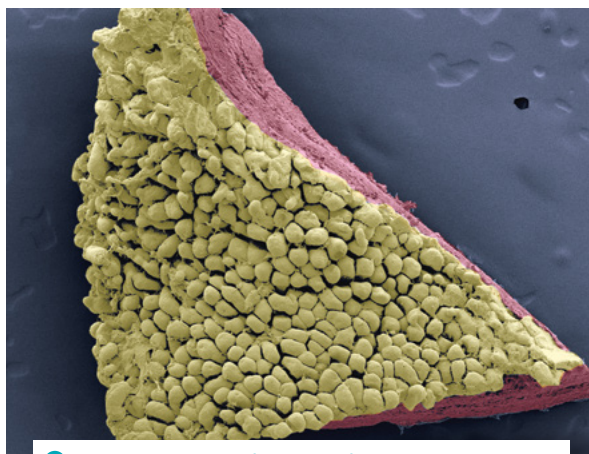


Biotechnologie

Un pas de plus vers les intestins artificiels



© Inserm/Maxime Mahé/CCHMC

⬆ Image par microscopie électronique à balayage d'un organoïde intestinal transplanté et après élongation avec un ressort de nitinol. La colorisation jaune indique la surface épithéliale intestinale ; le tissu sous-jacent, coloré en rouge, correspond au tissu conjonctif et musculaire intestinal.

Des intestins en éprouvette, c'est possible ! Il y a deux ans déjà, des chercheurs du Centre médical de l'hôpital pour enfants de Cincinnati aux États-Unis avaient réussi à en créer en miniature à partir de cellules souches embryonnaires humaines¹. Mais ces intestins artificiels étaient plus proches de ceux d'un fœtus que d'un adulte. **Maxime Mahé** et ses collaborateurs de l'unité Inserm 1235 à Nantes et du Centre médical de l'hôpital pour enfants de Cincinnati sont récemment parvenus à aller un peu plus loin en créant des intestins avec une structure et un fonctionnement similaires à ceux d'un nourrisson. Leur secret ? Alors que les expériences précédentes n'utilisaient que des facteurs de

croissance appliqués aux cellules souches, celle des chercheurs nantais fait également appel à un ressort inséré dans l'intestin, imposant par là un étirement favorisant son développement. Des résultats qui clarifient ainsi le rôle de la stimulation mécanique dans le développement du système digestif, et permettront peut-être à terme la production en laboratoire d'intestins humains adultes pleinement fonctionnels en vue de greffes. **S. B.**

¹ **Cellules souches embryonnaires humaines.** Cellules à l'origine de tous les tissus de l'organisme et prélevées directement sur un embryon

Maxime Mahé : unité 1235 Inserm/ Université de Nantes, Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

Ⓞ H. M. Poting et al. *Nature Biomedical Engineering*, 4 juin 2018 ; doi : 10.1038/s41551-018-0243-9

ENDOCRINOLOGIE

Attention au grignotage...

