

CERVEAU

Notre métabolisme change selon notre sexe

Mâles et femelles diffèrent en bien des points. Notamment le métabolisme, c'est-à-dire l'ensemble des réactions biochimiques qui se déroulent dans notre corps, est fortement influencé par le sexe. Grâce à la métabolomique, un outil qui permet de mettre en lumière ces différences, des chercheurs coordonnés par

Pascal Reynier de l'équipe Mitolab à Angers ont montré un dimorphisme sexuel dans trois régions du cerveau de souris : le cortex frontal, le tronc cérébral et le cervelet. Ils se sont ainsi intéressés à 129 molécules, des métabolites, issues de ce métabolisme cérébral. Et plus de la moitié montraient des profils diffé-

rents chez les femelles et les mâles, dans leur concentration notamment. Ces métabolites différenciants sont impliqués dans des processus variés tels que la neurotransmission, la production énergétique et le stress oxydant. Ces découvertes pourraient à terme aider à expliquer pourquoi certaines maladies neurolo-

giques s'expriment différemment en fonction du sexe, et pourquoi certains médicaments ont une efficacité et un risque de toxicité différents chez la femme et l'homme.

B. S.

Pascal Reynier : unité 1083 Inserm/CNRS/Université d'Angers, Physiopathologie mitochondriale et cardiovasculaire

F. Chabrun *et al.* *Prog Neurobiol.*, 23 septembre 2019 ; doi : 10.1016/j.pneurobio.2019.101698

OBÉSITÉ

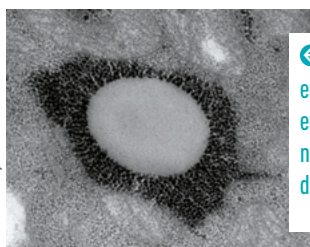
Le stockage de sucre, préalable à celui de graisses brunes

Contrairement à la graisse blanche, qui constitue plus de 95 % du tissu adipeux chez l'Homme et dont un surplus est responsable de l'obésité, la graisse brune, en brûlant des calories, permet de générer de la chaleur. Pour développer de nouvelles voies qui favorisent la présence de graisse brune afin de traiter l'obésité ou le diabète, une étude menée par **Alicia Mayeuf-Louchart**, chercheuse à Lille sous la direction d'**Hélène Duez**, directrice de recherche Inserm, a permis de caractériser sa formation lors du développement embryonnaire chez la souris. Les chercheurs ont montré que la formation des gouttelettes de gras, qui seront contenues dans les futurs adipocytes bruns, les cellules spécialisées dans le stockage

final de la graisse brune, passe par un stockage intermédiaire de glycogène, une forme de sucre complexe, source d'énergie de l'organisme. Celui-ci est ensuite soumis à une glycolyse, un processus au cours duquel il se dégrade lui-même. Jusqu'alors les stockages de sucre et de graisse étaient considérés comme indépendants : la découverte de cette connexion pourrait aider à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant ce nouvel acteur qu'est le glycogène afin de promouvoir la formation de graisse brune bénéfique. **A. B.**

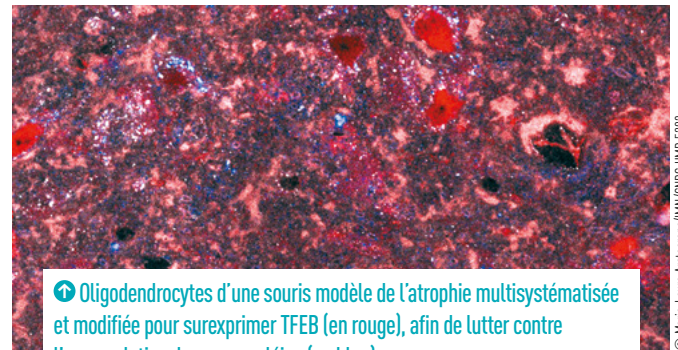
Alicia Mayeuf-Louchart, Hélène Duez : unité 1011 Inserm/Institut Pasteur de Lille - Université Lille 2 Droit et santé, Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

A. Mayeuf-Louchart *et al.* *Cell Rep.*, 5 novembre 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.09.073



Gouttelette lipidique en formation (en blanc), entourée de glycogène (en noir), dans du tissu adipeux d'embryon de souris

