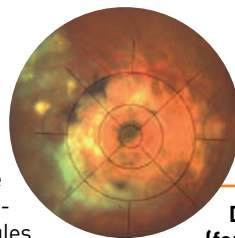


## DMLA Une clé pour élucider la mort des photorécepteurs

Un des principaux symptômes de la DMLA\* (dégénérescence maculaire liée à l'âge) est la présence, au niveau de la rétine, de dépôts d'amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ), qui constituent l'un des deux types de lésions cérébrales observées au cours de la maladie d'Alzheimer. Or, une étude dirigée par Frédéric Mascarelli (✉), montre qu' $A\beta$  cause la mort des photorécepteurs, ces cellules chargées de transformer la lumière en influx nerveux. Une dégéné-

rescence contre laquelle lutte la réaction inflammatoire, assurée par les cellules microgliales impliquées dans la défense immunitaire du système nerveux central. Ces résultats constituent un pas important dans la compréhension de la DMLA, première cause de cécité chez les plus de 50 ans.

✉ F. Mascarelli : Centre de recherche des Cordeliers, unité 872 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris



**DMLA  
(forme  
exsudative) avec  
détachement  
de la rétine et  
fibrose**

© C. DELCOURT/INSERM

Bruban J, et al. *Neurobiol Dis* 2011 ; 42 : 55-72

\*Voir aussi page 26

## Stéatose Protéine activée, synthèse lipidique limitée

L'obésité et le diabète de type 2 sont souvent associés à une augmentation de la synthèse de lipides dans le foie, qui participe pour 30 % au développement de la stéatose hépatique - l'accumulation de graisses dans les cellules hépatiques.

Une équipe emmenée par Renaud Dentin (✉) vient en partie d'élucider le mécanisme de déclenchement de cette lipogenèse, qui fait intervenir un inducteur, ChREBP, et deux autres protéines, SIK2 et p300, qui modulent son activité. En cas d'insulinorésistance (☞), SIK2 est inhibée, et p300 et ChREBP activés, ce qui conduit à une augmentation de la synthèse de lipides. Résultat : en activant SIK2, on pourrait limiter le développement d'une stéatose hépatique chez les patients obèses et insulinorésistants.

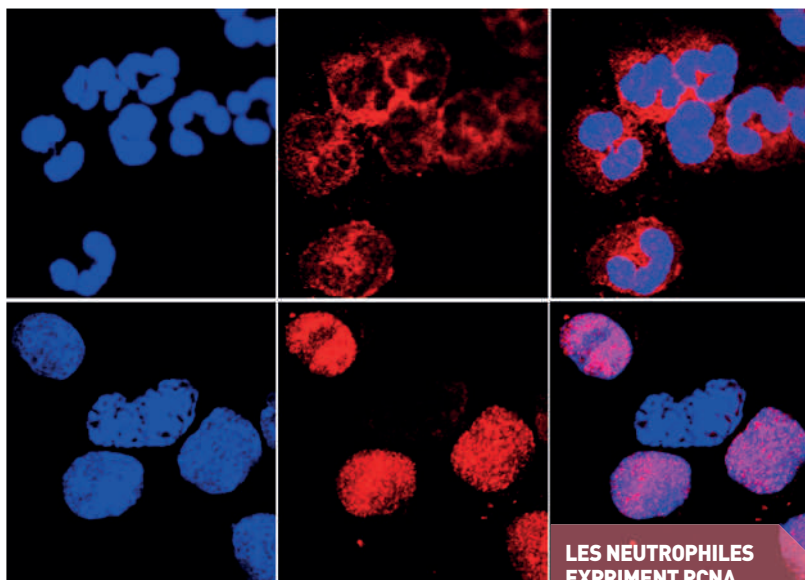
✉ R. Dentin : Unité 1016 Inserm/Université Paris-Descartes

Bricambert J, et al. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 4316-31

### Insulino- résistance

Diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline

## Inflammation Une nouvelle cible



**LES NEUTROPHILES  
EXPRIMENT PCNA  
EXCLUSIVEMENT DANS  
LE CYTOPLASME**

**En haut**  
Le marquage par immunofluorescence utilisant un anticorps anti-PCNA (rouge) montre qu'il est exclusivement cytoplasmique dans les neutrophiles. Le noyau est visualisé en bleu.

