

## VACCINS

# Trouver le bon «véhicule»

Une nouvelle classe de vaccins dits «à ARN» est en cours de développement. Le principe : apporter aux cellules des ARN messagers (ARNm), qui vont synthétiser l'antigène. Composés des mêmes bases que l'ADN, ils sont les intermédiaires de la transcription d'un gène en protéine. Le problème est qu'il faut mettre au point le bon «véhicule», un nanovecteur, qui apportera l'ARNm dans les bonnes cellules du système immunitaire. Or, si les études préliminaires sont très encourageantes, aucun vaccin de ce type n'a fait ses preuves à grande échelle chez l'Homme. Grâce à la tomographie par émission de positons<sup>1</sup>, l'équipe de **Bruno Pitard** de l'université de Nantes a collaboré à la mise au point d'une stratégie permettant le suivi spatio-temporel du vaccin dans l'organisme. Elle a ainsi observé qu'après injection intramusculaire chez le primate, un nouveau nanovecteur, appelé CholK (pour *Cholesterol-kanamycin*),

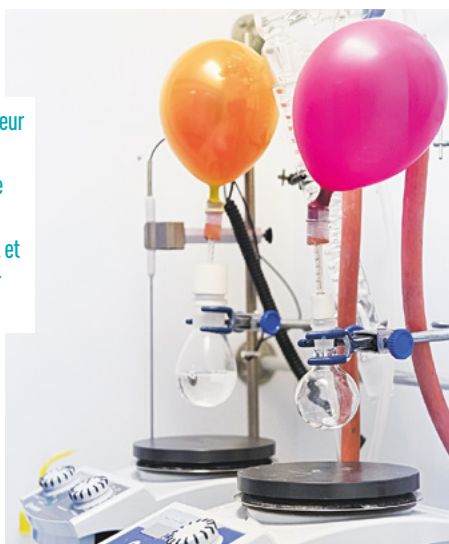
a délivré l'ARNm qu'il contenait dans les cellules présentatrices d'antigènes situées au niveau du site d'injection, mais pas uniquement. L'ARNm a aussi été guidé vers les ganglions lymphatiques, où les antigènes sont présentés aux lymphocytes B et T, les principales cellules de la réaction immunitaire. Ces travaux montrent l'intérêt de ce nanovecteur, mais aussi celui de cette technique d'imagerie qui permet d'évaluer à moindres frais, sans avoir recours à des animaux, l'efficacité potentielle de ces vecteurs avant de lancer des essais chez l'Homme. **F. D. M.**

➔ **Tomographie par émission de positons.** Technique d'imagerie qui permet de visualiser en 3D la distribution de la radioactivité dans le corps humain et de mesurer l'activité métabolique des cellules grâce aux émissions de positons d'un traceur radioactif préalablement injecté

**Bruno Pitard :** unité 1232 Inserm/CNRS/ Université d'Angers - Université de Nantes, Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers

➔ **K. E. Lindsay et al. Nat Biomed Eng.**, 1<sup>er</sup> avril 2019 ; doi : 10.1038/s41551-019-0378-3

➔ **Synthèse du nanovecteur biomimétique CholK** résultant de l'assemblage de deux molécules naturelles : le cholestérol et un iminosucre produit par une bactérie

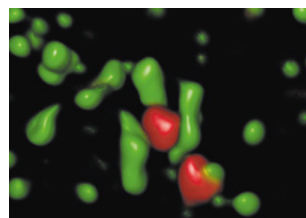


© INCELLART

## Développement

# La genèse des cils primaires éclairée

Le cil primaire est une antenne cellulaire assemblée à la surface de la plupart des cellules de mammifères, dont le processus de formation est mal connu. Une protéine, CYLD, agit néanmoins comme chef d'orchestre de cette ciliogenèse, qui a lieu au niveau du centrosome, un



➔ **Cellules épithéliales de rétine humaine marquées avec des anticorps du centrosome (rouge) et des satellites centriolaires (vert)**

© Iphigène Douanne

organite cellulaire qui assure une fonction importante dans la division cellulaire. **Nicolas Bidère** et les chercheurs du Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers viennent de détailler son rôle. Au cours de ce processus, les satellites centriolaires, des petites structures présentes dans l'environnement du centrosome, assurent un rôle de régulateur. Or, ces satellites sont structurés par la protéine PCM1 qui, en l'absence de CYLD, est dégradée. Cela provoque le démantèlement des satellites centriolaires et réduit la ciliogenèse, comme l'ont montré in vitro les chercheurs. Et pour cause : CYLD empêche que PCM1 ne soit marquée par des ubiquitines, de petites molécules qui s'attachent aux protéines destinées à être dégradées. **B. S.**