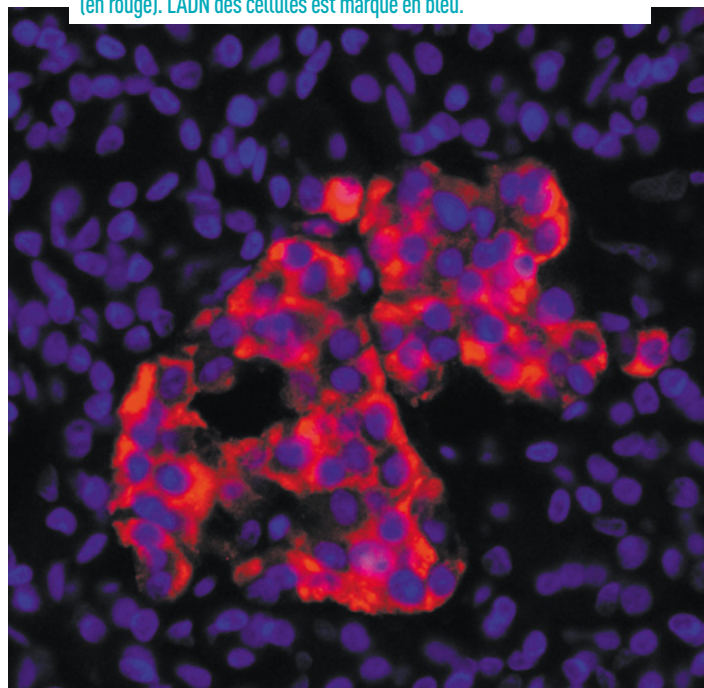
L'insuline est l'hormone clé qui permet de réguler le taux de sucre dans le sang. Quand son action est compromise, comme dans le diabète de type 2, ce taux augmente, c'est l'hyperglycémie. En étudiant des modèles de souris diabétiques, **Franck Peiretti** et son équipe du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition à Marseille ont découvert que les récepteurs à l'insuline présents dans le foie sont grignotés, de manière séquentielle, par les enzymes BACE1 et gamma-sécrétase, ce qui contribue à réduire l'action de l'insuline. L'activité de BACE1 étant dépendante du glucose, plus la glycémie est élevée, plus les récepteurs à l'insuline sont détruits. Actuellement au stade d'essai clinique sur la maladie d'Alzheimer – l'enzyme est impliquée dans la formation des plaques amyloïdes, ndlr. –, des inhibiteurs de BACE1 pourraient être utilisés dans le traitement du diabète afin de restaurer en partie les récepteurs à l'insuline du foie. Par ailleurs, ces derniers étant surexprimés et séparés les uns des autres dans les tumeurs hépatiques, les chercheurs proposent d'utiliser la mesure du fragment circulant comme biomarqueur¹ pour le dépistage du cancer du foie. **S. D.**

¹ **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

Franck Peiretti : unité 1062 Inserm/Inra/Aix-Marseille Université

Ⓞ P. J. Meakin et al. *Nature Communications*, 3 avril 2018 ; doi : 10.1038/s41467-018-03755-2

⬆ Cellules β pancréatiques humaines contrôlant la sécrétion d'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.



© Inserm/Jean-Sebastien Amicette

BIOLOGIE CELLULAIRE

MOSPD2, le nouveau scratch cellulaire

MOSPD2 : cet acronyme énigmatique cache une découverte conséquente. Au sein de nos cellules se trouve le réticulum endoplasmique, un réseau de feuillettes et de tubules qui s'étend à travers la cellule et relie ainsi ses différentes structures spécialisées, appelées organites. Sur sa surface, des protéines nommées VAP servent de points d'ancrage à d'autres protéines comportant le bon motif d'accrochage (FFAT), présentes sur la membrane de ces organites : ces associations régulent les interactions entre les organites de la cellule. On a longtemps pensé que les VAP étaient seules à assumer cette fonction, mais l'on savait aussi que le manque de VAP n'empêchait pas le réticulum endoplasmique de jouer son rôle. **Catherine Tomasetto** et son équipe de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Ilkirch viennent de caractériser une nouvelle molécule de la membrane du réticulum endoplasmique, la *motile sperm domain-containing protein 2*, qui élucide ce mystère. En effet, comme les VAP, MOSPD2 est capable de se lier aux protéines à motif FFAT, et peut donc jouer le même rôle. Cette découverte éclaire ainsi les mécanismes de contact membranaire du réticulum, et laisse supposer l'existence d'une plus grande diversité de modes de communication entre organites. **S. B.**

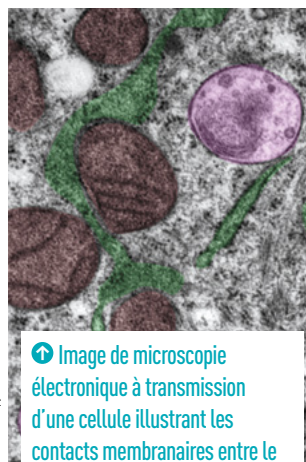


Image de microscopie électronique à transmission d'une cellule illustrant les contacts membranaires entre le réticulum endoplasmique (vert), les mitochondries (brun) et les endosomes (rose).