Maladies neurodégénératives

La dégradation de l' α -synucléine protège les neurones

Oligodendrocytes d'une souris modèle de l'atrophie multisystématisée et modifiée pour surexprimer TFEB (en rouge), afin de lutter contre l'accumulation de α -synucléine (en bleu)

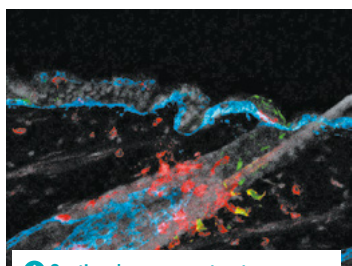
La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par une accumulation de la protéine α -synucléine au sein des neurones, formant des agrégats progressivement toxiques pour le cerveau. Dans une autre maladie marquée par des troubles parkinsoniens et qui implique également l' α -synucléine, l'accumulation se fait dans les oligodendrocytes, des cellules protectrices des neurones. Une étude menée par **Benjamin Dehay**, chercheur Inserm à l'Institut des maladies neurodégénératives à Bordeaux, a permis de tester une nouvelle cible thérapeutique pour éliminer l' α -synucléine, en activant un des systèmes de dégradation des protéines, appelé « autophagie », chez des souris et des rats mutés pour surexprimer le facteur de transcription TFEB. Celui-ci est une protéine qui régule l'autophagie et la synthèse des lysosomes, des vésicules présents au cœur des cellules et capables de digérer les déchets produits par l'autophagie. Résultats : la surexpression du facteur TFEB dans les neurones pour la maladie de Parkinson et dans les oligodendrocytes dans le cas de l'atrophie multisystématisée a bien permis d'empêcher la mort des neurones, démontrant l'intérêt de cette piste thérapeutique contre ces deux maladies. **A. B.**

Benjamin Dehay : UMR 5293 CNRS/Université de Bordeaux

M.-L. Arotcarena, M. Bourdenx *et al.* *JCI Insights*, 22 août 2019 ; doi : 10.1172/jci.insight.129719

Systeme immunitaire

La communi- cation entre globules blancs modélisée



Section de peau montrant une accumulation de cellules dendritiques autour d'un follicule pileux (en rouge)

© Inserm/Béatrice De Bois / Jean Barausse

La communication entre cellules passe par de multiples signaux moléculaires qui fonctionnent comme les mots d'un langage complexe, dont la grammaire reste encore largement incomprise. L'équipe de **Vassili Soumelis**, médecin et chercheur de l'unité Immunologie humaine, pathophysiologie, immunothérapie à l'hôpital Saint-Louis à Paris, a mis au point un modèle expérimental de communication entre cellules dendritiques et lymphocytes T auxiliaires, deux types de cellules immunitaires. Celui-ci a d'une part permis de quantifier 36 signaux de communication émis par les cellules dendritiques et 17 cytokines, des substances qui agissent à distance sur d'autres cellules, sécrétées par les lymphocytes T auxiliaires. Les scientifiques ont d'autre part développé un modèle mathématique qui relie ces molécules à la réponse immunitaire induite. Ce travail a confirmé 56 mécanismes déjà décrits et aussi révélé 290 potentiellement nouveaux mécanismes de la polarisation des lymphocytes T auxiliaires, au cours desquels les lymphocytes T, après « discussion » avec les cellules dendritiques, vont libérer telle ou telle cytokine. La mise au point de ce modèle expérimental pourra à terme guider le développement de vaccins et d'immunothérapies, et inspirer des applications dans d'autres systèmes cellulaires. **A. B.**

Vassili Soumelis : unité 932 Inserm/Université Paris-Descartes/Institut Curie, Immunité et cancer – ENS, Agro Paris Tech ; unité 976 Inserm/Université Paris Diderot, Immunologie humaine, pathophysiologie, immunothérapie

