creux : le tube cardiaque. L'élongation de ce tube se fait via l'ajout, à ses extrémités, de cellules dites progénitrices cardiaques. Celles-ci forment une couche de cellules organisées en épithélium, dans la continuité de chaque extrémité du tube cardiaque. Grâce à la visualisation directe de cette couche cellulaire et une série d'expériences sur des embryons de souris, l'équipe de **Robert Kelly**, directeur de

recherche Inserm à l'Institut de biologie du développement de Marseille, a découvert que l'addition de nouvelles cellules progénitrices induit en fait une tension dans l'épithélium. Laquelle favorise la bonne élongation du tube cardiaque. Cette découverte pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes à l'origine de certaines malformations cardiaques congénitales. **K. B.**

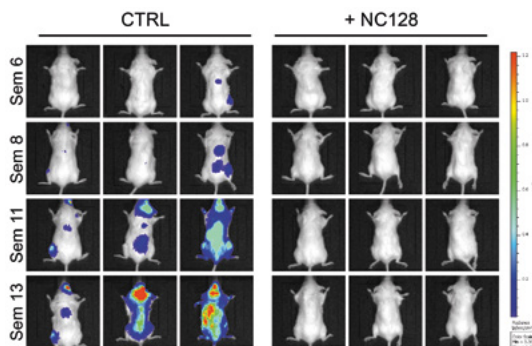
Robert Kelly : UMR 7288 CNRS – Aix-Marseille Université

A. Francou *et al.* *Nat. Commun.*, 30 mars 2017
doi : 10.1038/ncomms14770

Leucémie

Cibler une interaction néfaste

Les leucémies aiguës mégacaryoblastiques de l'enfant, ou LAM7, sont un sous-type de cancer du sang. Touchant moins d'une personne sur un million par an, elles sont rares, mais très agressives. En 2012, l'équipe de **Thomas Mercher** avait découvert que ces leucémies pouvaient dériver d'une fusion anormale des gènes *ETO2* et *GLIS2*. Lors d'une nouvelle étude, les chercheurs ont élucidé une partie des mécanismes par lesquels cette anomalie induit une LAM7. L'oncoprotéine fabriquée à partir de la fusion se fixe sur l'ADN des cellules. Ce faisant, elle altère l'expression de certains gènes, comme *ERG*, connu pour son implication dans d'autres cancers de mauvais pronostic. Par ailleurs, l'oncoprotéine interagit aussi avec la protéine normale *ETO2*. En utilisant une petite molécule baptisée NC128, les biologistes sont parvenus à bloquer cette interaction. Puis en amenant des cellules de patients à fabriquer cette même molécule NC128 – par introduction de son gène dans ces cellules – ils ont pu induire la mort de ces cellules leucémiques. Ce résultat indique que l'inhibition de l'interaction entre l'oncoprotéine *ETO2-GLIS2* et *ETO2* peut constituer une nouvelle stratégie thérapeutique pour les LAM7. **K. B.**



© Thomas Mercher/Inserm

Mesure de la propagation des cellules positives à l'oncoprotéine *ETO2-GLIS2* dans des souris immunodéficientes semaines après semaines, en présence (+NC128) ou non (CTRL) du peptide inhibant l'interaction entre *ETO2-GLIS2* et *ETO2*. Chez les souris ne produisant pas NC128, les cellules cancéreuses (en bleu, rouge et jaune) s'étendent dans l'organisme avec le temps. Chez les souris produisant NC128, il n'y a pas de propagation tumorale.

Thomas Mercher : unité 1170 Inserm – Université Paris-Sud 11/ Gustave-Roussy, Génétique et modélisation des leucémies de l'enfant

C. Thirant, C. Ignacimoutou, C.K. Lopez *et al.* *Cancer Cell*, 13 mars 2017
doi : 10.1016/j.ccell.2017.02.006

EN BREF

Parasites

Une molécule 2 en 1

AN3661, c'est le nom de la molécule testée pour lutter contre *P. falciparum* et *T. gondii*, agents responsables respectivement du paludisme et de la toxoplasmose. L'équipe de **Mohamed-Ali Hakimi**, de l'Institut pour l'avancée des biosciences, a montré qu'elle stoppait la prolifération des parasites, et identifié sa cible moléculaire : une enzyme impliquée dans la régulation des ARN messagers. Une bonne nouvelle face à l'augmentation de la résistance de *P. falciparum* aux traitements actuels et la faible efficacité de ceux contre la toxoplasmose. **J. C.**

