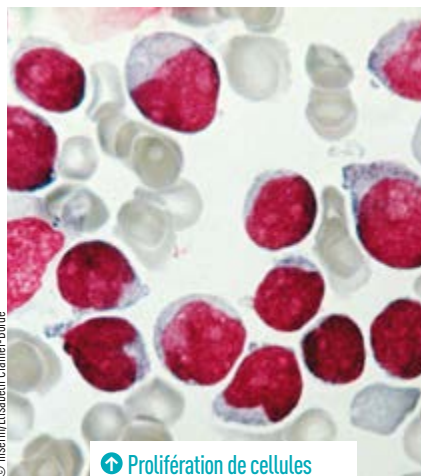


Leucémie

JAM-C, un nouveau marqueur de pronostic

La leucémie myéloïde aiguë est liée à des altérations génétiques qui conduisent à l'accumulation de cellules myéloïdes immatures[❖] dans le sang et la moelle osseuse. Si la chimiothérapie permet le plus souvent une rémission complète, certaines cellules initiatrices de leucémie (CIL), déjà présentes lors du diagnostic, persistent durant le traitement et entraînent des rechutes. L'équipe de **Michel Aurrand-Lions**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille, vient de montrer que l'expression de la protéine JAM-C, impliquée dans l'adhésion et la différenciation des globules blancs via l'activation des enzymes de la famille Src, est un marqueur de la présence de CIL. Ces travaux permettent donc d'une part d'utiliser JAM-C pour quantifier les cellules initiatrices de leucémie lors du diagnostic, et évaluer ainsi le risque de rechute, et d'autre part d'imaginer de futurs traitements ciblant JAM-C ou les protéines Src. **A. F.**



© Inserm/Elisabeth Cammer-Bordé

↑ Prolifération de cellules tumorales (gros noyau, rouge) dans le sang

❖ **Cellules myéloïdes immatures.** Cellules progénitrices à l'origine de la majorité des cellules sanguines, excepté les lymphocytes

Michel Aurrand-Lions : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université

📄 M. de Grandis *et al. Cancer Res*, 28 septembre 2017 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-17-1223

EN BREF

Neuroleptiques

Le curcuma contre les effets indésirables

Les neuroleptiques de seconde génération, tel le risperdal prescrit contre la schizophrénie, perturbent le métabolisme et peuvent provoquer prise de poids, résistance à l'insuline et diabète de type 2. **Patrick Duriez**, à Lille, a testé chez des souris l'influence du curcuma sur ces effets indésirables. Les résultats sont encourageants car des doses nutritionnelles de l'épice contrent en partie les troubles métaboliques. Des études devraient être conduites pour tester cette capacité chez l'Homme. **J. C.**

Patrick Duriez : unité 1171 Inserm/Université Lille 2 Droit et Santé/CHRU Lille, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

📄 F. Auger *et al. Metab Brain Dis.*, 16 octobre 2017 ; doi : 10.1007/s11011-017-0133-y

AVC

Hippocampe et démence

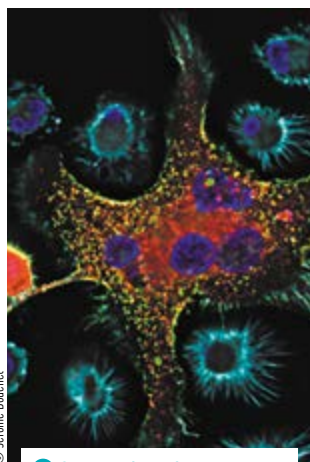
Après un AVC, les patients présentent des risques élevés de développer une démence. Mais comment prédire sa survenue ? En combinant des études chez le rat et l'Homme, **Michèle Bastide**, à Lille, a mis en évidence qu'elle était liée à une déformation, plus qu'une atrophie, de l'hippocampe, ainsi qu'à une atrophie d'une zone située en dessous, le cortex enthorinal. En lien avec les biomarqueurs déjà identifiés, ces résultats constituent de nouveaux outils de prédiction précoce. **J. C.**

Michèle Bastide : unité 1171 Inserm/Université Lille 2 Droit et Santé/CHRU Lille, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

📄 C. Delattre *et al. Transl. Stroke. Res.*, 16 octobre 2017 ; doi : 10.1007/s12975-017-0576-9

VIH/SIDA

De cellule à cellule



© Jérôme Bouchet

↑ Cellule géante à plusieurs noyaux issue de la fusion entre lymphocytes T et macrophages

