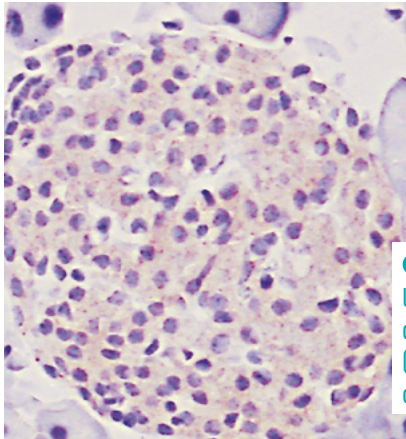


## DIABÈTE

# Un neuropeptide régule le glucose

L'équipe Inserm de **Nicolas Chartrel** de l'université de Rouen étudie depuis de nombreuses années un neuropeptide appelé 26RFa. Produité par des neurones de l'hypothalamus, cette molécule est impliquée dans le contrôle du comportement alimentaire. 26RFa se trouve aussi en abondance dans la paroi du système digestif où, d'après les récents travaux de ces chercheurs, il participe à la régulation du taux de sucre dans le sang. Si celui-ci est trop élevé – on parle d'hyperglycémie – ce peptide

stimule en effet la sécrétion d'insuline, une hormone qui permet de réduire ce taux de glucose. De plus, 26RFa augmente la sensibilité des cellules à cette hormone. L'équipe a par ailleurs observé une altération significative de l'action de ce neuropeptide sur le taux de glucose de souris obèses en situation d'hyperglycémie. Des résultats qui suggèrent que 26RFa pourrait jouer un rôle dans la réduction de la sensibilité des cellules à l'insuline observée chez les diabétiques. **S. P.**



← **Îlots pancréatiques montrant la forte baisse d'expression du récepteur du 26RFa (en brun) chez les souris obèses et hyperglycémiques**

### Nicolas Chartrel :

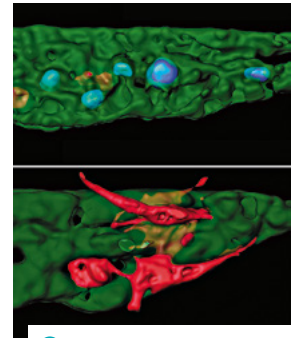
unité 1239 Inserm/Université de Rouen, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine

G. Prévost *et al.* *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 1<sup>er</sup> juillet 2019 ; doi : 317(1):E147–E157

## Cancer

# Le parcours semé d'embûches des métastases

Pour qu'une tumeur cancéreuse produise des métastases, des cellules doivent s'en détacher, migrer via la circulation sanguine, s'arrêter et en sortir, puis se développer dans un nouvel organe. L'arrêt et la sortie (extravasation) sont des étapes cruciales. L'équipe de **Jacky G. Goetz**, du laboratoire Immunologie et rhumatologie moléculaire à Strasbourg avait notamment découvert que si le flux sanguin est trop fort, les cellules cancéreuses ne peuvent pas s'arrêter, et s'il est trop faible, la paroi des vaisseaux sanguins ne peut pas être remodelée pour permettre l'extravasation. Elle s'est cette fois-ci intéressée à l'adhésion des cellules cancéreuses à la paroi des vaisseaux. Ses travaux, menés sur des embryons de poissons zèbres, indiquent qu'elle se déroule en deux étapes : une adhésion faible à activation rapide, puis une adhésion forte, indispensable à l'extravasation, mais qui nécessite davantage



← **Les cellules à fort potentiel métastatique (en bas) possèdent des capacités adhésives plus élevées que des cellules non-métastatiques (en haut). Ce mécanisme favorise l'extravasation (rouge) et l'établissement de foyers métastatiques.**

d'énergie. Les protéines liées à l'adhésion forte des cellules cancéreuses apparaissent ainsi comme une cible possible pour lutter contre le développement des métastases. **B. S.**

