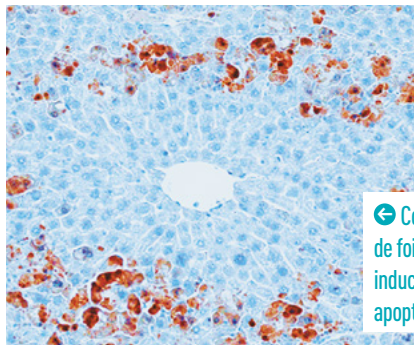


CANCER

Le pouvoir de vie et de mort du récepteur MET

Situé à la surface des cellules épithéliales de la peau et de l'intérieur de diverses cavités (bouche, tube digestif...), le récepteur MET appartient à la famille des « récepteurs à activité tyrosine kinase ». Ciblées par des traitements anticancer d'un nouveau genre, dits de « thérapie ciblée » (qui détruisent uniquement les cellules cancéreuses), ces protéines favorisent la prolifération et la survie des cellules – cancéreuses ou non. En 2013, l'équipe de **David Tulasne**, directeur de recherche Inserm à l'institut Pasteur de Lille, a découvert que MET peut aussi, au contraire, induire la mort programmée des cellules, ou apoptose. En étudiant des souris modifiées génétiquement, les chercheurs lillois ont levé un pan du voile sur le mécanisme d'action via lequel MET exerce son double pouvoir antinomique. L'équipe a observé que le clivage de MET par une enzyme dite « caspase » génère un fragment protéique : p40MET. Celui-ci déclenche un transfert de calcium entre deux compartiments cellulaires, le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Ce mouvement d'ions aboutit à la mort de la cellule. De quoi développer de nouvelles thérapies anticancer qui ciblent le récepteur MET ? **K. B.**



David Tulasne : unité 1277 Inserm/CNRS/Institut Pasteur de Lille, Hétérogénéité, plasticité et résistance aux thérapies des cancers

L. Duplaquet *et al.* *Elife*, 24 février 2020 ; doi : 10.7554/eLife.50041

↳ Coupe d'un lobule hépatique de foie de souris traité avec un inducteur d'apoptose. Les cellules apoptotiques apparaissent en rouge.

Épilepsie du nourrisson

Enfin un modèle préclinique !

Si les crises d'épilepsie touchent 1 % de la population, une forme particulièrement précoce et sévère concerne les nouveau-nés pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace à ce jour. Jusqu'à présent, les connaissances et les moyens de lutte contre la maladie étaient bloqués par le manque de modèles de travail qui demeuraient imparfaits. **Laurent Villard**, directeur de recherche Inserm, et son équipe du Centre de génétique médicale de Marseille se sont penchés sur la génétique de la pathologie en quête de réponses. En effet, chez environ un nourrisson concerné sur deux, une anomalie génétique est responsable de l'apparition des crises (lorsque les causes acquises ont été exclues). Parmi les plus fréquentes, des mutations du



↳ L'épilepsie du nourrisson est une maladie neurologique rare impliquant des mutations génétiques.

gène *KCNQ2*, qui code pour un canal ionique important pour l'activité électrique des neurones. En insérant une mutation délétère chez la souris, les chercheurs ont réussi à créer le premier modèle de ces épilepsies sévères liées à *KCNQ2*. « *Développant des crises d'épilepsie sévères, spontanées et précoces, cette souris transgénique reproduit parfaitement la pathologie humaine* », explique Laurent Villard. Ce nouvel outil permettra d'obtenir des données essentielles sur la maladie pour espérer identifier des traitements efficaces. **M. R.**