© Fabien Alpy

Catherine Tomasetto : unité 1258
Inserm/Université de Strasbourg/CNRS

T. Di Mattia *et al.* *MBO reports*, 1^{er} juin 2018 ;
doi : 10.15252/embr.201745453

Allergies

Les basophiles démasqués

Savez-vous ce qu'est un basophile ? Si ce n'est pas le cas, on ne peut pas vous en vouloir : ces cellules du système immunitaire ne constituent que 0,5 % des granulocytes, une catégorie de globules blancs dont la fonction immunitaire n'est pas

spécifique à un antigène[⇨] donné. Habituellement bénéfiques, les basophiles sont souvent impliqués dans différentes réactions allergiques en raison de leur non-spécificité et de leur réactivité. Mais pourquoi les lymphocytes T régulateurs (Treg), en charge d'inhiber les réponses auto-immunes de ce genre, ne règlent-ils pas ce problème ? **Jagadeesh Bayry** et son équipe du centre de re-

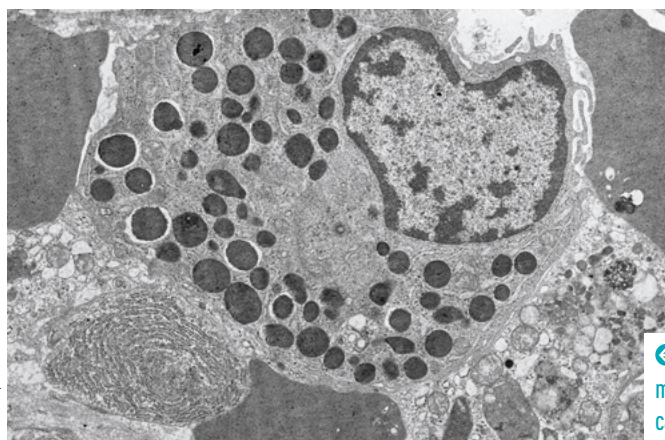
cherche des Cordeliers à Paris ont récemment fait des progrès de taille sur cette question : il s'avère que les basophiles sont insensibles aux effets immunosuppresseurs des Treg, ne possédant pas de récepteurs chimiques appropriés. Pire encore, ces lymphocytes semblent activer les basophiles dormants, aggravant leur réaction. Ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de traitements contre les allergies via la stimulation des Treg, qui viseraient également à bloquer l'action des basophiles. **S. B.**

⇨ **Antigène.** Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

Jagadeesh Bayry : unité 1138 Inserm/
Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris
7-Denis Diderot/Université Paris Descartes

M. Sharma *et al.* *Science Immunology*,
25 mai 2018 ; doi : 10.1126/sciimmunol.aan0829

Image d'une cellule basophile montrant les granules (ronds sombres) caractéristiques des granulocytes



© Inserm/Jamie Breton-Gorius

EN BREF

Trouble bipolaire
Quand le système immunitaire s'en mêle...

Et si les molécules du système HLA (pour *human leukocyte antigens*, antigènes des leucocytes humains) jouaient un rôle dans le développement des troubles bipolaires ? Celles-ci permettent de repérer ce qui n'appartient pas à notre organisme et induisent une réponse immunitaire contre diverses infections (virus, bactéries, parasites...). Elles sont par ailleurs également impliquées dans le développement normal du cerveau. **Ryad Tamouza** et **Marion Leboyer** de l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil ont analysé diverses combinaisons de gènes, appelées haplotypes, du système HLA de patients atteints de troubles bipolaires. Cette analyse a permis d'identifier des haplotypes favorisant le risque de tendance suicidaire, du développement de forme grave de la maladie bipolaire ou encore de symptômes psychotiques. Certains de ces haplotypes ayant déjà été associés à la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques, de plus amples études sont attendues pour valider leur rôle dans l'émergence d'un trouble bipolaire. **S. D.**

Ryad Tamouza, Marion Leboyer : unité 955 Inserm/Université
Paris-Est Créteil Val-de-Marne

R. Tamouza *et al.* *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 4 juin 2018 ;
doi : 10.1111/acps.12912

STAPHYLOCOQUE DORÉ

Des p'tits trous, des p'tits trous...