**Jacky G. Goetz :** unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg

G. Follain *et al.* *Dev Cell*, 9 avril 2018 ; doi : 10.1016/j.devcel.2018.02.015

N. Osmani *et al.* *Cell Reports*, 3 septembre 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.07.102

## Paludisme gestationnel

### Comment libérer le placenta

Les femmes enceintes et leur fœtus sont particulièrement vulnérables au paludisme dû à *Plasmodium falciparum*. En cause, une accumulation au niveau du placenta de globules rouges infectés par ce parasite qui limite les échanges entre la mère et son futur enfant. L'équipe Inserm de **Benoît Gamain** à l'Institut national de la transfusion

sanguine à Paris vient de décrypter ce mécanisme essentiellement provoqué par une protéine parasitaire présente à la surface des globules rouges infectés : VAR2CSA. Les chercheurs ont notamment montré que l'adhérence de ces derniers aux cellules du placenta dépendait d'une modification de certains acides aminés de

cette protéine. L'action d'une enzyme, une phosphatase, qui élimine ces modifications dénommées « phosphoryles », réduit en effet drastiquement cette adhérence. Une lignée de parasites génétiquement modifiés pour exprimer une protéine VAR2CSA dépourvue de ces groupes phosphoryles a par ailleurs confirmé ces résultats. Des

travaux qui pourraient contribuer au développement d'un vaccin destiné à protéger mère et enfant de ce dangereux parasite. **S. P.**

**Benoît Gamain :** unité 1134 Inserm/Université Paris Diderot/Université de la Réunion/Université Antilles-Guyane/Institut national de la transfusion sanguine, Biologie intégrée du globule rouge

D. Dorin-Semblat *et al.* *PLoS Biology*, 10 juin 2019 ; doi : 17(6):e3000308

## CANCER DE LA PROSTATE

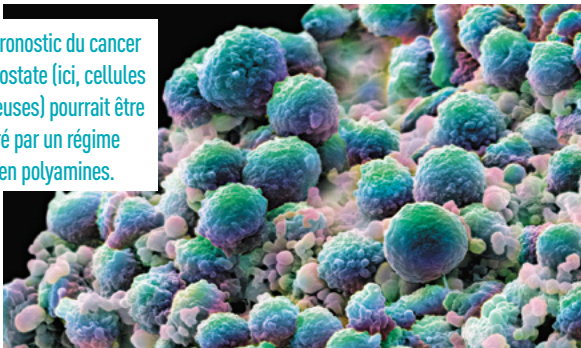
# Une protéine détermine son agressivité

Le cancer de la prostate peut s'avérer très agressif. Des travaux avaient montré que la protéine PGC1 $\alpha$  était un marqueur de cette agressivité : son abondance est associée à un bon pronostic, son absence au développement de métastases. L'équipe de **Frédéric Bost**, au Centre méditerranéen de médecine moléculaire de Nice vient de découvrir pourquoi. D'une part, cette protéine inhibe l'expression de gènes qui favorisent la survenue de cancer. D'autre part, elle contrôle la voie de synthèse des polyamines, molécules liées au processus de croissance des cellules cancéreuses, que l'on retrouve notamment dans l'alimentation. Ces résultats obtenus in vitro ont été confirmés par des observations de tumeurs de patients : la teneur en PGC1 $\alpha$  était en effet corrélée à la sévérité du cancer. Ces découvertes confirment par ailleurs qu'un régime pauvre en polyamines pourrait aider à améliorer le pronostic. **B. S.**

**Frédéric Bost** : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis

L. Kaminski *et al. Cancer Res.*, 7 mai 2019 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-18-2043

➔ Le pronostic du cancer de la prostate (ici, cellules cancéreuses) pourrait être amélioré par un régime pauvre en polyamines.



©Amir Caranagh

## VIH

# Inactiver les cibles du virus

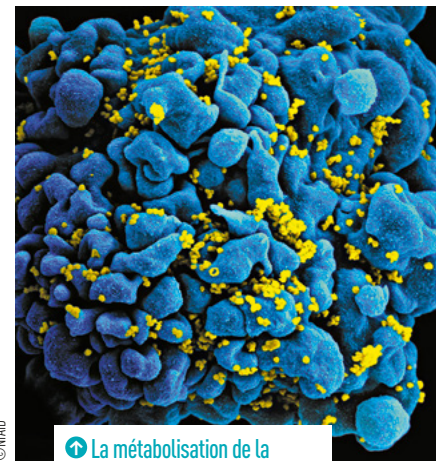
Pour qu'un virus infecte les cellules qu'il cible, encore faut-il qu'elles soient vulnérables. Le VIH cible notamment les lymphocytes T, un des principaux acteurs de notre système immunitaire. Ainsi l'organisme des personnes infectées est incapable de se défendre contre les attaques extérieures. Toutefois, le VIH s'attaque préférentiellement aux lymphocytes T lorsqu'ils sont en période de haute activité métabolique. Or ces phases nécessitent une importante consommation d'énergie, apportée notamment par le glucose et un acide aminé, la glutamine.

