

Trouble de la vision Une nuit si profonde

La cécité nocturne congénitale stationnaire

(CNCS) est une maladie rare due à un dysfonctionnement de la transmission du signal entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires de la rétine. Si l'implication de plusieurs gènes dans cette maladie avait déjà été démontrée, certains cas restaient inexplicables. Et pour cause ! L'équipe d'Isabelle Audo, médecin, et Christina Zeitz, à l'Institut de la vision (👁️), en collaboration avec le CIC 503 (👁️), vient de découvrir qu'un nouveau gène, baptisé *GPR179*, joue également un rôle important dans la CNCS, même si celui de la protéine correspondante n'est pas encore connu. Ces résultats permettront de mieux caractériser la transduction du signal visuel (🔍) et peut-être de proposer des stratégies thérapeutiques innovantes pour des pathologies encore incurables.



Une mauvaise vision dans la nuit et l'obscurité, et un problème d'adaptation de la lumière faible à la lumière forte

© REPRODUCED FROM C. ZEITZ, EXPERT REVIEW OF OPHTHALMOLOGY, JUNE 2007, VOL. 2, NO. 3, PAGES 467-485 WITH PERMISSION OF EXPERT REVIEWS LTD

Par ailleurs, la découverte de ce nouveau gène constitue le premier succès, en France, de l'utilisation de méthodes de séquençage de nouvelle génération. C.H.

👁️ Unité 968 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut de la vision
👁️ Centre d'investigation clinique du Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts (Paris)

📄 I. Audo et al. *American Journal of Human Genetics*, 10 février 2012, 90(2) : 321-330

🔍 Transduction du signal visuel

Traduction du signal lumineux en message nerveux

Langage Comment ça marche ?

Si l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a beaucoup été utilisée pour identifier les aires cérébrales activées lors de la production du langage, cette technique possède une très mauvaise résolution temporelle et, de fait, ne permet pas d'observer l'enchaînement des événements cérébraux impliqués dans ce processus. Les électroencéphalogrammes intracrâniens, réalisés chez des patients épileptiques à l'occasion de l'approche chirurgicale nécessaire à leur traitement, eux, se révèlent beaucoup plus efficaces pour comprendre cette dynamique spatio-temporelle. Après avoir réalisé un état de l'art des recherches menées dans ce domaine, Anaïs Llorens (👁️), de l'Institut de neurosciences des systèmes, et ses collaborateurs travaillent actuellement à la mise en place de nouveaux protocoles afin de mieux comprendre quand et où se produit le langage. C.H.

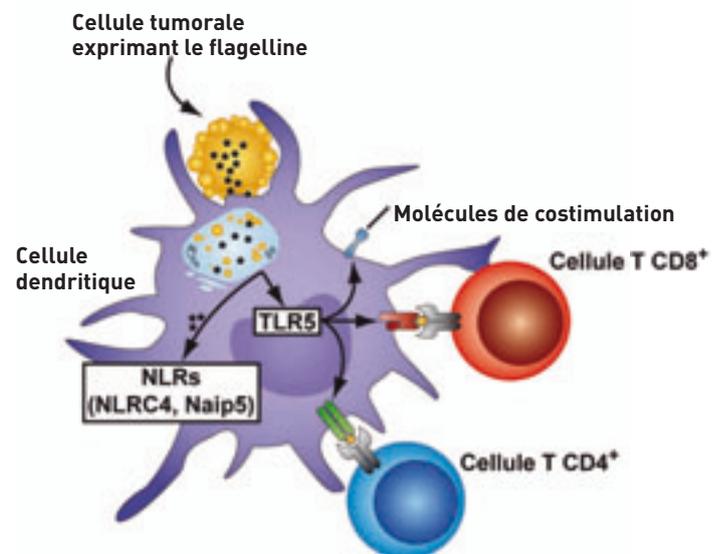
👁️ Anaïs Llorens : unité 1106 Inserm/Aix-Marseille