Les cellules de l'immunité, telles que les macrophages[❖], les lymphocytes et les cellules dendritiques[❖], constituent des cibles du

VIH, lequel les utilise pour infecter l'organisme-hôte et détourner la réponse immunitaire à son avantage. Mais certains mécanismes, comme le mode de dissémination virale entre lymphocytes T[❖] infectés et macrophages, restaient méconnus. Les travaux de **Lucie Bracq** au sein de l'équipe de **Serge Benichou**, à l'Institut Cochin, à Paris, viennent de révéler que la voie de diffusion du VIH la plus efficace consistait en un transfert de cellule à cellule via un processus de fusion en deux étapes. La première est une fusion entre le lymphocyte T infecté et le macrophage : le VIH reconnaît les récepteurs CD4 et CCR5 portés à sa surface par le macrophage. Puis la fusion s'étend aux macro-

❖ **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

❖ **Cellules dendritiques.** Cellules présentatrices d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire adaptative

❖ **Lymphocytes T.** Type de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire

Lucie Bracq, Serge Benichou : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, équipe Virus et trafic intracellulaire

📄 L. Bracq *et al. J. Virol.*, 4 octobre 2017 ; doi : 10.1128/JVI.01237-17

phages environnants afin de former une cellule géante à plusieurs noyaux, qui devient une véritable usine de production du virus. L'identification de ce mécanisme apporte un éclairage nouveau dans la compréhension de la dissémination virale et dans la constitution des réservoirs viraux dans les macrophages. **A. F.**

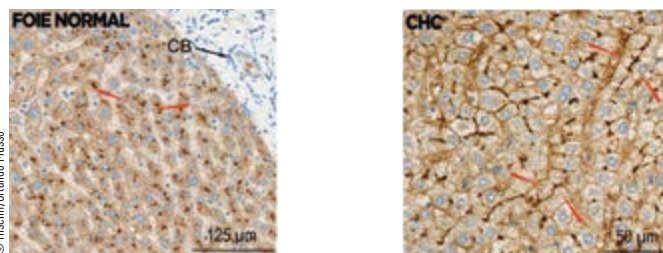
CANCER DU FOIE

Vers un meilleur diagnostic

Parmi les cancers, les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont la troisième cause de mortalité. Actuellement, le choix des stratégies thérapeutiques s'appuie sur le nombre, la taille des tumeurs, l'invasion des vaisseaux sanguins et l'état général du patient. Cependant, l'hétérogénéité des CHC est telle que l'agressivité de deux tumeurs de taille égale peut être complètement différente. Comment mieux la prédire ? En se fondant sur une classification moléculaire. Les dernières avancées en génomique ont déjà permis d'identifier deux groupes : les tumeurs prolifératives et non prolifératives. Ces dernières sont les plus différenciées, c'est-à-dire qu'elles conservent certaines caractéristiques des cellules dont elles sont issues. En analysant les données issues de 1568 CHC, **Orlando Musso** et son équipe rennaise sont allés plus loin : ils ont montré que ces tumeurs différenciées préservent la zonation métabolique du foie normal. En effet, en conditions physiologiques, les hépatocytes ne sont pas tous réellement identiques : ceux qui sont proches des veines portes (périportaux) assurent la synthèse du glycogène – la forme de stockage du glucose –, tandis que ceux proches des veines centrales interviennent dans d'autres fonctions. Ainsi, les CHC qui conservent les caractéristiques des hépatocytes périportaux ont un meilleur pronostic que l'ensemble des autres CHC. De plus, l'expression particulière de 8 gènes permet de les identifier. Ces résultats devraient permettre de mieux adapter la prise en charge des patients, dans un contexte où l'incidence de ces cancers a déjà doublé en 20 ans et devrait encore augmenter. **J. C.**

Orlando Musso : unité 1241 Inserm/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancers

R. Désert et al. *Hepatology*, novembre 2017 ; doi : 10.1002/hep.29254

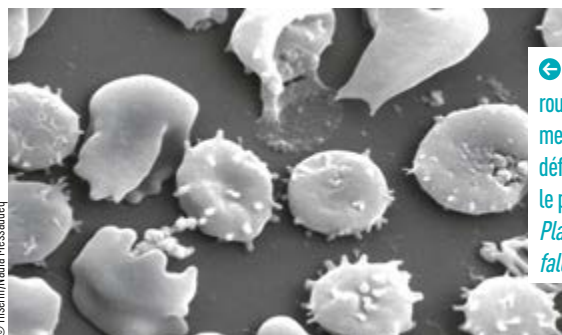


© Inserm/Orlando Musso

⬆ La vanine-1 est un des marqueurs de CHC de type périportal. Elle est repérée par un signal marron dans les canalicules biliaires (CB, flèches rouges) du foie normal et des CHC bien différenciés.