Qu'il s'agisse d'infections bénignes ou plus sévères telles que les pneumonies nécrosantes, le staphylocoque doré est une des bactéries les plus impliquées dans les maladies infectieuses humaines. Pour en apprendre plus sur son mode d'infection, les équipes de **Thomas Henry** et de **François Vandenesch** du Centre international de recherche en infectiologie à Lyon et celle d'Andrés Spaan de l'université médicale d'Utrecht aux Pays-Bas se sont particulièrement intéressées à une des toxines libérées par



© Thomas Henry

↑ Souches cliniques de staphylocoques dorés déposées sur une boîte permettant de visualiser les toxines qui forment des pores (zone d'hémolyse)

le pathogène : la leucocidine de Panton-Valentine. Cette substance lui permet de faire des trous dans la membrane des phagocytes, des cellules du système immunitaire capables de détecter, d'avalier et de tuer les bactéries. Les chercheurs lyonnais et néerlandais ont alors identifié chez l'Homme un nouveau co-récepteur richement exprimé à la surface des phagocytes, CD45, auxquels la

leucocidine s'accroche afin de les perforer. Celui-ci pourrait bien être une nouvelle cible thérapeutique de choix pour lutter contre les infections à staphylocoques dorés, en particulier celles résistantes aux antibiotiques. **S. D.**

Thomas Henry, François Vandenesch : unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/École normale supérieure de Lyon/CNRS

↗ A.T. Tromp *et al. Nature Microbiology*, 7 mai 2018 ; doi : 10.1038/s41564-018-0159-x

EN BREF

Progéria

Les pigments en défaut

Au-delà d'un vieillissement accéléré, la progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, entraîne une dépigmentation de la peau des enfants qui en souffrent. Pour comprendre ce phénomène, l'équipe de **Xavier Nissan** de l'I-Stem à Corbeil-Essonnes a reprogrammé des cellules de patients en cellules souches indifférenciées et les a spécialisées en mélanocytes pour étudier leur fonctionnement. Résultat : une protéine toxique, la progérine, s'y accumule et altère ainsi la synthèse de mélanine. **S. D.**

Xavier Nissan : unité B61 Inserm/Université d'Évry-Val-d'Essonne/Genopole d'Évry

↗ A.Lo Cicero *et al. Scientific Reports*, 14 juin 2018 ; doi : 10.1038/s41598-018-27165-y

QUESACO

Effet Warburg

Qu'est-ce que l'huître pourrait apporter à la recherche en cancérologie ? Des mécanismes inédits contre l'effet Warburg. Ce phénomène, identifié par le biochimiste allemand Otto Warburg dans les années 1930, permet aux cellules cancéreuses de fabriquer l'énergie nécessaire à la production de cellules filles, et soutient la prolifération du cancer. D'après les travaux de Charlotte Corporeau à l'Ifremer, il semble cependant réversible chez l'huître creuse : ce mollusque, qui ne produit pas de chaleur, l'activerait et le désactiverait selon la température ambiante. Une perspective si prometteuse que la fondation ARC a décidé de financer le projet Mollusc. Coordonné par l'Ifremer, en partenariat

avec le CNRS, l'université de Bretagne occidentale, l'Inserm, l'université Paris Sud et le **Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)**, il a pour objectif de valider dans un premier temps l'hypothèse selon laquelle l'huître contrôle l'effet Warburg par la température. Il essaiera ensuite de caractériser tous les mécanismes protéiques et métabolomiques : mis en jeu, ce qui pourrait aider à mieux comprendre l'effet Warburg chez l'Homme. Un espoir dans la recherche contre le cancer. **A. M.**

↗ **Métabolome**. Ensemble des métabolites – petites molécules organiques intermédiaires ou issues du métabolisme – trouvés dans un échantillon biologique

C3M : unité Inserm 1065/Université Nice Sophia Antipolis

↗ J. Razungles *et al. médecine/sciences*, 20 novembre 2013 ; doi : 10.1051/medsci/20132911020

↗ C. Corporeau *et al. J Proteomics*, 5 juillet 2014 ; doi : 10.1016/j.jprot.2014.06.030

Pour en savoir plus

Colloque Mer et santé « Les espèces marines, réservoirs de molécules pour la santé humaine » ; 8-9 octobre 2018, Brest



© Ifremer

↑ Huître creuse de Bretagne équipée d'un capteur de température