📄 A. Llorens et al. *Frontiers in Psychology*, 27 décembre 2011, 2 : 375 (en ligne)

Cancer

Quand les bactéries inspirent l'immunothérapie

Stimuler le système immunitaire pour qu'il se défende contre la tumeur, c'est le principe de l'immunothérapie. Malheureusement, celui-ci a souvent des difficultés à identifier les cellules tumorales comme des cibles à abattre. Pour y remédier, l'équipe de Johan Garaude (👁️), en collaboration avec un laboratoire américain, a eu l'idée d'y intégrer de la flagelline, une protéine caractéristique des bactéries et que les cellules immunitaires reconnaissent comme marqueur de « danger à éliminer ». S'en est suivie, chez



la souris, une activation des macrophages et des cellules dendritiques, cellules de l'immunité innée, mais aussi des lymphocytes T, les deux concourant à

freiner le développement de la tumeur. Même si cette approche devra être validée chez l'homme, elle ouvre une nouvelle voie, non seulement pour traiter les

tumeurs existantes, mais aussi pour prévenir leur réapparition. C.H.

👁️ Unité 1040 Inserm/Montpellier 1, Cellules souches normales et tumorales et immunothérapie

📄 J. Garaude et al. *Science Translational Medicine*, 8 février 2012, 4:120ra16 (en ligne)

© J. GARAUDE

Parkinson

Héréditaire ou non, mais des gènes en commun

● Durant ces quinze dernières années, plusieurs études ont permis d'identifier différents gènes impliqués dans la survenue de la forme rare et héréditaire de la maladie de Parkinson. Or, on constate que certains d'entre eux jouent également un rôle dans la forme sporadique dite « idiopathique » de la maladie, la plus commune puisqu'elle touche plus de 90 % des patients parkinsoniens. Suzanne Lesage et

Alexis Brice (☞) expliquent que des variations dans certains de ces gènes constituent aussi des facteurs de risque pour la forme sporadique de la maladie démontrant l'existence d'un continuum entre les formes héréditaires rares et les formes fréquentes « idiopathiques » de la maladie. C.H.

☞ Suzanne Lesage et Alexis Brice : unité 975 Inserm/ Paris 6, Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

☒ S. Lesage et A. Brice. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18 janvier 2012, Suppl. 1 : S66-70