Laurent Villard : unité 1251 Inserm/Aix-Marseille Université

M. Milh *et al.* *Epilepsia*, 2 avril 2020 ; doi : 10.1111/epi.16494

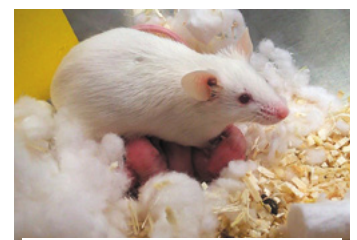
Hypothyroïdie maternelle

Un facteur de risque du diabète de type 2 chez la descendance

Pendant la grossesse, un déséquilibre hormonal chez la mère peut avoir des conséquences pour sa progéniture. Parmi ces déséquilibres, l'hypothyroïdie maternelle survient chez 0,5 % des femmes enceintes. **Marie Schaeffer**, chercheuse Inserm, et son équipe de l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier ont pu démontrer que ce manque d'hormones thyroïdiennes chez la mère

impacte le développement et le fonctionnement des cellules pancréatiques chez le fœtus. En outre, ce phénomène augmente le risque de diabète de type 2 induit par un régime gras chez la progéniture. En effet, à l'âge adulte, des souriceaux élevés par des mères avec une hypothyroïdie maternelle développent une tolérance au glucose plus importante et une sensibilité accrue à l'insuline. Et après huit semaines de

régime riche en graisse, leur prise de poids est 20 % plus importante. L'hypothyroïdie maternelle induit donc une altération des fonctions pancréatiques chez la descendance sur le long terme qui est maintenue chez une deuxième génération. « *La connaissance des antécédents permettra un suivi plurigénérationnel de la pathologie, et notamment d'informer les personnes à*



↳ Souriceaux avec leur mère hypothyroïdique

risque, d'anticiper la maladie et de mieux prévenir le diabète de type 2 », précise Marie Schaeffer. **M. R.**

Marie Schaeffer : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

Y. Kernkem *et al.* *Diabetologia*, 30 mai 2020 ; doi : 10.1007/s00125-020-05172-x

Maladies neurodégénératives

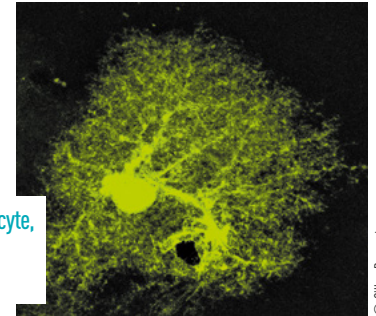
Un acide aminé anti-déclin cognitif

Une supplémentation de l'alimentation en acide aminé L-sérine pourrait contribuer à atténuer la perte de mémoire liée à la maladie d'Alzheimer. C'est ce que suggère une étude menée chez la souris par les équipes d'**Aude Panatier**, au Neurocentre Magendie de Bordeaux, et de **Gilles Bonvento**, au Laboratoire des

maladies neurodégénératives à Fontenay-aux-Roses. Il est apparu que la chute de la consommation de glucose par le cerveau, au tout début de la maladie, conduit à une réduction de la production de L-sérine par les astrocytes, des cellules cérébrales qui soutiennent les neurones. Or cet acide aminé est le précurseur de la D-sérine,

nécessaire pour activer des protéines neuronales impliquées dans la mémoire : les récepteurs synaptiques NMDA. La supplémentation de l'alimentation des souris en L-sérine a permis de restaurer leurs fonctions de mémorisation. Il sera nécessaire de tester l'efficacité de ce composé sur l'Homme lors d'essais cliniques encadrés. **K. B.**

➔ Morphologie d'un astrocyte, cellule gliale qui produit la L-sérine dans le cerveau



© Gilles Bonvento

Aude Panatier : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux, équipe Relations glie-neurone

Gilles Bonvento : UMR 9199 CNRS/CEA/Université Paris-Saclay

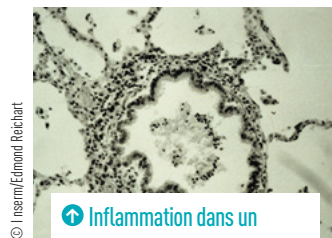
J. Le Douce *et al. Cell Metab.*, 3 mars 2020 ; doi : 10.1016/j.cmet.2020.02.004

PNEUMONIE NOSOCOMIALE

Quand l'immunité se retrouve paralysée

La pneumonie nosocomiale est une infection pulmonaire aiguë due à des bactéries contractées à l'hôpital. Mortelle dans 10 % des cas, elle touche cinq fois plus les rescapés d'une inflammation systémique, une réponse immunitaire intense, liée à un choc traumatique, à une infection générale grave (sepsis) ou à une chirurgie majeure.