**Nicolas Bidère :** unité 1232 Inserm/CNRS/ Université d'Angers - Université de Nantes

➔ **T. Douanne et al. Cell Rep.**, mai 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.04.036

# La formation du cerveau ne tient qu'à un cil

Si le processus de formation des cils primaires est peu connu (voir ci-dessus), leur fonction dans la construction de certains organes l'est également. **Sylvie Schneider-Maunoury** et les chercheurs de l'Institut de biologie Paris-Seine ont montré que la souris que, lorsque la formation du cil est affectée, cela perturbe le développement du cerveau antérieur, le futur cerveau. Pour parvenir à cette conclusion, ils se sont intéressés à un gène, *Ftm/Rpgrip11*, impliqué dans des maladies causées par un dysfonctionnement des cils primaires (ciliopathies). Ils ont observé que sa mutation entraîne de graves défauts dans le développement du fœtus en fin de gestation, comme l'absence complète des deux yeux. C'est en affectant à plusieurs niveaux une voie de signalisation, qui permet de recevoir et interpréter des signaux provenant de l'extérieur de la cellule, que la mutation du gène provoque de telles malformations. Une invitation à analyser ces anomalies au regard des gènes impliqués dans les ciliopathies. **B. S.**

**Sylvie Schneider-Maunoury :** unité 1156 Inserm/Sorbonne Université/CNRS, Institut de biologie Paris-Seine, Laboratoire de biologie du développement

➔ **A. Andreu-Cervera et al. J Neurosci.**, mars 2019 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.2199-18.2019

## MYOPATHIES

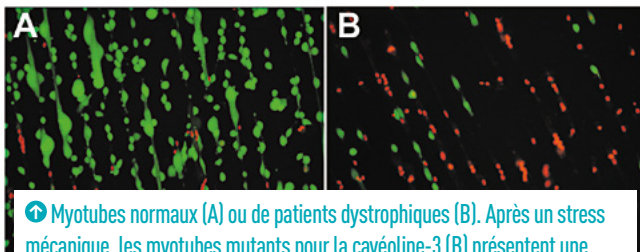
# L'importance des cavéoles

En 2011, l'équipe de **Christophe Lamaze** de l'institut Curie à Paris a montré que les cellules soumises à une contrainte mécanique « s'étirent » grâce à des invaginations de leur membrane, les cavéoles, qui se déplient comme un ressort. Il s'avère que des mutations du gène qui code pour une protéine clé des cavéoles des cellules musculaires, la cavéoline-3 (CAV3), entraînent des myopathies. En étudiant des myotubes malades, des cellules dérivées de cellules souches musculaires qui donneront ensuite les fibres musculaires, cette même équipe vient de constater une diminution du nombre de leurs cavéoles. Si on y augmente la pression, leur membrane se rompt plus vite et plus souvent que celle de myotubes sains. En outre, l'équipe a constaté que ce défaut « mécanique » des membranes perturbe la voie de signalisation IL6/STAT3 (pour *Interleukine 6/ Signal transducer and activator of transcription 3*) qui contrôle un ensemble de mécanismes chargés de réguler la taille des muscles et leur masse. Ce phénomène pourrait expliquer la fragilité musculaire dont souffrent les malades touchés par ce type de myopathies. **F. D. M.**

**Christophe Lamaze** : unité 1143 Inserm/CNRS/Institut Curie, Chimie et biologie de la cellule, équipe Dynamique et mécanique membranaire de la signalisation

B. Sinha *et al.* *Cell*, 4 février 2011 ; doi : 10.1016/j.cell.2010.12.031

M. Dewulf *et al.* *Nat Commun.*, 29 avril 2019 ; doi : 10.1038/s41467-019-09405-5



© Méliissa Dewulf/CEA/ICB/Brain

⬆ Myotubes normaux (A) ou de patients dystrophiques (B). Après un stress mécanique, les myotubes mutants pour la cavéoline-3 (B) présentent une rupture membranaire augmentée (perte du colorant vert et entrée du colorant rouge) par rapport aux cellules musculaires contrôles (A).