DÉVELOPPEMENT

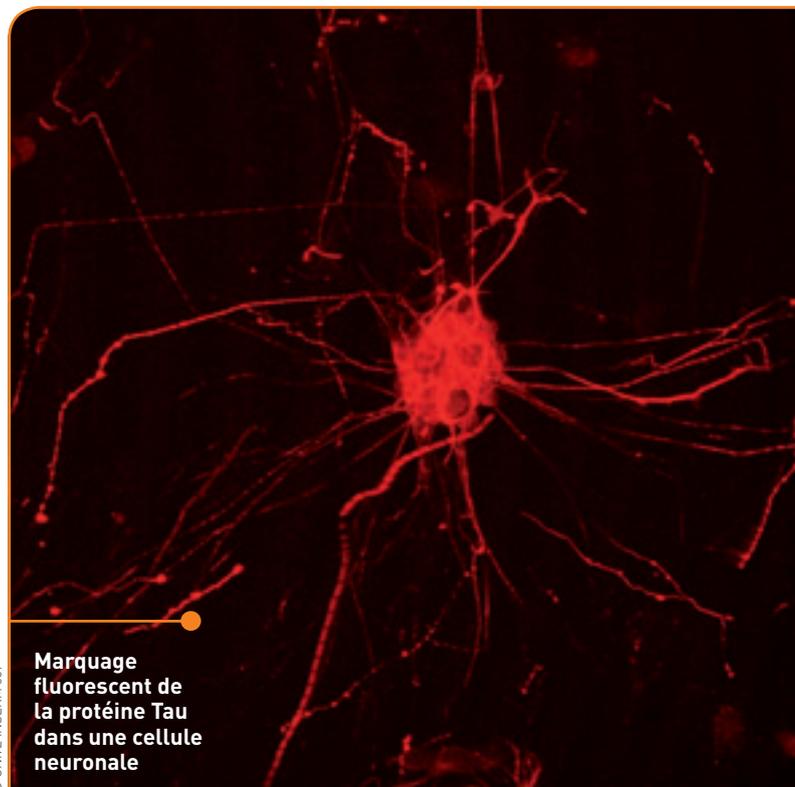
Srf joue des muscles

La protéine Srf contrôle l'expression de gènes régulant la croissance de nos muscles. Un nouvel espoir donc pour les personnes souffrant d'atrophie musculaire.

Lors d'exercices physiques, nos muscles se développent et augmentent de volume. Ce phénomène, dénommé hypertrophie musculaire, fait notamment appel aux cellules souches musculaires : les cellules satellites. En cas de contraction importante, elles prolifèrent et fusionnent avec les fibres musculaires préexistantes. Les fibres augmentent alors de volume, et les muscles s'hypertrophient. L'équipe d'Athanasia Sotiropoulos (☞) de l'Institut Cochin vient d'identifier une protéine particulière à l'origine de ce mécanisme : le facteur de transcription (☞) Srf (*Serum response factor*). « Nous savions déjà que cette protéine régula l'expression de nombreux gènes et que, parmi eux, beaucoup étaient spécifiques aux muscles, précise Athanasia Sotiropoulos. Lors d'expériences sur des souris génétiquement modifiées, nous avons montré le rôle crucial de Srf dans la croissance post-natale des muscles. Mais que son rôle soit tout aussi important dans l'hypertrophie musculaire due à une surcharge de travail physique, c'était inattendu. »

☞ Facteur de transcription

Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN



● Marquage fluorescent de la protéine Tau dans une cellule neuronale

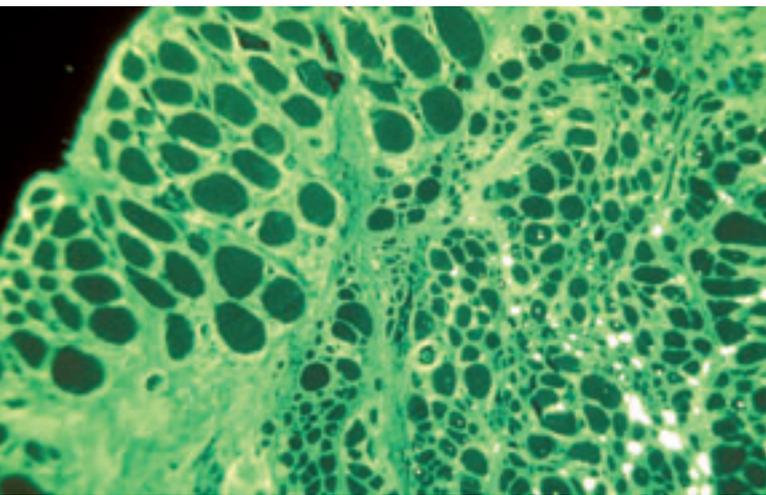
Alzheimer

Tau, la cible d'un vaccin

La maladie d'Alzheimer, forme la plus fréquente de démence, est caractérisée par le dépôt dans le cerveau d'amas de protéines bêta-amyloïdes et d'agrégats de protéine Tau dans les neurones. Or, d'après les travaux menés par l'équipe « Alzheimer et tauopathies » menée par Luc Buée (☞), cette protéine neuronale pourrait justement être utilisée comme cible d'une stratégie vaccinale. Ainsi, en injectant un peptide dérivé de la protéine Tau à des souris développant une neurodégénérescence proche de celle dont souffrent les malades d'Alzheimer, les chercheurs ont réussi à favoriser l'élimination de ces agrégats neuronaux. Mieux encore, chez les souris vaccinées, les effets cognitifs n'ont pas tardé à se faire sentir : le processus de dégradation des neurones a été freiné, prévenant l'apparition des troubles de la mémoire ordinairement associés à la maladie. C. H.

