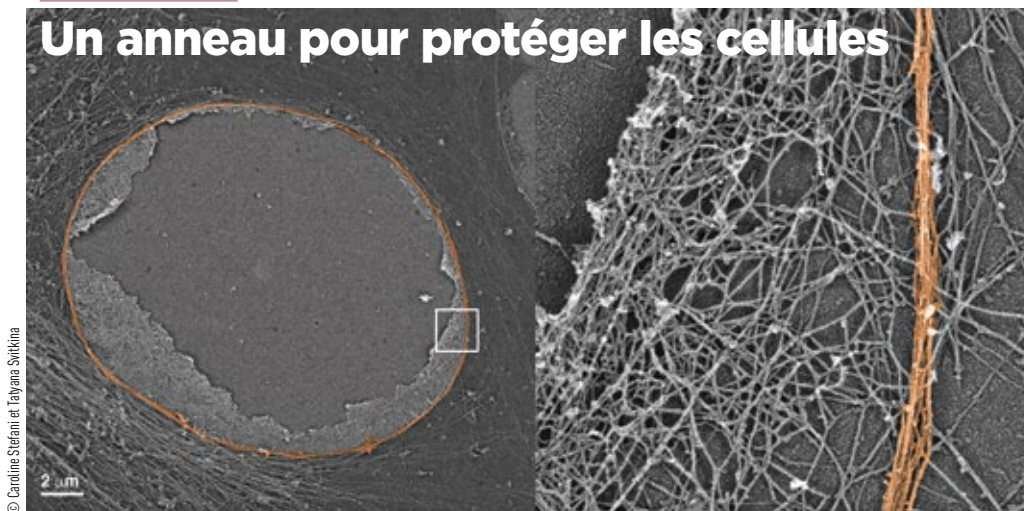


INFECTION

Un anneau pour protéger les cellules



© Caroline Stefani et Tatyana Sivikina

Au cœur de quoi cet énorme tunnel bordé d'orange, sur la gauche, a-t-il été creusé ? Au milieu d'une cellule endothéliale, comme celles qui tapissent la paroi des vais-

seaux sanguins et forment l'endothélium. Mesurant en réalité quelques micromètres de diamètre, ce tunnel est une réaction à des toxines d'agent infectieux, comme certains

staphylocoques : il est voué à s'élargir, endommageant la cellule et mettant en péril la fonction de barrière sélective de l'endothélium. Heureusement, la cellule dispose d'un

mécanisme de défense que des chercheurs, dirigés par **Emmanuel Lemichez**, viennent de mettre en évidence. Deux protéines sont en jeu : l'ezrine agit en stabilisant les filaments d'actine à proximité des tunnels puis la myosine-II induit l'organisation de ces filaments en un câble rigide qui encercle les tunnels – en orange sur la photo – et limite leur élargissement. Une découverte qui va permettre de contrer plus efficacement les effets néfastes de certains agents infectieux et de mieux appréhender les mécanismes de contrôle de la barrière endothéliale. **B. S.**

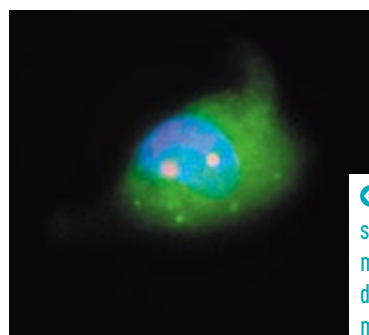
Emmanuel Lemichez : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)

↳ C. Stefani et al. *Nat Commun.*, 23 juin 2017
doi : 10.1038/ncomms15839

Cancer du sein

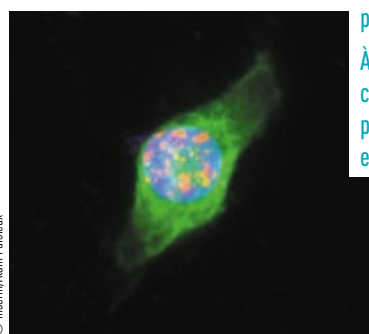
L'origine cellulaire influence le développement tumoral

Toutes les cellules tumorales ne se développent pas de la même façon. Généralement, une cellule qui prolifère de manière anormale subit un stress oxydant[❖], lequel provoque des cassures sur son ADN. Si elle parvient à contourner les systèmes de protection permettant l'arrêt de la division ou la mort programmée des cellules « déviantes », cette cellule continue de proliférer, les cassures de son ADN s'accumulent et conduisent au développement d'une tumeur. Mais la formation de certains cancers du sein dits triple-négatifs déroge à cette règle. L'équipe d'**Alain Puisieux**, au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, a observé que leur ADN présente très peu d'anomalies. L'hypothèse ? Les particularités de la cellule à l'origine de la tumeur pourraient expliquer cette extravagance. Pour le vérifier, les chercheurs ont évalué la réponse de différentes populations de cellules épithéliales mammaires saines après avoir déclenché chez elles un processus cancéreux. Alors que l'ADN des cellules différenciées affichait de nombreuses cassures, les cellules souches[❖] proliféraient, sans dommages sur leur ADN. En outre, ces dernières se caractérisaient par la production élevée d'une protéine régulatrice de l'expression des gènes, appelée ZEB1. Celle-ci active un système antioxydant, expliquant au même coup le phénomène : en diminuant le stress oxydant, ZEB1 prévient la formation de cassures sur l'ADN des cellules souches, leur permettant ainsi de contourner les systèmes de protection et de poursuivre leur progression tumorale. **O. D.**



↳ En haut, les cellules souches épithéliales mammaires présentent peu de cassures de l'ADN (rouge) malgré l'activation du processus cancéreux (vert).