Paludisme

Des mécanismes communs à Alzheimer et Parkinson



⬆ Globules rouges à la membrane déformée par le parasite *Plasmodium falciparum*

© Inserm/Mafra Messadieg

La forme la plus meurtrière du paludisme, le neuropaludisme, est-elle génétiquement déterminée ? Quels sont les gènes dont l'expression est dérégulée par cette atteinte cérébrale ? Pour répondre à cette question, **Sandrine Marquet** et son équipe marseillaise ont comparé le profil génétique d'un groupe d'enfants du Mali atteints de paludisme, avec ou sans complication cérébrale, à partir d'échantillons sanguins. La réponse immunitaire, que l'infection par le parasite à l'origine du paludisme provoque, a déjà été bien étudiée mais les résultats n'expliquent pas le développement du neuropaludisme chez certains patients. Pour cette raison, les chercheurs se sont focalisés sur des gènes connus pour être impliqués dans d'autres troubles neurologiques. Ils ont découvert des différences

notables pour l'expression de 436 séquences génétiques. En particulier, 8 d'entre elles semblent impliquées dans des processus nocifs d'agrégation de protéines fréquemment observés dans d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer. Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur le neuropaludisme : ils démontrent des mécanismes pathologiques en commun avec d'autres maladies cérébrales, un angle qui, jusqu'à présent, a peu été étudié. Une recherche plus poussée dans cette perspective pourrait donner lieu à de nouveaux traitements ainsi qu'à de meilleures techniques de diagnostic. **G.M.**

Sandrine Marquet : unité 906 Inserm/Aix-Marseille Université, Génétique et immunologie des maladies parasitaires

S. Cabantous et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 26 juillet 2017 ; doi : 10.1093/infdis/jix359



Orthorexie

Manger sain... à s'en rendre malade, c'est ce à quoi fait référence l'orthorexie, du grec « manger droit ». Le terme a été inventé à la fin des années 1990 par un médecin américain, Steven Bratman, pour décrire une obsession ou une fixation pathologique autour

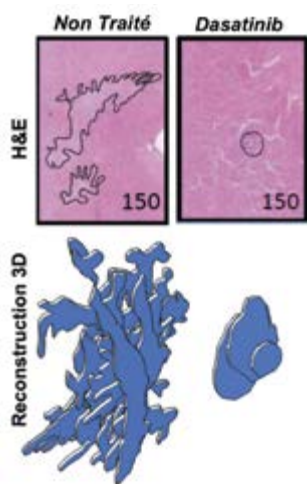
de la nourriture saine. Calqué sur le terme « anorexie », qui est répertoriée dans le DSM-5 (*Manuel diagnostique des troubles mentaux*), l'orthorexie peine pourtant à trouver sa classification. Si certains y voient une phobie, d'autres, tel **Pierre Déchelotte**, chef du service de nutrition au CHU de Rouen et directeur de l'unité

Inserm Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, la classe parmi les troubles du comportement alimentaire atypiques. Où qu'on la situe, l'orthorexie peut conduire à des déficiences nutritives et à un certain isolement social. **J. C.**

Pierre Déchelotte : unité 1073 Inserm/Université de Rouen – CHU Rouen

GLIOBLASTOME

Carton rouge pour le CD90



© Inserm/Tony Avril

Image et reconstruction 3D des tumeurs de glioblastome exprimant CD90 implantées dans des cerveaux de souris. À gauche, la tumeur non traitée, à droite la tumeur traitée avec dasatinib, de taille réduite.