☞ Luc Buée : unité 837 Inserm/Lille 2, Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert

☒ L. Troquier et al. *Current Alzheimer Research*, 23 janvier 2012 (en ligne)



© A. ALAMEDDINE, D. HANTAI/INSERM

● **La fibronectine, molécule d'adhésion cellulaire, est essentielle à la croissance musculaire.**

En effet, en bloquant l'expression de Srf dans les fibres musculaires de souris transgéniques, les chercheurs ont constaté que les cellules satellites ne réagissent plus à l'effort physique. « *Nous pensons que, dans la fibre, Srf traduit un signal mécanique (l'exercice physique) en signal chimique interprétable par les cellules satellites*, analyse la chercheuse. *Sans lui, ces dernières ne sont pas sollicitées et les muscles ne s'hypertrophient plus correctement.* » Certains des messagers chimiques qui constituent ce signal ont été

identifiés : il s'agit d'interleukines (Il4 et Il6) et de prostaglandines. Or, la concentration de ces molécules est régulée par des gènes contrôlés, directement ou indirectement, par Srf. C'est donc en agissant sur l'expression de ces derniers dans les fibres musculaires que Srf contrôle le recrutement des cellules satellites. Ces résultats permettent, d'une part, de mieux comprendre les mécanismes de croissance musculaire et, d'autre part, d'ouvrir des pistes thérapeutiques pour combattre la fonte des muscles, l'atrophie musculaire, chez les personnes âgées pendant de longues périodes ou les sujets âgés. Le lien avec le vieillissement ? « *Chez la souris comme chez l'homme, nous avons déjà constaté que l'expression de Srf diminue dans le muscle avec l'âge, décrit Athanasia Sotiropoulos. Donc, plus on vieillit, plus l'atrophie musculaire est importante.* » Cette expression amoindrie de Srf pourrait finalement être une des causes du vieillissement et non une conséquence. Pour enrayer la fonte musculaire, des traitements agissant non pas sur Srf lui-même mais plutôt sur les messagers chimiques qu'il contrôle – les interleukines et les prostaglandines –, plus faciles à cibler, seraient donc envisageables. ■

Simon Pierrefixe

◆ Athanasia Sotiropoulos : unité Inserm 1016, UMR CNRS 8124/Paris 5
 ■ A. Guerci, et al. *Cell Metabolism*, 4 janvier 2012 ; 15 (1) : 1-13

15 à 25 %

C'est le pourcentage, en France, de couples sans grossesse après un an sans contraception. Il révèle une augmentation des difficultés à concevoir déclarées. Pour les auteurs de l'étude, cette hausse est difficile à interpréter, car elle peut résulter d'une impatience plus grande des couples, alimentée par une médiatisation croissante des troubles de la fertilité. Ils recommandent la mise en place d'un suivi de ces troubles, pertinent pour la santé publique.

■ R. Stama et al. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 21 février 2012 ; 87-91

Sida

La route du sucre

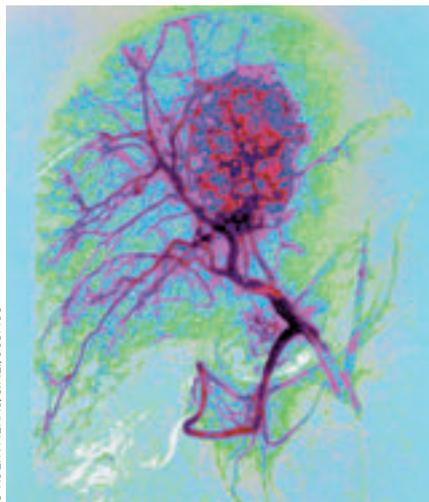
● La cytokine IL-7 était déjà connue pour faciliter la réplication du virus du sida dans les lymphocytes T. Restait à comprendre comment. C'est chose faite grâce à l'équipe de Naomi Taylor (☛), chercheuse Inserm à l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier. Son équipe, en collaboration avec 3 autres équipes à l'IGMM, l'ENS-Lyon et l'université Stanford, a montré que la cytokine IL-7 a pour effet d'augmenter l'expression du transporteur Glut1 à la surface des lymphocytes. Or, si ce transporteur particulier permet au glucose de pénétrer dans les cellules et d'alimenter leur métabolisme, Naomi Taylor et ses collaborateurs ont mis en évidence, qu'à faible pression d'oxygène (2-4%), c'est lui aussi qui rend les lymphocytes permissifs au virus, sans que les cellules aient à entrer en division. C. H.