Mohamed-Ali Hakimi : unité 1209 Inserm/CNRS – Université de Grenoble Alpes, Interactions hôte-pathogène et immunité contre l'infection

A. Palencia, A. Boudour *et al.* *EMBO Mol Med*, 1^{er} février 2017 ; doi : 10.15252/emmm.201607370

Neurotoxicité

Les effets de la cocaïne expliqués

En plus d'induire des troubles du comportement et de la cognition, la cocaïne entraîne la mort de certains neurones par un mécanisme faisant intervenir les mitochondries. Notamment, il est soupçonné que la cocaïne provoque l'ouverture de pores de leur membrane interne, perturbant leur perméabilité. **Éric Fontaine** et ses collègues grenoblois ont alors testé deux inhibiteurs de ce phénomène, sur une lignée de cellules modèles de neurones. Et montré qu'ils promouvaient bien la survie des neurones exposés à la cocaïne, preuve de l'implication de ces pores dans les effets neurotoxiques de la drogue. **J. C.**

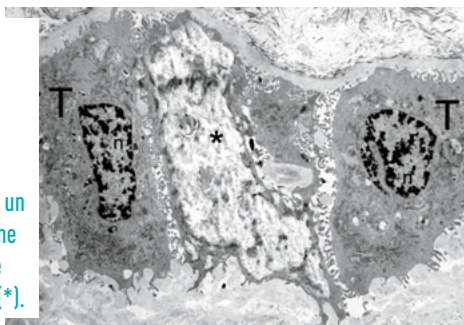
Éric Fontaine : unité 1055 Inserm – Université de Grenoble Alpes, Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée

F. Lamarque *et al.* *Neurochemistry International*, 20 avril 2017 ; doi : 10.1016/j.neuint.2017.04.010

GROSSESSE

L'accouchement, un rejet de greffe ?

➔ Image de microscopie électronique de la couche trophoblastique au niveau du futur site de rupture de la membrane fœtale. Deux trophoblastes (T) présentant un noyau (n) avec une chromatine peu compacte encadrent une cellule en cytololyse avancée (*).



© Méhats/A. Schmitt-Institut Cochin

La grossesse induit un état de tolérance immunitaire maternelle à l'égard du fœtus, afin qu'il soit accepté par l'organisme de la mère. Et si l'accouchement, qui signe la fin de cette cohabitation, était assimilable à un rejet de greffe ? En combinant génomique, transcriptomique et immunohistochimie, **Louis Marcellin**, doctorant à la maternité Cochin et **Céline Méhats**, chercheuse à l'Institut Cochin, ont mis en évidence un changement majeur dans l'expression génique et l'activation des lymphocytes au terme de la grossesse, au niveau du futur site de rupture de la membrane fœtale. Activation des lymphocytes NK⁺, déclin des macrophages⁺ immunotolérants, présentation d'antigènes fœtaux au système immunitaire maternel, perçus alors comme « non-soi »... Cette cascade d'évènements aboutit au « rejet » du fœtus et au déclenchement du travail, suivi par une inflammation aiguë. S'il reste à définir des marqueurs vaginaux en complément de cette signature moléculaire, cet éclairage sur les mécanismes immunitaires en jeu lors du terme de la grossesse est très intéressant, notamment pour la prise en charge des risques d'accouchements prématurés. **A. F.**

⚡ **Lymphocyte NK (pour Natural Killers).**

Type de lymphocytes, qui intervient dans le cadre de l'immunité innée, capable de détruire une cellule étrangère.

⚡ **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

Louis Marcellin, Céline Méhats :

unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, DRC, Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction

✉ L. Marcellin et al. *J Immunol*, 1^{er} février 2017
doi : 10.4049/jimmunol.1601482

Barrière intestinale

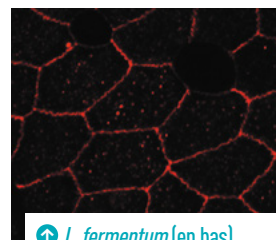
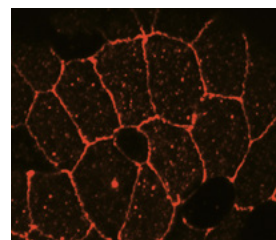
Un probiotique pour le bien des nouveau-nés

Prévenir les troubles de la barrière intestinale et les nombreuses maladies associées, allant des allergies alimentaires aux colites, grâce aux probiotiques, ces microorganismes aux effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ? C'est l'idée du travail réalisé par l'équipe de **Michel Neunlist**, à Nantes. Elle a soumis de jeunes rats à différents stress et à une supplémentation en *Lactobacillus fermentum*, une souche bactérienne isolée du lait humain, connue pour ses effets probiotiques et son effet stimulant sur le système immunitaire. Ses résultats montrent que *L. fermentum* réduit la perméabilité de la barrière intestinale, notamment au niveau de l'intestin grêle, diminue le taux de corticostérone dans le sang – un marqueur du stress –, module l'expression de certaines protéines et la production de cytokines – des molécules liées à l'inflammation – et améliore les facultés exploratoires des jeunes rats.