Avec les équipes d'Antoine Roquilly du CHU de Nantes et de José Villadangos de l'université de Melbourne, l'équipe de **Jérémy Poschmann**, chercheur Inserm au Centre de recherche en transplantation et immunologie (CRTI) de Nantes, a analysé des cellules immunitaires particulières issues de souris victimes d'une première infection grave : les macrophages des alvéoles pulmonaires (MA). Résultat : plus de 50 % de ces MA n'étaient plus capables de « manger » les bactéries par phagocytose. Cette « immunoparalysie » s'est avérée liée à la stimulation de la protéine régulatrice du signal α (SIRP α), connue pour



© Inserm/Edmond Reichart

➔ Inflammation dans un poumon pathologique. L'alvéole est entourée de macrophages épaississant sa paroi.

brider les macrophages. Des cellules phagocytaires provenant d'humains rescapés d'une inflammation généralisée présenteraient aussi des altérations semblables ; et ce, jusqu'à six mois après la fin de l'inflammation. En outre, le blocage de SIRP α via des anticorps a restauré la phagocytose de ces cellules. De quoi réfléchir à des thérapies plus efficaces contre les pneumonies secondaires.

K. B.

Jérémy Poschmann : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, équipe Cellules dendritiques et immunorégulation en transplantation et immunopathologies

A. Roquilly *et al. Nat Immunol.*, 18 mai 2020 ; doi : 10.1038/s41590-020-0673-x

Cancer

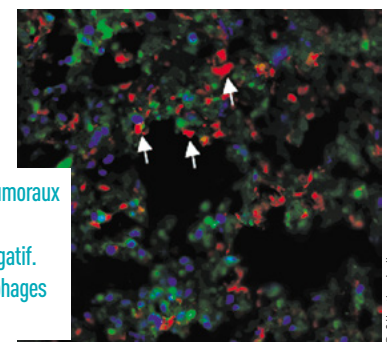
Des vésicules pour bloquer les métastases

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, et les chiffres ne devraient être que plus sombres dans les années à venir. Et les métastases sont la cause principale de décès liés aux cancers. Les bloquer, c'est sauver de nombreuses vies. **Sébastien Jauliac**, chercheur Inserm, et son équipe de l'institut de recherche Saint-Louis à Paris ont exploré une nouvelle forme de thérapie en utilisant des vésicules extracellulaires pour lutter contre les cancers très agressifs, dont le cancer du sein. Ils ont identifié le facteur NFAT3, capable de bloquer l'invasion cellulaire et la formation de métastases. En cheval de Troie, ces vésicules extracellulaires transfèrent ces capacités inhibitrices aux cancers dépourvus de ce facteur, dans l'optique de limiter le développement métastatique. Et avec succès ! Les vésicules produites par les cellules qui expriment NFAT3 bloquent in vitro l'invasion cellulaire maligne de différents cancers agressifs et inhibent la prolifération tumorale tout en provoquant la mort cellulaire. In vivo chez la souris, à la fois la croissance tumorale et l'apparition de métastases sont bloquées. Mais si ce nouvel outil antitumoral et antimétastatique semble très prometteur, il faudra encore attendre quelques années avant sa mise à disposition clinique. **M. R.**

Sébastien Jauliac : unité 976 Inserm/Université de Paris, Immunologie humaine, physiopathologie et immunothérapie

L. Cardoso Bueno de Camargo *et al. Sci Rep.*, 2 juin 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-65844-x

➔ Coupes congelées de tissus tumoraux de souris xéno greffées avec des carcinomes mammaires triple négatif. Les flèches indiquent des macrophages de souris infiltrant la tumeur.