◆ Naomi Taylor : UMR 5535 CNRS/ Montpellier 1 et 2
 ■ S. Loisel-Meyer et al. *PNAS*, 30 janvier 2012 (en ligne)

Cancer du foie

Une mutation inflammatoire

Trente à 40 % des patients atteints d'un cancer du foie sont également porteurs d'une mutation dans le gène



© KULYK MEHAU/S.P.L./COSMOS

● **Angiographie d'une tumeur du foie**

de la β -caténine, protéine impliquée dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Or, Jean-Pierre Couty, dans l'équipe dirigée par Christine Perret à l'Institut Cochin (☛), vient de montrer que cette mutation dans les cellules du foie déclenche un processus d'inflammation qui modifie le fonctionnement des cellules immunitaires. Notamment, il a montré l'influence de la molécule LECT2 produite par les cellules cancéreuses du foie. En son absence, l'inflammation due à la mutation est encore plus importante et les métastases pulmonaires plus étendues. Alors que la cancérogenèse est mal connue, l'information est capitale et ouvre des pistes thérapeutiques intéressantes. C. H.

◆ Marie Anson et Jean-Pierre Couty : unité 1016 Inserm/Paris 5, Institut Cochin
 ■ M. Anson et al. *Journal of Clinical Investigation*, 1^{er} février 2012 ; 22(2) : 586-99

Troubles mentaux

Interaction génétique et vulnérabilité cognitive

« Pour la première fois, nous avons mis en évidence l'effet de l'interaction de deux gènes sur la vulnérabilité au développement de troubles mentaux. La majorité des travaux précédents ne s'intéressaient qu'à l'impact de gènes isolés », indique Wissam El-Hage, de l'unité Imagerie et cerveau (☛), à la clinique psychiatrique universitaire du CHRU de Tours. « Nos résultats restent très fondamentaux, mais ils pourraient peut-être un jour permettre d'identifier les sujets à risque de développer des troubles neuropsychiatriques. » Wissam El-Hage et son équipe se sont intéressés plus particulièrement à la mémoire de travail. Celle qui permet la rétention temporaire et la manipulation

d'informations pour pouvoir calculer, converser, comprendre l'histoire d'un film... Cette mémoire est sensible au dysfonctionnement du cortex préfrontal, lié au taux du neurotransmetteur dopamine et à la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, dit axe du stress. Déficitaire dans de multiples situations pathologiques (traumatisme crânien, AVC, maladies d'Alzheimer et de Parkinson, schizophrénie, dépression...), la mémoire de travail est aussi inégale chez des sujets sains, entraînant un impact sur leur quotidien. « Nous avons fait réaliser à 90 sujets volontaires sains une tâche de mémoire

de travail, rapporte Wissam El-Hage. En simultané, nous avons mesuré la réactivité au stress, repéré les régions du cerveau activées, mesuré les réponses correctes au test et avons recherché les polymorphismes (¶) de deux gènes, celui codant pour le catabolisme (¶) de la dopamine et celui codant pour la modulation de la sensibilité aux glucocorticoïdes (¶), impliqués dans l'axe du stress. Autrement dit, nous avons regardé pour chaque patient si chacun des deux gènes était porteur de variation. Résultat, ce sont les sujets porteurs d'un double polymorphisme, pour chaque gène étudié donc, qui étaient les moins performants en mémoire de travail. » Bien qu'ils aient un fonctionnement autonome, l'interaction entre ces deux gènes est

bien la source d'un déficit de la mémoire de travail. Proposer un dépistage de ces polymorphismes sera-t-il un jour d'actualité ? D. B

