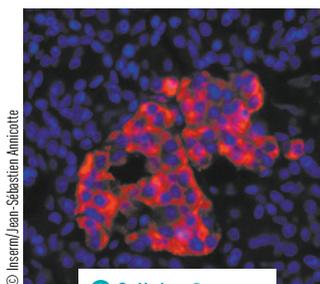


DIABÈTE

Viser le transporteur

Le diabète de type 2 est caractérisé par un défaut de régulation de l'insuline. Dans ce cadre, **Anne Forand** et ses collègues se sont intéressés à Pit1, un transporteur membranaire retrouvé dans tous les types cellulaires. En l'inactivant dans le foie de souris – certaines sous régime classique, d'autres ayant suivi un régime riche en graisses favorisant l'établissement d'un diabète de type 2 – les chercheurs ont observé chez ces dernières une prise de poids limitée, une synthèse des lipides et des acides gras réduite et plus globalement, une sensibilité à l'insuline renforcée. Selon eux, l'absence de Pit1 permet à son partenaire cellulaire USP7 de ne pas être dissocié d'IRS1, substrat d'un récepteur à l'insuline. Celui-ci n'est alors pas dégradé, ce qui permet à l'insuline d'agir plus longtemps. Pit1 jouerait donc un rôle dans le métabolisme glucidique et pourrait être une cible thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2. **M. S.**

A. Forand et al. *Cell Rep.* 6 septembre 2016, doi : 10.1016/j.celrep.2016.08.012



© Inserm/Jean-Sébastien Amicrite

↑ Cellules β pancréatiques humaines produisant l'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.

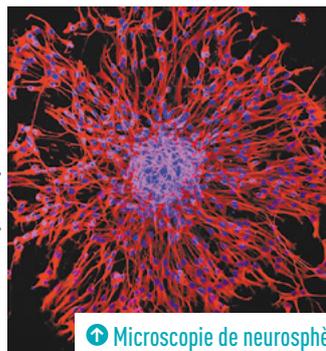
Anne Forand : unité 1151 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Necker-Enfants Malades

Neurologie

Un peptide pour des thérapies ciblées

Développer des thérapies ciblées pour réparer ou renouveler les cellules neuronales endommagées est un enjeu majeur à l'heure de la progression des maladies neurodégénératives. **Joël Eyer**, directeur de recherche Inserm et son équipe angevine ont identifié un peptide, NFL-TBS.40-63, qui cible in vitro et in vivo les cellules souches neurales, mais aussi les cellules de glioblastomes dont il inhibe la prolifération. En parallèle, ils ont évalué les capacités du peptide NFL à acheminer des nanocapsules de lipides (LNC) vers ces cellules. Ils ont ainsi observé des interactions durables entre le système NFL-LNC et les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire, région où se forment les neu-

© Laboratoire Neurobiologie et transgénèse/UPRES-EA3143



↑ Microscopie de neurosphères formées à partir de cellules souches neurales de rats (cytosquelette en rouge et noyau en bleu). À gauche une neurosphère non traitée, et à droite une neurosphère traitée avec le peptide NFL-TBS (en vert).

rones. Ces travaux permettent d'envisager des applications cliniques de thérapie cellulaire ciblée associant peptide et nanocapsule lipidique contenant un médicament pour traiter maladies neurodégénératives et tumeurs cérébrales. **A. F.**

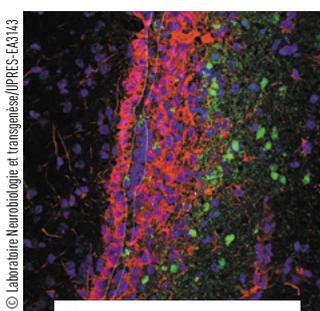
⚡ **Glioblastome.** Type de tumeurs cérébrales parmi les plus fréquentes (prévalence 1/100 000)

Joël Eyer : EA 3143 Université d'Angers, Laboratoire de neurobiologie et transgénèse

↗ C. Lépinoux-Chambaud et al. *Stem Cells Transl Med.* 5 juillet 2016 ; 5 (7) : 901-13

↗ D. Carradori D et al. *J Control Release.* 28 septembre 2016 ; 238 : 253-62

© Laboratoire Neurobiologie et transgénèse/UPRES-EA3143



↑ Le peptide NFL-TBS (en vert) cible les cellules souches de la zone sous-ventriculaire d'un cerveau de rat, marquées en rouge.