Le glioblastome est une des tumeurs cérébrales les plus meurtrières. L'importante capacité de dissémination des cellules tumorales dans le reste du cerveau conduit fréquemment à une réduction de l'efficacité de la chirurgie et de la radiothérapie. **Tony Avril** dans l'équipe rennaise d'**Éric Chevet** s'est intéressé au rôle de CD90, une molécule présente à la surface des cellules tumorales et aux nombreuses fonctions encore méconnues. En s'appuyant sur des données in vitro et provenant de patients, les chercheurs ont découvert que la présence de CD90 est associée à une forme très

invasive de glioblastome. CD90 transmet des signaux d'agressivité, notamment par l'intermédiaire d'une autre molécule, la kinase SRC. En bloquant SRC dans un modèle de souris avec le dasatinib, un médicament déjà utilisé pour certaines leucémies, l'équipe a réussi à réduire la migration des cellules de glioblastome. Sur la base de ces résultats, un essai clinique national sera initié pour tester l'efficacité du dasatinib sur des personnes atteintes de glioblastome et pour lesquelles la chirurgie et la radiothérapie ne seraient pas une option thérapeutique. **G. M.**

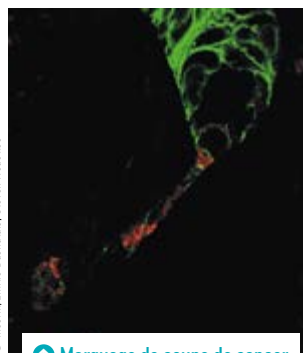
Tony Avril, Éric Chevet : unité 1242 Inserm/Université de Rennes 1 – CHU Rennes, Chimie, oncogénèse, stress et signalisation, équipe PROSAC

T. Avril et al. *Clin Cancer Res*, 22 septembre 2017 ; doi : 10.1158/1078-0432.CCR-17-1549

Cancer colorectal

Les neurones de l'intestin entrent en jeu

Alors que le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde, le rôle de certains éléments de son microenvironnement dans sa croissance et sa dissémination a été largement étudié. C'est le cas des cellules endothéliales, qui composent les vaisseaux sanguins, ou des cellules immunitaires : leur implication dans le développement de ce cancer est clairement établie. **Émilie Duchalais, Michel Neunlist** et **Laurianne Van Landeghem**, à Nantes, se sont, eux, intéressés aux neurones du système nerveux digestifs, ou entériques. Grâce à des expériences in vitro et ex vivo, ils ont ainsi montré que les cellules tumorales colorectales adhèrent et migrent le long des neurones du système digestif. Surtout, ils ont mis en évidence que deux molécules exprimées à la surface des neurones, N-Cadhérine et L1CAM, étaient impliquées dans l'adhésion et la migration des cellules cancéreuses. Elles pourraient donc constituer de nouvelles cibles thérapeutiques pour empêcher la propagation du cancer et la formation de métastases. **J. C.**



© Inserm/Émilie Duchalais, Steven Nedelec

Marquage de coupe de cancer colorectal humain où on peut distinguer les cellules tumorales (vert) flirtant étroitement avec les neurones entériques (rouge)

Émilie Duchalais, Michel Neunlist, Laurianne Van Landeghem : unité 1235 Inserm/Université de Nantes, Système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

É. Duchalais et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 14 octobre 2017 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2017.10.002

Cancers

Plus de gènes pour mieux prédire

Malgré une amélioration des thérapies ciblées, il est difficile, en raison de l'hétérogénéité des tumeurs et des patients, de prévoir avec précision la réponse aux traitements. Aujourd'hui, ces prédictions se fondent sur des marqueurs génétiques spécifiques des cellules tumorales, utilisés individuellement. Cependant, le profil génétique global de la tumeur peut également aider à la sélection d'un traitement efficace grâce à une méthode computationnelle comme celle de l'équipe de **Pedro Ballester**, à Marseille. Marqueur monogénique ou profil multigénique, quel est le meilleur modèle de prédiction ? C'est la question que se sont posée les chercheurs. Dans ce but, ils ont comparé l'exactitude des prévisions pour 127 molécules thérapeutiques sur une large base de cellules tumorales. Leurs résultats montrent que, pour la moitié de ces médicaments, le profil multigénique est plus précis que son alternative. Plus encore, pour 118 d'entre eux, cette méthode informatique est capable de détecter une plus grande proportion de cellules sensibles, qui auraient été autrement prédites résistantes. À la vue de ces résultats, l'équipe invite ses homologues à inclure cette nouvelle méthodologie dans leur analyse de routine. **G. M.**

Pedro Ballester : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université

S. Naulaerts et al. *Oncotarget*, 15 septembre 2017 ; doi : 10.18632/oncotarget.20923