Les travaux dirigés par **Cédric Mongellaz** et **Naomi Taylor**, de l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier, ont montré que l'utilisation de l'un ou l'autre de ces deux nutriments n'était pas équivalente et modifiait la sensibilité de lymphocytes T humaines aux premières étapes de l'infection par le VIH. Ces chercheurs ont ainsi montré qu'en contrô-

lant l'apport du glucose et de la glutamine, il est possible de bloquer ou faciliter cette infection, ouvrant la voie à un angle d'attaque inédit contre le VIH. **B. S.**

**Cédric Mongellaz, Naomi Taylor** : UMR 5535 CNRS/Université de Montpellier

I. Clerc *et al. Nat Metab.*, 12 juillet 2019 ; doi : 10.1038/s42255-019-0084-1



©MMAID

➔ La métabolisation de la glutamine est le facteur principal régulant la prolifération des lymphocytes T (ici infectés par le VIH).

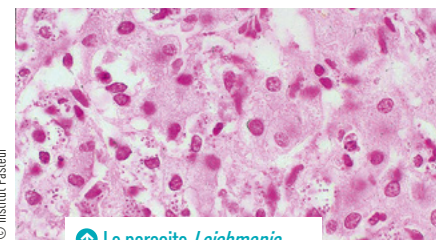
## Métabolisme

# Une enzyme « recycleuse » décryptée

Adénine phosphoribosyltransférase. Derrière ce nom à rallonge se cache une enzyme. Plus simplement appelée APRT, elle est impliquée dans le recyclage des purines, une famille de composés qui comprend notamment l'adénine, une des briques constituant l'ADN. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ce recyclage viennent d'être décrits en détail

par la plateforme Analyse moléculaire et structurale de l'Inserm à Paris dirigée par **Pierre Nioche**. Ces travaux représentent une première étape dans le développement de potentiels traitements contre des maladies parasitaires. En effet, certains parasites détournent le recyclage des purines à leur profit. C'est par exemple le cas de *Leishmania donovani* qui provoque la

leishmaniose viscérale, une maladie mortelle caractérisée par une fièvre, une anémie et une infection de la rate et du foie. Les chercheurs ont aussi montré comment cette enzyme se lie à ses cibles. Ce résultat pourrait permettre de développer des molécules cibles, qui une fois transformées par APRT, réagiraient avec certaines kinases, des enzymes dont l'activité réduite déclenche



© Institut Pasteur

➔ Le parasite *Leishmania donovani*

de façon précoce la maladie de Parkinson. **S. P.**

**Pierre Nioche** : unité 1124 Inserm / Université Paris Descartes, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

M. Ozeir, J. Huyet *et al. J Biol Chem.*, 3 juin 2019 ; doi : 10.1074/jbc.RA119.009087t.

## MALADIES RÉNALES

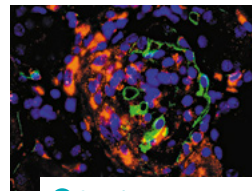
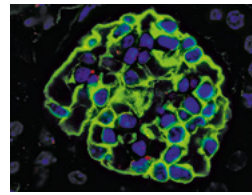
# La protéine CD9 envoie le mauvais signal

Certaines maladies rares des reins affectent les glomérules, cet ensemble de cellules chargées de filtrer le sang de ses déchets et de produire l'urine. Une collaboration internationale menée par l'équipe Inserm de **Pierre-Louis Tharaux** du Paris-Centre de recherche cardiovasculaire a montré l'importance de la protéine CD9 dans le développement de deux de ces maladies, la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et des glomérulonéphrites auto-immunes. Lorsque CD9 est présent à la surface des cellules qui collectent la première urine filtrée du sang, ces dernières deviennent en effet hypersensibles à certains signaux

chimiques. Ces cellules dites « pariétales » migrent alors dans les capillaires du glomérule où elles prolifèrent anormalement. Les dégâts occasionnés altèrent le fonctionnement du rein et peuvent conduire à une insuffisance rénale. Des observations qui pourraient déboucher sur une nouvelle stratégie thérapeutique pour prévenir la progression de ces maladies graves du rein. **S. P.**

**Pierre-Louis Tharaux** : unité 970  
Inserm/Université Paris Descartes

H. Lazareth *et al.* *Nat Commun.*, 24 juillet 2019 ;  
doi : 10.1038/s41467-019-11013-2



© Inserm/P.-L. Tharaux

➔ Glomérules de souris adultes sévèrement endommagés (en bas) par la prolifération de cellules « pariétales » qui ont acquis la protéine CD9 (rouge). En haut, des glomérules sains où des podocytes (vert) assurent la bonne filtration du sang. Les noyaux sont marqués en bleu.