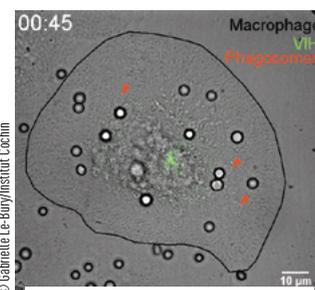
VIH

Les phagosomes en direct

Dans l'immunité innée, les macrophages sont chargés d'ingérer – phagocyter – les éléments étrangers, qui se retrouvent alors dans des vésicules appelées phagosomes pour être dégradés au cours d'un processus complexe. Mais lorsque les macrophages sont infectés par le VIH, leur faculté de phagocytose est diminuée. Pour mieux comprendre comment le virus altère la réponse phagocytaire des macrophages, **Florence Niedergang** et son équipe ont développé une méthode permettant de mesurer en temps réel la migration des phagosomes, une des étapes clés. Informatrice pour comparer le comportement des phagosomes, cette technique, qui reste perfectible, présente l'avantage d'être simple et extrapolable au suivi d'autres particules. **A. F.**

Florence Niedergang : unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Cochin

↗ G. Lê-Bury et al. *J Vis Exp.* 5 septembre 2016 doi : 10.3791/54568

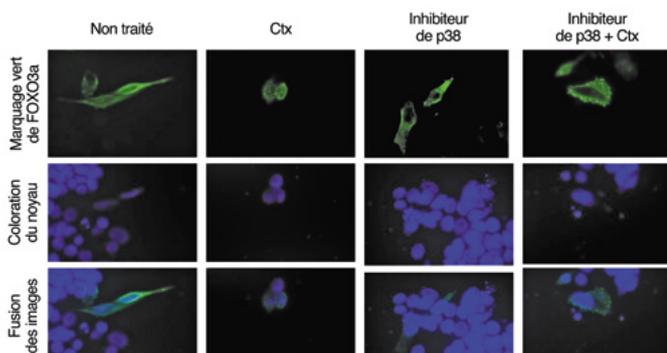


© Gabrielle Lê-Bury/Institut Cochin

↑ Macrophage primaire humain (en noir) infecté par le VIH (en vert). Le mouvement et la dégradation des phagosomes (flèches rouges) sont altérés dans les cellules infectées par le virus.

CANCER COLORECTAL

L'action du cetuximab décryptée



➔ Détection de FOXO3a dans un modèle cellulaire de cancer colorectal, dans différentes conditions : non traité ; avec cetuximab (Ctx) ; avec inhibiteur de p38 ; avec Ctx et inhibiteur de p38.

En présence de cetuximab, FOXO3a est bien localisé dans le noyau où il peut jouer son rôle de facteur de transcription et bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.

Le cetuximab est utilisé comme traitement dans le cadre du cancer colorectal (CRC). **Céline Gongora** et son équipe montpellieraine ont identifié la cascade de réactions cellulaires dans laquelle il intervient, afin de mieux comprendre son mode d'action. En injectant dans des modèles cellulaires du CRC, les chercheurs ont observé qu'il activait la kinase p38 , stimulant le facteur de transcription FOXO3a. Ce dernier cible deux gènes, *BIM* et *p27*, dont l'expression entraîne la mort cellulaire programmée

et un arrêt de la prolifération. Par ailleurs, ils ont établi une corrélation entre un taux élevé de p38 et de FOXO3a et des effets optimum du cetuximab, laissant entrevoir la possibilité de s'en servir comme indicateurs prédictifs de la réponse à ce traitement. **M. S.**

⚡ **Kinase.** Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre pour l'activer

Céline Gongora : unité 1194 Inserm - Université Montpellier 1, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier

✍ L. Marzi, E. Combes *et al.* *British Journal of Cancer*, 29 septembre 2016
doi : 10.1038/bjc.2016.313

Immunité

Les ILC, armée de réserve du système immunitaire ?

Mais à quoi servent donc les cellules lymphoïdes innées (ILC) ? « Hybrides », elles possèdent à la fois des caractéristiques propres aux cellules de l'immunité innée et à celles de l'immunité acquise ⚡.