À l'inverse, en bas, les cellules différenciées en présentent beaucoup, ce qui entraîne leur mort.



© Inserm/Alain Puisieux

Alain Puisieux : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Université Claude Bernard Lyon 1, équipe Transition épithélium-mésenchyme et plasticité des cellules cancéreuses

❖ **Stress oxydant**. Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs et celle d'agents antioxydants

❖ **Cellule souche**. Cellule indifférenciée qui peut devenir une cellule de n'importe quel type de tissu ou d'organe

↳ A.-P. Morel et al. *Nature Medicine*, 10 avril 2017 ; doi : 10.1038/nm.4323

CANCER DU SEIN

Une molécule pour diagnostiquer et traiter

Environ 20 % des cancers du sein appartiennent à un sous-type particulier, le plus agressif et celui de moins bon pronostic, appelé triple-négatif. En l'absence d'une thérapie ciblée, le traitement repose sur la chimiothérapie, moins efficace et non dénuée d'effets secondaires. Or, **Marc Lopez** et ses collaborateurs du Centre de recherche en cancérologie de Marseille ont décrit un biomarqueur[❖], la nectine-4, exprimé uniquement à la surface des cellules cancéreuses, qui pourrait être la cible d'un

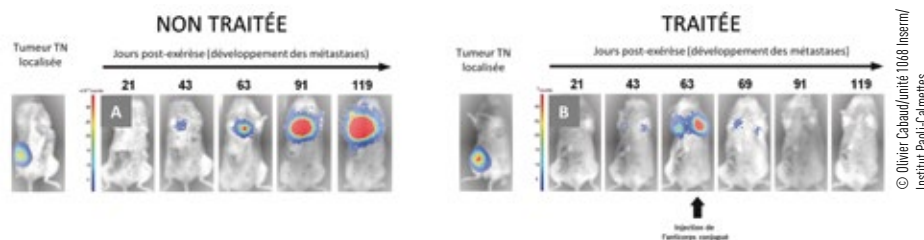
traitement prometteur. Les chercheurs ont développé un anticorps[❖] spécifique de la nectine-4 conjugué à une molécule capable de tuer les cellules cancéreuses une fois qu'elles ont « avalé » ce complexe. Une seule injection a réduit, et même, dans certains cas, fait disparaître, les tumeurs et les métastases de souris greffées avec des tumeurs de patientes. Prochaine étape : tester chez le primate cet anticorps qui pourrait être utilisé dans le traitement d'autres cancers exprimant la nectine-4. **O. D.**

❖ **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

❖ **Anticorps.** Protéine capable de reconnaître une autre molécule afin de faciliter son élimination

Marc Lopez : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université, équipe Oncologie moléculaire

✉ M. M-Rabet *et al. Ann Oncol.*, 20 décembre 2016
doi : 10.1093/annonc/mdw678



⬆ Deux souris (A et B) ont été greffées avec la même tumeur. Chez la souris A, non traitée par l'anticorps conjugué anti-nectine-4, mais avec des analgésiques, les métastases se développent. À l'inverse, chez la souris B, traitée avec l'anticorps, il y a une rémission complète.

Expression des gènes Réguler de près et de loin

L'expression de nos gènes est contrôlée par des séquences régulatrices au sein de l'ADN. Ces séquences peuvent se trouver soit à proximité du gène – on parle de promoteurs – soit à distance – ce sont les amplificateurs (*enhancers* en anglais). Mais certaines de ces séquences régulatrices ont la double casquette, comme viennent de le découvrir des chercheurs de l'Inserm : elles ont une fonction de promoteur pour certains gènes et d'amplificateur pour d'autres. Selon ces travaux dirigés par **Salvatore Spicuglia**, à Marseille, 2 à 3 % des promoteurs affichent aussi une activité d'amplificateur. Pour vérifier leurs résultats, les chercheurs ont modifiés ces séquences d'ADN grâce à la technique du CRISPR-Cas9[❖] et ont observé que ces modifications au sein de promoteurs affectaient également l'expression de gènes distants. Ces travaux montrent que, lors de la dérégulation de l'expression de certains gènes, la solution ne se trouve pas forcément à proximité. **B. S.**

Salvatore Spicuglia : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Technologies avancées pour le génome et la clinique

✉ L. T. M. Dao, A. O. Galindo-Albarrán *et al. Nat Genet.*, 6 juin 2017
doi : 10.1038/ng.3884