## Fibrose du foie

### Ouvrez les fenêtres!

Lorsque les cellules du foie sont agressées, elles produisent un tissu cicatriciel. Son accumulation pathologique est appelée « fibrose ». L'équipe de **Sabine Bailly** et de **Jean-Jacques Feige**, de l'unité Biologie du cancer et de l'infection à Grenoble, a identifié une protéine clé dans ce processus: BMP9. En effet, des souris dont le gène *BMP9* a été inactivé développent spontanément une

fibrose hépatique. Normalement, les cellules endothéliales qui forment les capillaires sanguins du foie possèdent de nombreux pores, des sortes de fenêtres qui assurent les échanges entre le sang et les cellules du foie. En regardant au microscope électronique, les chercheurs ont constaté que, chez les souris qui ont perdu la protéine BMP9, les capillaires sanguins du foie n'ont

## Sommeil

### Le double rôle des photorécepteurs

Chez la drosophile, la mouche du vinaigre, le rythme veille-sommeil est contrôlé par des neurones du cerveau appelés « neurones d'horloge ». Ils se synchronisent avec les cycles jour-nuit, notamment grâce aux changements de lumière. Plus précisément, la lumière est perçue par des neurones photorécepteurs de la rétine. L'information est alors transmise au cerveau, d'abord à des interneurons situés dans le lobe optique, puis aux neurones d'horloge. Or, l'équipe de **François Rouyer** de l'Institut des neurosciences Paris-Saclay vient de montrer que le trajet de cette information n'est pas aussi linéaire. Les photorécepteurs sensibles à la longueur d'onde jaune reçoivent aussi l'information d'autres photorécepteurs. Ils sont donc à la fois photorécepteurs « simples » et interneurons, ce qui implique que la synchronisation des neurones d'horloge dépend de deux voies distinctes. En outre, chaque photorécepteur est sensible à une longueur d'onde

comprise entre les ultraviolets et le rouge. Le fait qu'ils soient impliqués dans la synchronisation du cycle veille-sommeil, via les photorécepteurs qui ont une double fonction, suggère donc que les variations de couleur pourraient jouer un rôle important dans cette synchronisation. Enfin, cette voie « indirecte » de synchronisation veille-sommeil pourrait aussi être retrouvée chez l'Homme, dont la rétine renferme des cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles, qui possèdent ce même double rôle. **F. D. M.**

**François Rouyer** : UMR 9197 CNRS/Université Paris 11

F. Alejevski *et al.* *Nat Commun.*, 16 janvier 2019 ; doi : 10.1038/s41467-018-08116-7



© Stephan BORENSTEIN/CNRS Photobiologie

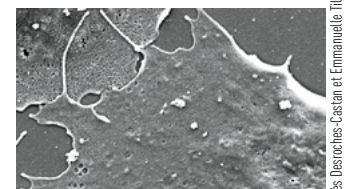
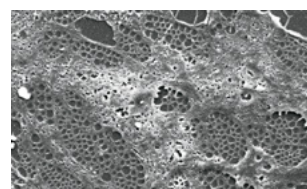
⬆ Une nouvelle voie de synchronisation veille-sommeil chez la drosophile pourrait être retrouvée chez l'Homme.

plus de fenêtres. En outre, une réactivation de BMP9 empêche cette perte, indiquant que la protéine est indispensable au bon fonctionnement du foie. BMP9 se présente ainsi comme une cible thérapeutique pour

le traitement de la fibrose hépatique. **B. S.**

**Sabine Bailly, Jean-Jacques Feige** : unité 1036 Inserm/Université Grenoble-Alpes/CEA/CNRS

A. Desroches-Castan *et al.* *Hepatology*, avril 2019 ; doi : 10.1002/hep.30655



⬆ Les cellules des capillaires d'un foie sain (à gauche) présentent des pores, appelés « fenêtres ». Lorsque la protéine BMP9 est inactivée (à droite), l'absence de ces fenêtres conduit à la fibrose du foie.