**En bas**  
Le PCNA est nucléaire dans des cellules qui prolifèrent, dont le noyau apparaît alors en violet.

Les neutrophiles sont des cellules clés de l'immunité innée. Mais s'ils s'accumulent sur le site inflammatoire, ils peuvent être à l'origine de dommages tissulaires. Leur durée de vie normale, de quelques heures dans la circulation, peut être allongée en cas d'inflammation. Une équipe dirigée par Véronique Witko-Sarsat a découvert que la protéine PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), facteur nucléaire indispensable à la réplication de l'ADN dans les cellules en multiplication, se trouve exclusivement dans le cytoplasme du neutrophile et qu'il en régule la survie. Par analogie avec son homologue nucléaire, le PCNA cytoplasmique peut s'associer avec différents partenaires pour inhiber l'apoptose - la mort - du neutrophile. Il constitue donc une nouvelle cible potentielle pour le développement de nouveaux anti-inflammatoires.

✉ V. Witko-Sarsat : Unité 1016 Inserm/Université Paris-Descartes

Witko-Sarsat V, et al. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2631-45.

Witko-Sarsat V, et al. *Trends Immunol* 2011 ; sous presse.

# 32%

**C'EST LE POURCENTAGE DES DÉCÈS**

dus à des accidents de la circulation chez les jeunes. Première cause de mortalité chez les 15-24 ans. Les suicides arrivent en deuxième position avec 16,6 %, selon les derniers chiffres publiés par l'Inserm.

EN BREF

● **MIGRAINE, LES FACULTÉS COGNITIVES SONT À L'ABRI**

Migraineux... Pas d'inquiétude ! Selon l'étude menée à Nantes par Tobias Kurth (☛), votre cerveau ne risque pas avec l'âge un déclin cognitif aggravé. Même si les travaux, réalisés sur un panel de 845 personnes âgées de plus de 65 ans, ont montré que les patients sujets à ces maux ont un plus grand nombre de lésions sur les microvaisseaux que les autres.

☛ T. Kurth : Unité 708 Inserm/Institut Curie  
 📄 Kurth T. et al. *BMJ*. 2011 Jan 18;342:c7357. doi: 10.1136/bmj.c7357

● **QUAND LE VIRUS DE L'HERPÈS PASSE À LA COUPE**

Alors que 90 % de la population sont infectés par le virus de l'herpès, des chercheurs du CNRS et de l'Institut de la vision viennent de montrer *in vitro* que les méganucléases, enzymes qui agissent comme des ciseaux moléculaires, pourraient stopper l'infection. Ces molécules couperaient l'ADN viral à un endroit spécifique, ce qui empêcherait sa réplication. C'est une grande première dans la lutte contre les virus.

📄 Grosse S. et al. *Molecular Therapy*. [11 January 2011] | doi:10.1038/mt.2010.302

● **LA LISTERIA, DÉTOURNEUR DE GÈNES ?**

La listeria, connue pour les infections alimentaires qu'elle déclenche, vient de dévoiler une nouvelle facette de son mécanisme d'action à des chercheurs de l'Inserm, de l'Inra et du CNRS. En effet, cette bactérie aurait la capacité de pénétrer le noyau de la cellule hôte et de reprogrammer certains gènes, notamment ceux impliqués dans la sécrétion d'interférons, à son profit. Le but ? un contrôle minutieux de la colonisation de l'organisme.

📄 Lebreton A. et al. *Science*. 2011 Jan 20

 [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

## Méningite néonatale

### Pourquoi le streptocoque B est-il si virulent ?

Le streptocoque du groupe B (SGB) est la principale cause de méningite néonatale dans les pays industrialisés. Claire Poyart (☛) et Marc Lecuit (☛), en collaboration avec Patrick Trieu Cuot (☛), ont montré qu'une protéine de surface - nommée HvgA - de la bactérie, pouvait expliquer la virulence de certaines souches chez les nouveau-nés. Cette protéine permet en effet au SGB d'adhérer aux cellules des barrières intestinale et hématoencéphalique, ce qui favorise sa colonisation de l'intestin et son accès à la circulation sanguine, puis au système nerveux central. Des résultats qui expliquent, pour la première fois, le neurotropisme (☛) du SGB, et identifient HvgA comme une cible prometteuse pour la mise au point de tests diagnostiques et le développement de vaccins.