❖ **CRISPR-Cas9.** Technique de modification du génome qui permet de supprimer ou de substituer certaines bases au sein d'une séquence ADN

QUESACO

Guérison fonctionnelle

Dans le traitement du VIH/sida, l'expression est employée – de même que celle de « rémission prolongée » –, pour désigner la situation de patients séropositifs, mais chez qui le virus ne peut être détecté dans le sang. Après avoir débuté très tôt un traitement antirétroviral, ces patients l'ont interrompu pour différentes raisons, et continuent en effet à maintenir leur

charge virale à un niveau indétectable et sans présenter de symptômes. Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène concerne les réservoirs viraux, en faible quantité chez ces patients. Ces « planques à virus » sont constituées de cellules qui abritent l'ARN viral[❖]. Indétectable par le système immunitaire, et inoffensif dans cet état, le virus y reste en dormance. Jusqu'à ce qu'il se réveille et réactive son cycle de réplication : ce qui se produit en général chez les patients qui arrêtent leur traitement. Chez ceux en guérison fonctionnelle,

la précocité de leur thérapie permettrait d'éviter la formation d'un trop grand nombre de réservoirs, véritables bombes à retardement. L'ANRS[❖] mène actuellement un essai clinique sur une centaine de patients, ANRS 169 OPTIPRIM 2, pour comparer l'effet de deux traitements sur la constitution de ces réservoirs. **J. C.**

❖ **ARN viral.** Matériel génétique du virus qui lui permet de se répliquer.

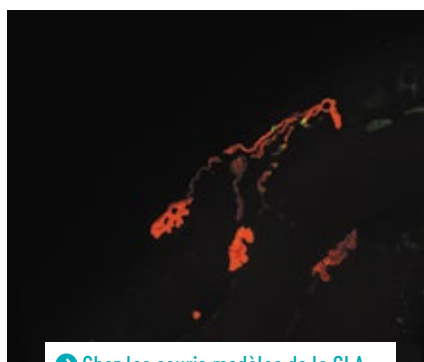
❖ **ANRS.** Agence autonome de l'Inserm dédiée aux recherches sur le VIH/sida et les hépatites virales

Sclérose latérale amyotrophique

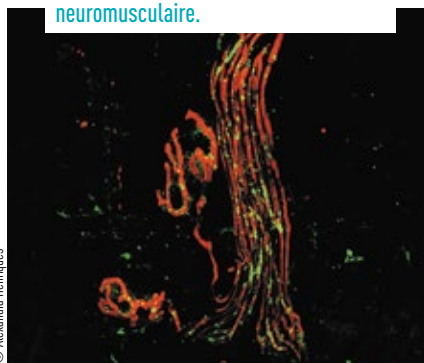
Des lipides au secours des neurones

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est caractérisée par une paralysie progressive des muscles squelettiques, due à la dégénérescence des neurones. Les personnes atteintes présentent également une perturbation du métabolisme des lipides. Dans un modèle murin de SLA, **Jean-Philippe Loeffler** et son équipe strasbourgeoise ont observé lors des premiers stades de la maladie que la présence d'une famille de lipides, les glycosphingolipides, diminuait anormalement au niveau des jonctions neuromusculaires, là où l'influx nerveux en provenance des neurones transmet l'information aux muscles. En inhibant une enzyme responsable de leur hydrolyse[❖], la glucocérébrosidase (GCCase), ils ont réussi à préserver les fonctions motrices et à maintenir le nombre de motoneurones, ceux qui font la jonction avec les muscles, de ces souris. Ce résultat prouve l'importance des lipides dans la régénération et le renouvellement de neurones et suggère une nouvelle stratégie thérapeutique visant la GCCase. **G. M.**

❖ **Hydrolyse.** Décomposition chimique d'une substance par l'action directe ou indirecte de l'eau



➔ Chez les souris modèles de la SLA (en haut), la quantité de sphingolipides (en vert) est moindre que chez les souris contrôle (en bas) le long de l'axe neuromusculaire.



© Alexandra Henriques

Jean-Philippe Loeffler : unité 1118 Inserm/Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

✉ A. Henriques *et al.* *Scientific reports*, 12 juillet 2017
doi : 10.1038/s41598-017-05313-0

EN
BREF

Cancer

La menthe utile ?

Alors que les différentes espèces de menthe (61) sont utilisées dans plusieurs systèmes de médecine traditionnelle, **Gérard Lizard**, à Dijon, a testé l'activité biologique d'extraits de trois de ces espèces sur des macrophages – les « éboueurs » du système immunitaire – murins et humains. Ainsi, à des concentrations différentes, elles peuvent déclencher deux processus cellulaires d'intérêt dans la lutte contre le cancer : l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, et l'autophagie, impliquée dans les réactions anti-inflammatoires. Des travaux à compléter par des études *in vivo*. **J. C.**

Gérard Lizard : équipe d'accueil Inserm/Université Bourgogne Franche-Comté, BIO-Peroxid

✉ F. Brahmi *et al.* *Pharmaceutical biology*, 7 décembre 2016
doi : 10.1080/13880209.2016.1235208