© Inserm U1106/Agnes Desroches-Castan et Emmanuelle Tillat

OS

## Deux protéines veillent sur la minéralisation

Une minéralisation aboutie est indispensable à la qualité osseuse. Sa défaillance est à l'origine de maladies, telles que l'ostéoporose. Des chercheurs, dont **Laurent Beck** et ses collègues de l'unité Médecine régénérative et squelette de Nantes, viennent de découvrir l'importance fondamentale de la protéine PiT2 dans la minéralisation osseuse et des propriétés biomécaniques des os qui en résultent. Ils ont observé ces résultats sur des souris chez lesquelles cette protéine n'est pas exprimée, mais aussi chez des patients atteints de la maladie de Fahr, ou PFBC, où le gène codant PiT2 est touché. Des travaux antérieurs de cette même équipe Inserm, ont aussi identifié PiT1, un proche cousin de PiT2, comme un acteur important du développement des os longs en permettant la survie des cellules du cartilage, et à terme, une minéralisation adéquate des os. Des découvertes qui identifient des cibles thérapeutiques potentielles pour une meilleure prise en charge des patients atteints de déminéralisation osseuse. **B. S.**

**Laurent Beck** : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMesS)

G. Couasny *et al.* *J Bone Miner Res.*, 20 novembre 2018 ; doi : 10.1002/jbmr.3609

S. Beck-Cormier *et al.* *J Bone Miner Res.*, 5 février 2019 ; doi : 10.1002/jbmr.3691



↻ Histomorphométrie d'un tibia de souris déficiente en PiT2 où la minéralisation est inaboutie

© Inserm U1229/Joëlle Véziers

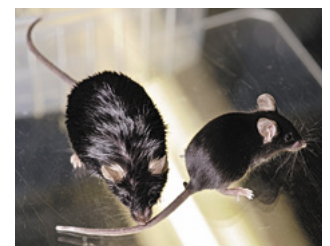
## Obésité

### De nouveaux lipides entrent dans la danse

L'origine de l'obésité est souvent multifactorielle, en partie liée au déséquilibre du microbiote, les millions de micro-organismes qui peuplent notre système digestif. Le groupe de **Isabelle Dugail**, de l'unité Nutriomique à la faculté de la Pitié-Salpêtrière à Paris, a étudié à grande échelle les lipides présents dans le sang de patients et de souris rendues obèses. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence que la perte de diversité du microbiote provoque la synthèse de lipides particuliers, les phosphatidylglycérols. En retour, ces derniers favoriseraient l'accumulation des acides gras dans les adipocytes, les cellules qui stockent les graisses, participant ainsi à l'expansion de la masse grasse. Le rôle biologique de ces lipides est encore mal connu, et leur aptitude à modifier le tissu adipeux devra être approfondie. Mais bonne nouvelle : un régime alimentaire qui rétablit la diversité du microbiote peut faire diminuer le taux de phosphatidylglycérols. **F. D. M.**

**Isabelle Dugail** : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université, Nutrition et obésités : approches systémiques (Nutriomique)

B.D. Kayser *et al.* *FASEB J.*, avril 2019 ; doi : 10.1096/fj.201801897R



© Inserm/Patrice Laton

QUESACO

## Algodystrophie

L'algodystrophie, ou syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type 1, se caractérise par une douleur continue et intense, disproportionnée par rapport à l'élément déclenchant, souvent une fracture. Cette maladie rare, mal connue et d'origine plurifactorielle, est difficile à diagnostiquer car les patients souffrent de symptômes très divers et non spécifiques. Dans ses formes les plus graves, elle empêche toute activité ou vie sociale normale. Car il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui permette de guérir le SDRC. D'où l'importance des travaux coordonnés par **Yves Rossetti**, au Centre de recherche en neurosciences de Lyon. Son équipe de chercheurs et de cliniciens a expérimenté des lunettes

prismatiques qui trompent le cerveau des patients, souvent focalisés sur la zone douloureuse. En déviant le champ visuel, elles produisent en effet une adaptation compensatoire qui permet de détourner l'attention du malade. Celui-ci peut ainsi se réapproprier le membre négligé en se concentrant sur la rééducation. Quelques exercices moteurs simples, réalisés avec le port des lunettes, améliorent nettement la liberté de mouvement une fois les verres retirés. Une innovation dénuée d'effets secondaires et de faible coût, qui pourrait être appliquée à d'autres maladies ! **A. M.**

**Yves Rossetti** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean-Monnet - Saint-Étienne/Université Claude-Bernard - Lyon 1, CRNL, équipe ImpAct ; plateforme Mouvement et handicap du CRNL et des Hospices civils de Lyon

L. Christophe *et al.* *Neural Plast.*, 7 septembre 2016 ; doi : 10.1155/2016/1694256

↻ Représentation de la douleur ressentie par une patiente souffrant d'un SDRC de type 1 avant (à gauche) et après (à droite) traitement par adaptation prismatique



■ douleur intense  
■ douleur modérée  
■ douleur faible  
■ absence de douleur

© 2016 Laure Christophe *et al.* - CC BY 4.0