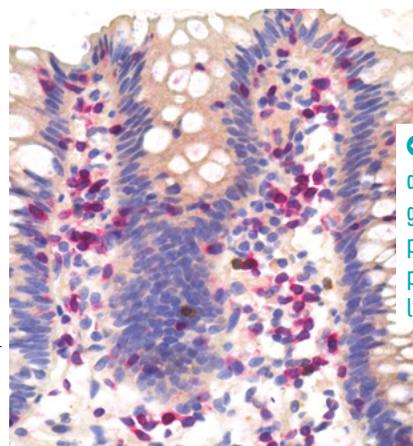
Frédéric Vély, dans une étude dirigée par **Éric Vivier** et **Alain Fischer**, s'est intéressé à des patients souffrant de déficits immunitaires combinés sévères (SCID) – syndrome rare, caractérisé par une absence de fonction de certaines cellules du système immunitaire – : après greffe de moelle osseuse, ceux-ci restent déficients en ILC, sans qu'il n'y ait d'incidence clinique même à long terme. Ces résultats suggèrent que les ILC seraient redondantes – « homologues innées » des lymphocytes T, cellules de l'immunité acquise – sorte de roue de secours en cas de défaillance. Une preuve de plus de la complexité et de la robustesse du système immunitaire. **A. F.**

⚡ **Immunité innée et acquise.** Ensemble des mécanismes immunitaires qui assurent la protection de l'organisme grâce à des réponses, innées – ou non spécifiques –, et acquises – ou spécifiques.

Frédéric Vély, Éric Vivier : unité 1104 Inserm/ CNRS, Aix-Marseille Université, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy

Alain Fischer : unité 1163 Inserm – Université Paris-Descartes, IHU Imagine

✍ F. Vély *et al.* *Nat Immunol*, 12 septembre 2016
doi : 10.1038/ni.3553



➔ La biopsie du tube digestif d'un patient SCID greffé montre la faible présence d'ILC (en marron) par rapport aux nombreux lymphocytes T (en rouge).

© Julie Brunneau/Hôpital Necker-Enfants malades

QUESACO

Machines moléculaires ?

Elles sont sur toutes les lèvres depuis l'attribution du prix Nobel de chimie 2016 au Français **Jean-Pierre Sauvage**, de l'université de Strasbourg, au Britannique James Fraser Stoddart, de l'université Northwestern, et au Néerlandais Bernard Lucas Feringa, de l'université de Groningen. Tous ont été pionniers dans l'avènement de l'ère des machines moléculaires. Ces structures nanoscopiques ont ceci d'exceptionnel qu'elles reposent sur le principe de molécules liées les unes aux autres, non par des liaisons chimiques, mais mécaniques. Ceci leur permet de se comporter comme des machines, activées par un signal externe. Inspirées du fonctionnement des molécules des organismes vivants – dont la compréhension est un des enjeux de la thématique Bases moléculaires et structurales du vivant de l'Inserm – elles sont synthétisées et contrôlables à l'envi. Stockage d'informations, nanorobots... ou encore médicaments télécommandés, leurs champs d'application sont immenses ! **J. C.**

Jean-Pierre Sauvage : UMR 7006 CNRS – Université de Strasbourg, Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires

ONCOLOGIE

CXCL4 ou le double effet chimiokine

CXCL4L1 est une chimiokine \rightarrow qui reconnaît le récepteur CXCR3, impliqué dans de nombreuses pathologies. Connue pour ses propriétés anti-angiogéniques \rightarrow , elle est cependant surexprimée dans les cellules tumorales. Ce paradoxe a poussé **Andréas Bikfalvi** et son équipe à s'y intéresser. Grâce à un modèle de tumeur pancréatique, les

chercheurs ont observé que la régulation de l'expression de CXCL4L1 dépendait de facteurs épigénétiques \rightarrow et micro-environnementaux. De plus, son inhibition entraîne un blocage de la croissance des tumeurs exprimant CXCR3, et son rôle en faveur du développement de la tumeur est indépendant de son effet anti-angiogénique. Ces résultats,

\rightarrow **Chimiokine**. Petite protéine qui contrôle l'activation des cellules immunitaires.
 \rightarrow **Angiogenèse**. Croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, primordiale pour le développement des tumeurs malignes
 \rightarrow **Épigénétique**. Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes

Andréas Bikfalvi : unité 1029
 Inserm - Université de Bordeaux, Angiogenèse et microenvironnement des cancers

\rightarrow C. Quemener *et al. Cancer Res*, 9 septembre 2016 - doi : 10.1158/0008-5472.CAN-15-2864

tats, à approfondir, suggèrent que CXCL4L1 pourrait constituer un biomarqueur intéressant et une cible thérapeutique dans le cancer du pancréas. **A. F.**