☛ Wissam El-Hage : unité 930 Inserm/ Université François-Rabelais
 ☒ W. El-Hage et al. *Molecular Psychiatry*, 15 novembre 2011 (en ligne)

🔑 **Polymorphisme**
 Coexistence de plusieurs versions d'un gène donné

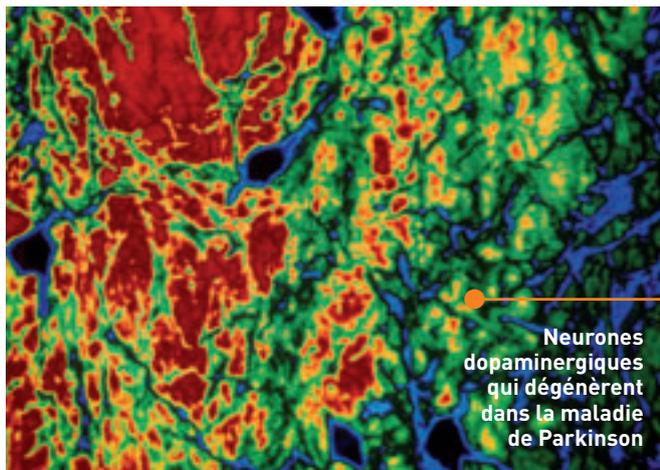
🔑 **Catabolisme**
 Ensemble des réactions de dégradations d'un composé

🔑 **Glucocorticoïdes**
 Hormones stéroïdiennes ayant une action sur le métabolisme des protéines et des glucides

LES QUESACO ? comme Épissage

Mécanisme intervenant après la transcription d'un ADN en ARN pré-messager. Ce dernier est composé de plusieurs régions : des exons, qui seront exprimés, et des introns, destinés à être éliminés lors de l'épissage. Ce processus est qualifié d'alternatif lorsque les régions excisées ne sont pas toujours les mêmes, ce qui donne lieu à l'expression de protéines légèrement différentes. Ainsi, une cellule peut s'adapter à son environnement. Étape capitale de la régulation génétique, l'épissage est étudié par de nombreuses équipes Inserm.

Modèle transgénique Prouesse technique



Neurones dopaminergiques qui dégèrent dans la maladie de Parkinson

Une première mondiale ouvre la porte à la modélisation des maladies cérébrales, telles que Parkinson et Alzheimer. Retour en arrière. En 2001, le premier singe génétiquement modifié voyait le jour et, en 2008, le premier modèle primate de la maladie de Huntington suivait. Or, des difficultés techniques bloquaient cette approche de transgénèse (¶). Aujourd'hui, Erwan Bézard à l'Institut des

🔑 Transgénèse

Technique permettant l'introduction d'un gène destiné à être exprimé dans un organisme vivant

maladies neurodégénératives (☛) et ses collègues ont permis de lever le frein en faisant appel aux propriétés particulières d'un virus nommé AAV9. Celui-ci passe la barrière hémato-encéphalique, peut insérer des gènes dans des cellules en développement et des neurones, et permet une expression à long terme. Autant de qualités dont les chercheurs ont pu vérifier l'effet après une unique injection intraveineuse dans le tibia de 4 macaques : les neurones de la grande majorité des régions cérébrales avaient bien intégré le gène responsable de la maladie de Huntington testé. Cette stratégie innovante pourrait, dans une perspective médicale, s'appliquer à toute maladie due à un gène déficient et en corriger l'expression chez le nouveau-né. J. C.

☛ Erwan Bézard : UMR 5293 CNRS/Bordeaux 2
 ☒ B. Dehay et al. *Scientific Reports*, 9 février 2012 : 2 : 253 (en ligne)