Cette étude inédite laisse envisager l'utilisation de *L. fermentum* pour prévenir et/ou traiter les troubles gastro-intestinaux liés aux altérations de la barrière intestinale et au stress chez les nouveau-nés. **A. F.**

Michel Neunlist : unité 1235 Inserm – Université de Nantes, Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

✉ T. Vanhaecke et al. *Neurogastroenterol Motil*, 31 mars 2017 ; doi : 10.1111/nmo.13069



© Tiphaine Vanhaecke/Inserm

➔ *L. fermentum* (en bas) augmente l'expression de ZO-1 (en rouge) au niveau des jonctions serrées des cellules épithéliales de l'iléon chez le rat nouveau-né.



QUESACO

Maladie du soda

Aussi appelée maladie du foie gras, elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie, entraînant un état inflammatoire néfaste. Cette inflammation est aussi connue sous le terme de stéatohépatite non alcoolique, ou sous son acronyme anglais NASH (pour *Non Alcoholic Steato Hepatitis*). « Non alcoolique », car les patients qui en souffrent présentent les mêmes lésions du foie que lors d'une hépatite due à une consommation chronique

d'alcool alors même qu'ils en consomment peu ou pas du tout. En revanche, ils sont généralement en surpoids : la NASH est associée à un régime riche en gras et en sucre... comme celui des consommateurs de sodas ! Le problème, c'est que la maladie reste tout d'abord asymptomatique, avant d'évoluer en cirrhose, et potentiellement vers un cancer du foie. L'équipe dirigée par **Philippe Gual** et **Albert Tran**, au C3M, vient d'identifier une protéine au rôle déterminant dans son développement : CD44, portée

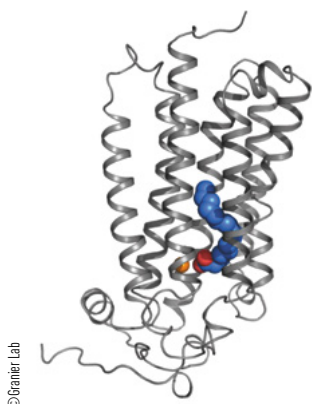
par les cellules immunitaires. Chez les patients obèses, son expression dans le foie est en effet fortement augmentée. Mais si l'on parvient à la diminuer, la NASH est corrigée. CD44 pourrait donc être une cible thérapeutique, offrant un espoir de traitement contre cette maladie qui n'en bénéficie pas jusqu'ici. **J. C.**

Philippe Gual, Albert Tran : unité 1065 Inserm – Université Nice Sophia Antipolis, Complications hépatiques de l'obésité

✉ S. Patoureaux, D. Rousseau et al. *J Hepatol*, 16 mars 2017
doi : 10.1016/j.jhep.2017.03.003

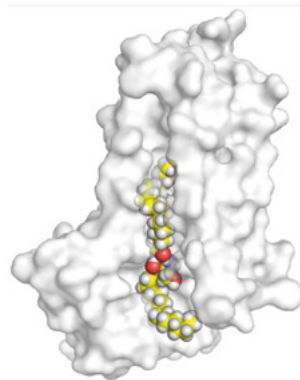
OBÉSITÉ

Deux récepteurs sous toutes les coutures



➔ À gauche, visualisation en 3D d'ADIPOR2 (gris) en interaction avec un acide gras (bleu et rouge) et l'atome de zinc (orange) impliqué dans la réaction d'hydrolyse

➔ À droite, visualisation en 3D d'ADIPOR1 (gris clair) avec un céramide (jaune et rouge), substrat de la réaction d'hydrolyse modélisée



© Granier Lab

Si les effets bénéfiques de l'adiponectine sur les pathologies liées à l'obésité sont bien connus, les mécanismes d'actions précis de cette hormone le sont moins. Grâce aux travaux de **Sébastien Granier** et son équipe de Montpellier, on en sait plus. En révélant l'architecture tridimensionnelle de deux de ses récepteurs, ils ont également confirmé leur fonction : ADIPOR1 et ADIPOR2 agissent en hydrolysant un lipide pour former deux molécules, qui vont ensuite activer d'autres réactions cellulaires. Ils transmettent ainsi

le « message » de l'adiponectine, produite par le corps pour réguler son métabolisme. Ces travaux pourraient permettre de créer de nouvelles molécules mimant l'action de l'adiponectine – trop instable pour être utilisée telle quelle comme traitement – sur ses récepteurs. **F. M.**