EN BREF

Cancer du pancréas

Rompre le dialogue

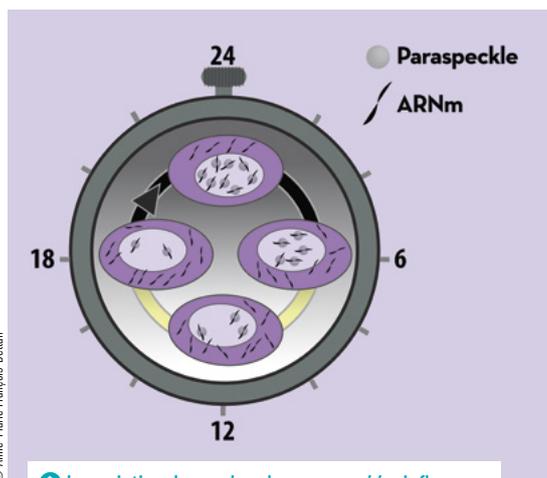
Comme tous les cancers, celui du pancréas est caractérisé par la multiplication anarchique de cellules. Cependant, il présente une particularité : la présence majoritaire, au sein des tumeurs, de cellules non cancéreuses, dont le rôle et l'activité sont détournés au profit des cellules cancéreuses. Parmi elles, des fibroblastes, qui dialoguent avec les cellules anarchiques. Un dialogue fondé sur la sécrétion de vésicules par les fibroblastes et leur réception par les cellules cancéreuses, favorisant la survie et l'agressivité de ces dernières. **Richard Tomasini**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille, a mis en évidence que les protéines spécifiques portées par ces vésicules, dont ANXA6, permettent leur détection dans le sang des patients, améliorant ainsi leur diagnostic. Surtout, bloquer ce dialogue cellulaire, en ciblant ces protéines, pourrait être une piste thérapeutique prometteuse. **J. C.**

Richard Tomasini : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes - Aix-Marseille Université

\rightarrow J. Leca *et al. J Clin Invest.*, 4 octobre 2016
 doi : 10.1172/JCI87734

Chronobiologie

Des molécules qui ont le rythme



\rightarrow La variation du nombre de *paraspeckles* influe sur la rétention des ARNm dans le noyau, et donc sur la variation de leur expression.

Face à l'alternance jour/nuit, tous les organismes ont développé une rythmicité de leurs fonctions sur 24 heures, appelée circadienne. Elle repose en partie sur la rythmicité des ARNm, ces molécules traduites en protéines. **Anne-Marie François-Bellan**, chargée de recherche Inserm à Marseille a mis en évidence un des mécanismes par lesquels l'expression des ARNm est synchronisée sur 24 heures. Il met en jeu un long ARN non-codant et des protéines de liaison aux ARN, l'ensemble formant des corps nucléaires nommés *paraspeckles*. L'expression circadienne des ARNm est ainsi subordonnée à la variation du nombre de ces corps nucléaires, dépendants de la quantité de ces constituants présents. Les *paraspeckles* sont ainsi une cible thérapeutique pour les maladies associées à un dysfonctionnement de la rythmicité des fonctions, surtout hormonales. **J. C.**

Anne-Marie François-Bellan : UMR 7286 CNRS - Aix-Marseille Université, Centre de recherches en neurobiologie et neurophysiologie

\rightarrow M. Torres *et al. Elife*, 21 juillet 2016, doi : eLife 2016;5:e14837

INFLAMMATION

CCL2 joue la balance

Pourquoi perdons-nous l'appétit, et donc du poids, lorsque nous souffrons d'une maladie inflammatoire, tels le

rhume ou la grippe ? Grâce à des travaux sur la souris, **Carole Rovere**, chargée de recherche Inserm, et ses collègues de Marseille, ont identifié CCL2 comme actrice principale de cette réaction. La chimiokine surexprimée lors d'une inflammation se fixe sur son récepteur

à la surface de neurones de l'hypothalamus, qui produisent l'hormone de mélanocortine, qui favorise la prise alimentaire. Or, en se fixant sur ces neurones, CCL2 en diminue l'activité, ce qui pourrait expliquer la perte d'appétit et de poids. CCL2 pourrait ainsi

être une cible moléculaire pour de nouvelles thérapies dans le contexte de perte de poids chronique et délétère (cancer, anorexie mentale...). **J. C.**

Carole Rovere : UMR 7275 CNRS - Université Nice-Sophia-Antipolis, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire

\rightarrow O. Le Thuc *et al. EMBO Reports* (sous presse)