M. Grandclaudeon *et al.* *Cell*, 3 octobre 2019 ; doi : 10.1016/j.cell.2019.09.012

HÉPATITE B

Une molécule empêche la multiplication du virus

Comment lutter contre les virus ? La plupart des médicaments antiviraux ciblent des protéines virales qui sont impliquées dans la réplication du matériel génétique du virus. En inhibant celles-ci, on empêche la multiplication du virus, donc on stoppe l'infection. Dans celui de l'hépatite B, une protéine suscite ainsi l'intérêt des chercheurs. Dénommée Core (ou Hbc), elle intervient dans la formation de la capsid, sorte de cage

moléculaire qui protège le matériel génétique du virus et est essentielle à la réplication de son génome. L'équipe d'**Hugues de Rocquigny**, à l'université de Tours, en collaboration avec une équipe Inserm de Lyon, a caractérisé l'action d'un inhibiteur dirigé contre cette protéine. En observant ce dernier dans des cellules de foie humaine infectées par microscopie électronique, ils ont découvert qu'il provoque une agrégation des capsides conduisant à leur dénaturation, empêchant l'action d'Hbc et ainsi stoppant l'infection virale. Des résultats qui aident à mieux comprendre le fonctionnement de cette classe d'antiviraux. **B. S.**

En orange, les particules virales du virus de l'hépatite B



© Erskine Palmer/IOC

Hugues de Rocquigny : unité 1259 Inserm/université de Tours, Morphogénèse et antigénicité du VIH et des virus des hépatites

V. Rat *et al.* *Antiviral Res.*, 11 juillet 2019 ; doi : 10.1016/j.antiviral.2019.104557

VIRUS

Le bon équilibre de la réponse immunitaire

Lorsque notre corps est attaqué par un agent pathogène, cela déclenche une quantité de réactions immunitaires. Parmi celles-ci, la production de protéines, les interférons, qui induisent la synthèse d'autres protéines, antivirales ou antibactériennes. L'équipe de **Sébastien Nisole**, chercheur Inserm de l'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier, a découvert comment la production d'interférons était régulée dans les cellules dendritiques plas-

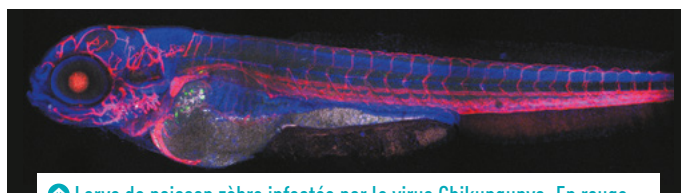
macytoïdes (pDC), des cellules immunitaires spécialisées dans cette tâche. Un processus crucial car la surproduction et la pénurie d'interférons sont néfastes. Ainsi, les chercheurs ont montré que cet équilibre est le résultat de l'activité de deux protéines antagonistes : TRIM8 active la synthèse, tandis que Pin1 l'inhibe. Un mécanisme montré in vitro sur des pDC humaines, en réaction à une infection du VIH ou du virus de la grippe, et in vivo chez des poissons zèbres infectés

par le virus chikungunya. Ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes de la réponse immunitaire et pourraient aussi aider à la mise au point de nouvelles thérapies

contre certaines maladies auto-immunes qui impliquent la production d'interférons. **B. S.**

Sébastien Nisole : UMR 9004 CNRS/Université de Montpellier

G. Maarifi *et al.* *Science Advances* (sous presse)



Larve de poisson zèbre infectée par le virus Chikungunya. En rouge, les vaisseaux sanguins ; en bleu, les cellules ; en vert, les interférons ; en blanc, le virus.

© Institut Pasteur / Valérie Briolot et Jean-Pierre Leivaud

Maladie de Charcot

FUS détériore le lien entre nerf et muscle

La maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique, provoque un affaiblissement des muscles, jusqu'à leur paralysie. En cause : la mort des neurones qui activent les muscles, appelés « motoneurones ». Parmi les patients, 1 % présentent une mutation sur le gène codant la protéine FUS et développent des formes particulièrement graves, précoces et foudroyantes. Un consortium de chercheurs dont fait partie l'équipe de **Luc Dupuis** à Strasbourg a découvert les mécanismes sous-jacents à ce phénomène : FUS est impliquée dans

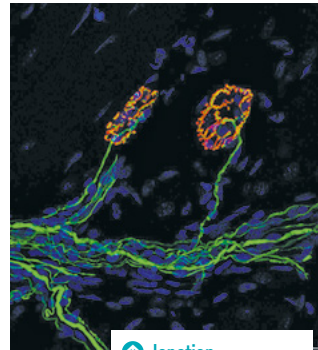
la formation de la partie musculaire des jonctions neuromusculaires, des synapses où se transmet l'information entre le nerf et le muscle.