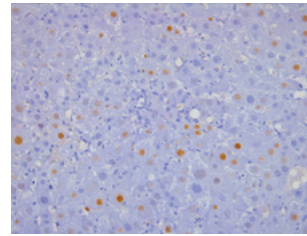
© Sébastien Jauliac

VIELLISSEMENT

Bloquer la sénescence pour régénérer les organes

Si à la naissance les mammifères peuvent régénérer certains de leurs organes, tels le cœur ou le foie, ce pouvoir diminue rapidement, jusqu'à quasiment disparaître à l'âge adulte. L'équipe de **William Keyes**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch, a découvert que l'administration d'un traitement permettant d'atténuer la sénescence, la lente dégradation des fonctions cellulaires à l'origine du vieillissement, pourrait restaurer cette capacité. Dans des cellules de foie de souris adultes, amputé de ses deux

tiers et au stade du déclin de ses capacités régénératives, les chercheurs ont constaté une augmentation de l'expression du gène p21, impliqué dans la sénescence. La suppression de ce gène a permis une régénération du foie trois jours après l'ablation, similaire à celle de jeunes souris. L'injection de la molécule ABT-737, qui atténue le processus de sénescence en favorisant – semble-t-il – la mort programmée des cellules sénescents, a diminué l'expression de p21 et restauré la régénération du foie. Ces travaux suggèrent que des molécules dites



© Birgit Ritschka

➔ **Immunomarquage de p21 dans le foie de souris âgées. La coloration de p21 chez les souris qui ont été traitées avec ABT-737 (bas) est moindre que chez les souris contrôle (haut).**

« *sénothérapeutiques* » pourraient être utiles en médecine régénérative. **K. B.**

William Keyes : unité 1258 Inserm/CNRS/ Université de Strasbourg

✍ B. Ritschka *et al. Genes Dev.*, 1^{er} avril 2020 ; doi : 10.1101/gad.332643.119



Précision

Dans le dernier numéro du *Magazine de l'Inserm* (n°46, p. 7 « Obésité : un probiotique pour limiter le surpoids et l'appétit »), les travaux sur *Hafnia alvei* ont été menés au sein de l'unité 1073, sous la direction de Pierre Déchelotte, co-fondateur de TargEDys.

QUESACO

MIV

MIV, ça rime avec FIV, et comme cette dernière, à laquelle elle peut être couplée, il s'agit d'une technique d'assistance médicale à la procréation. La MIV, ou maturation d'ovocytes in vitro, consiste en effet à prélever des ovocytes immatures dans les ovaires, sans stimulation hormonale préalable, puis à les mener à maturité en laboratoire. Ils sont alors congelés par vitrification❖ ou bien fécondés en vue du transfert ultérieur de l'embryon dans l'utérus maternel. Cette technique de préservation de la fertilité est particulièrement indiquée pour les femmes chez lesquelles la production ovocytaire ne peut pas être stimulée par traitement hormonal. En premier lieu celles qui souffrent de maladies hormonodépendantes, tel le cancer du sein. Mais aussi celles qui doivent démarrer une chimiothérapie en

urgence par exemple, et risquent de se retrouver stériles à l'issue du traitement anticancéreux. C'est précisément dans ce contexte qu'a eu lieu une première mondiale durant l'été 2019 : la naissance d'un nouveau-né conçu après décongélation d'ovocytes issus de MIV, à l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart. Cette prouesse réalisée par l'équipe de **Michaël Grynberg**, chef du service de médecine de la reproduction, a fait l'objet d'une publication au début de l'année 2020. « *On sait que la compétence ovocytaire ou embryonnaire reste moindre qu'après une stimulation ovarienne*, précise le gynécologue-obstétricien. *Cependant, ce succès prouve que la MIV constitue une*

réelle option pour préserver la fertilité féminine. » Depuis, deux autres bébés ont vu le jour grâce à des préservations de la fertilité par MIV. **A. M.**

❖ **Vitrification.** Technique de congélation ultrarapide, qui consiste à plonger les cellules directement dans l'azote liquide, sans altération de l'ovocyte lors de la décongélation

Michaël Grynberg : unité 1133 Inserm/Université Paris Diderot-Paris 7, Physiologie de l'axe gonadotrope ; Hôpital Antoine-Béclère, Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, Clamart ; Université Paris Saclay

✍ M. Grynberg *et al. Ann Oncol.*, 18 février 2020 ; doi : 10.1016/j.annonc.2020.01.005

➔ **Sperme et ovocytes stockés et conservés dans des cuves de cryogénie dans l'azote liquide à -196°C**



© Inserm/Françoise Guénet