## Maladie de Huntington

### Le big data révèle certains mécanismes

La maladie de Huntington est une maladie génétique neurodégénérative qui se déclare le plus souvent à l'âge adulte. Elle provoque notamment une dysfonction puis une dégénérescence du striatum, une structure du cerveau impliquée dans la motricité. Grâce à des données génétiques de souris modèles, l'équipe de **Christian Neri**, à l'Institut de biologie Paris-Seine a observé que lorsque les symptômes moteurs sont très marqués, le striatum réagit avec une réponse de type anti-âge : les gènes régulateurs du vieillissement cellulaire d'une part et de la survie cellulaire d'autre part entrent en interaction forte pour tenter de préserver le striatum – un phénomène appelé « compensation cellulaire ». Ces observations ont été réalisées grâce à un logiciel d'apprentissage automatique, développé par ces mêmes chercheurs, capable d'analyser d'importantes quantités de données génomiques. La compensation cellulaire jouerait donc un rôle crucial pour lutter contre la progression des symptômes dans des maladies neurodégénératives comme celle de Huntington. **B. S.**

**Christian Neri** : unité 1164 Inserm/Sorbonne Université/CNRS, Adaptation biologique et vieillissement

E. Bigan *et al.* *BMC Bioinformatics*, 22 juin 2019 ;  
doi : 10.1093/bioinformatics/btz514

## QUESACO

### Désescalade thérapeutique

Portée en grande partie par la médecine personnalisée, la désescalade thérapeutique réduit les traitements ou les remplace par d'autres, moins agressifs mais aussi parfois plus efficaces. Une nouvelle approche particulièrement indiquée dans les cancers du sein. Pour les formes qui ne touchent pas les ganglions ou dont la prolifération est sensible aux hormones, **Frédérique Penault-Llorca**, directrice générale du centre de lutte contre le cancer de la région Auvergne, rappelle qu'un test moléculaire permet d'identifier les patientes sans risque réel de récurrence (70 % des cas) et de leur épargner une chimiothérapie préventive, lourde et toxique. À l'institut Gustave Roussy de Villejuif, l'oncologue **Fabrice André** a récemment étudié l'analyse du génome de cellules tumorales dans les formes avancées ou métastatiques. Les gènes altérés ainsi repérés constituent,

pour les cas qui résistent aux traitements traditionnels (10 %), autant de cibles thérapeutiques personnalisées. Les malades concernées éviteront dès lors les traitements qui ne fonctionnent pas. **Roman Rouzier**, gynécologue et oncologue à l'institut Curie à Saint-Cloud, pratique quant à lui la désescalade chirurgicale. Si la tumeur est petite (70 % des cas), il procède à sa seule ablation plutôt qu'à celle du sein, et ne retire, en ambulatoire, que le ganglion sentinelle, le premier atteint, au lieu de toute la chaîne ganglionnaire. En radiothérapie aussi la désescalade est de mise : réduction du nombre de séances mais à des doses plus fortes (effets secondaires moindres), ciblage sur le pourtour de la tumeur (traitement raccourci), séance à très forte dose juste après son ablation (intervention peropératoire qui évite les lésions cutanées). Autant de progrès qui améliorent le vécu des patientes et leurs chances de rémission. **A. M.**

**Frédérique Penault-Llorca** : unité 1240  
Inserm/Université Clermont Auvergne, Imagerie moléculaire et stratégies thérapeutiques

**Fabrice André** : unité 981 Inserm/Institut Gustave Roussy/Université Paris-Sud 11

**Roman Rouzier** : unité 900 Inserm/Institut Curie, Biologie des systèmes, épidémiologie et biostatistiques cliniques du cancer

F. Bertucci *et al.* *Nature*, 22 mai 2019 ; doi : 10.1038/s41586-019-1056-z



© Inserm/Michel Degandieu

➔ Dépistage du cancer du sein par tomovélographie