Un résultat obtenu grâce à des souris porteuses d'une mutation sur le gène FUS, chez lesquelles ces jonctions étaient moins nombreuses et plus petites. Le mécanisme est identique chez l'humain : l'observation de neurones moteurs issus de culture de cellules souches de patients touchés par cette forme sévère montre en effet que ces jonctions sont défectueuses.

B. S.

Luc Dupuis : unité 1118 Inserm/Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

G. Picchiarelli *et al. Nat Neurosci.*, 7 octobre 2019 ; doi : 10.1038/s41593-019-0498-9



↑ Jonction neuromusculaire dans un muscle de souris

CANCER DU CÔLON

De nouveaux mécanismes expliquent l'apparition de tumeurs

Dans le cancer du côlon, seule une fraction des cellules tumorales, appelées « cellules souches cancéreuses » (CSC), sont capables d'initier la formation de tumeurs et sont considérées comme responsables des récurrences. Ces CSC sont sous l'influence d'autres cellules du microenvironnement entourant la tumeur, comme les cellules gliales entériques (CGE), qui maintiennent la barrière épithéliale intestinale. Or l'impact de celles-ci sur les CSC et la formation de tumeurs n'avait jamais été étudié. Une équipe, dirigée par **Laurianne Van Landeghem**, initialement membre de l'unité Inserm Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau à Nantes puis de l'université de Caroline du Nord aux États-Unis, a montré que les CGE, en réponse à l'interleukine-1 (IL-1), une molécule sécrétée par les cellules épithéliales de la tumeur, produisent et libèrent de la prostaglandine E2. En retour, cette molécule active les CSC du côlon et stimule ainsi la formation de tumeurs. **A. B.**

Laurianne Van Landeghem : unité 1235 Inserm/Université de Nantes ; Université de Caroline du Nord, États-Unis

S. Valès *et al. EBioMedicine*, novembre 2019 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2019.09.045

QUESACO

SDHI

Les SDHI, ou inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDH), sont très utilisés pour empêcher les moisissures de proliférer sur les céréales, les fruits et les légumes, et pour tuer les nématodes sur les pelouses des stades. Ils bloquent la SDH, une enzyme clé de la respiration cellulaire, un processus essentiel à la vie qui permet de produire de l'énergie à partir des nutriments. Mais les SDHI affectent également ce dernier chez d'autres organismes vivants. « Ils bloquent aussi bien l'enzyme du ver de terre, de l'abeille que de l'Homme », constate la biochimiste **Paule Bénit** dans l'équipe de **Pierre Rustin** au laboratoire NeuroDiderot à Paris. Plusieurs autres chercheurs ont montré depuis les années 1990 que les blocages de la SDH provoquent de graves encéphalopathies et divers cancers. L'inquiétude vis-à-vis des SDHI reste infondée selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), une opinion que ne partage pas la Commission nationale de déontologie et alertes en santé publique et environnement. L'Anses maintient pour l'instant l'usage

agricole des SDHI tout en suggérant de développer des recherches. Pour **Sylvie Bortoli**, spécialiste de la toxicologie au laboratoire T3S à Paris, il serait souhaitable que les tests réglementaires avant mise sur le marché évoluent pour mieux prendre en compte les mécanismes d'action des SDHI. En effet, ils n'évaluent pas les modifications épigénétiques qui entraînent des changements dans l'expression des gènes de notre ADN, ni les dysfonctionnements du métabolisme énergétique, ces deux processus étant impliqués dans la survenue de tumeurs après un blocage de la SDH chez l'être humain. Les tests devraient aussi mieux intégrer les effets toxiques des SDHI sur les écosystèmes et la biodiversité, qui pourraient avoir à long terme des conséquences sur la santé humaine.

A. M.

Paule Bénit, Pierre Rustin : unité 1141 Inserm/Université Paris Diderot

Sylvie Bortoli : UMR 1124 Inserm/Université Paris Descartes, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs (T3S)

P. Bénit *et al. PLoS One*, 7 novembre 2019 ; doi : 10.1371/journal.pone.0224132

T. Bourgeron *et al. Nat Genet.*, 11 octobre 1995 ; 11 (2) : 144-9

A.-P. Gimenez-Roqueplo *et al. Am J Hum Genet.*, décembre 2001 ; 69 (6) : 1186-97