Sébastien Granier : unité 1191 Inserm/CNRS – Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle

✉ I. Vasiliaskaitė-Brooks, R. Sounier *et al. Nature*, 22 mars 2017
doi : 10.1038/nature21714

Diabète

Des cellules souches transformées en adipocytes beiges

Il y a quelques années, les chercheurs ont découvert qu'en plus de nos blancs adipocytes, chargés de stocker les graisses, existent des adipocytes beiges. Leur particularité ? S'ils emmagasinent aussi le gras, ils sont néanmoins capables, dans certaines conditions, de produire de la chaleur... en brûlant leur stock de graisse ! Dans la lutte contre l'obésité et le diabète de type 2, au cours desquels le tissu adipeux est présent en excès, l'activation de ces adipocytes beiges présente donc un espoir thérapeutique. Encore faut-il pouvoir étudier ces rares cellules, principalement présentes entre les épaules et au-dessus des clavicules chez l'Homme. C'est là que les travaux de **Corinne Vigouroux** et ses collègues interviennent. Au Centre de recherche

Saint-Antoine, les chercheurs ont en effet mis au point un protocole efficace de production de ces adipocytes beiges. En trois étapes, et 20 jours, des cellules souches pluripotentes induites humaines sont différenciées en cellules qui présentent des marqueurs et fonctionnalités spécifiques de ces adipocytes. Greffées chez des souris, ils s'organisent en tissu adipeux bien structuré et vascularisé. Un nouvel outil évolutif est ainsi désormais disponible pour modéliser des maladies métaboliques et tester des molécules thérapeutiques. **J. C.**

Corinne Vigouroux : unité 938 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Lipodystrophies génétiques et acquises

✉ A.-C. Guénant, N. Briand *et al. Diabetes*, 7 mars 2017
doi : 10.2337/db16-1107

Surdité

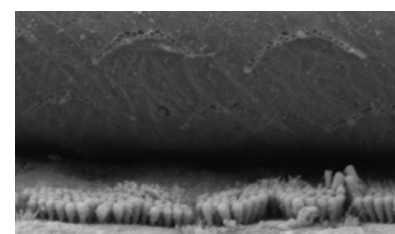
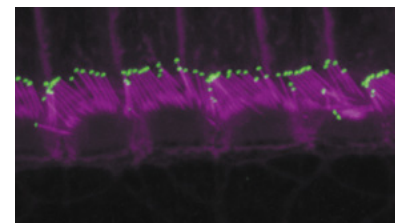
L'actine au cœur de l'ouïe

La surdité, congénitale et surtout acquise avec l'âge, devient un enjeu de santé publique avec l'augmentation de l'espérance de vie. Dans le cas de l'une de ces surdités – le rare syndrome de Chudley-McCullough (SCMC), la mutation d'un gène, *GPSM2*, avait été mise au jour. En étudiant un modèle murin de la maladie, l'équipe de **Mireille Montcouquiol** à Bordeaux vient de mettre en évidence une fonction de *GPSM2* : la protéine régule la croissance du cytosquelette d'actine, et si elle n'est pas fonctionnelle, les cellules ciliées de l'oreille interne ne peuvent plus transmettre les ondes sonores sous forme de signaux électriques aux cellules nerveuses. D'où la surdité précoce et sévère des patients. La même perturbation de la croissance des filaments d'actine dans les neurones par la mutation de *GPSM2* pourrait être la cause des anomalies cérébrales également observées chez les patients atteints du SCMC. **F. M.**

Mireille Montcouquiol : unité 1215 Inserm – Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie

✉ **Cytosquelette**. Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules qui leur confère leur structure et leurs propriétés mécaniques.

✉ S. A. Mauriac, Y. E. Hien *et al. Nat Commun.*, 7 avril 2017
doi : 10.1038/ncomms14907



© Inserm/Mireille Montcouquiol - Andrew Forge/UCI, UK

➔ En haut (surface d'une cochlée de souris contrôle), la présence de *Gpsm2* (vert) à l'extrémité des stéréocils des cellules auditives (violet) permet l'allongement de ces structures riches en actine. La mutation de *Gpsm2* conduit à leur raccourcissement (en bas).