☛ **Tropisme**

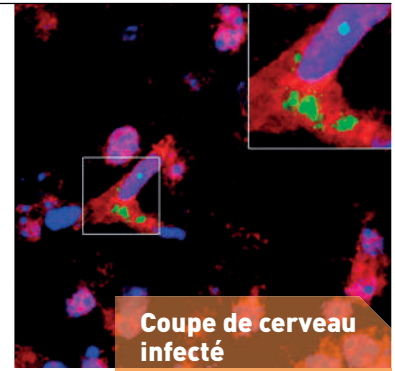
Affinité particulière, ici d'une bactérie, pour un organe particulier, ici le cerveau.

☛ C. Poyart : Unité 1016 Inserm/Université Paris-Descartes

☛ M. Lecuit : Equipe Avenir, Unité 604 Inserm, Institut Pasteur, Paris

☛ P. Trieu Cuot : Département de microbiologie, Institut Pasteur, Paris

📄 Tazi A. et al. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2313-22



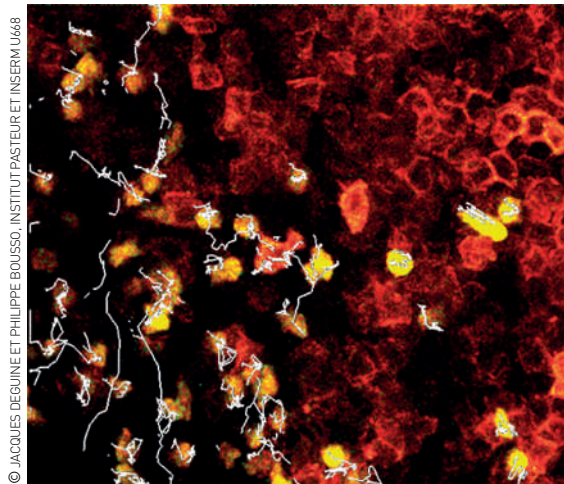
**Coupe de cerveau infecté**

Les bactéries apparaissent en vert, les cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux en rouge, et les noyaux en bleu.

© OLIVIER DISSON, INSTITUT PASTEUR

## Cancer

### Deux cellules du système immunitaire à l'attaque



© JACQUES DEGUINE ET PHILIPPE BOUSSO, INSTITUT PASTEUR ET INSERM U668

Les cellules *natural killer* (NK) et T cytotoxiques (T CD8<sup>+</sup>) sont les deux types de lymphocytes dotés d'une activité antitumorale. Philippe Bousso (☛) et ses collaborateurs ont observé, au cœur même d'une tumeur, qu'ils se comportent de façon très différente vis-à-vis des cellules tumorales à éliminer. Car si les NK maintiennent leur mobilité dans l'ensemble de la tumeur, et n'interagissent que brièvement avec chaque cellule tumorale, les T cytotoxiques s'arrêtent au contraire longtemps au contact de chacune d'entre elles. Une observation dont il convient sûrement d'exploiter l'intérêt pour la mise au point de nouvelles stratégies d'immunothérapie antitumorale.

☛ P. Bousso : Unité 668 Inserm, Institut Pasteur, Paris

📄 Deguine J. et al. *Immunity* 2010 ; 33 : 632-44

**Cellules T cytotoxiques et NK (en jaune) au sein d'une tumeur solide (en rouge)**

Leurs déplacements sont indiqués en blanc. Étude réalisée par microscopie biphotonique intravitale

**5 NOUVEAUX GÈNES**, découverts par l'*International Parkinson Disease Genomics Consortium* (avec la participation d'équipes de l'Inserm) et impliqués dans la maladie de Parkinson. Cela fait monter à 11 le nombre de *loci* (emplacements physiques précis et invariables sur un chromosome) de susceptibilité de la maladie.

📄 *Lancet* doi: 10.1016/S0140-6736(10)62345-8

# 103

## PERSONNES DÉCÉDÉES

sur les 2 millions touchés par la grippe durant les 8 semaines d'épidémie (2011). C'est le constat fait par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le Réseau Sentinelles de l'Inserm, qui annonce les premiers signes de recul.

## Obésité, diabète

### Comment les retarder ?

La sédentarité et l'excès calorique sont de véritables fléaux des sociétés occidentales, car ils favorisent la surcharge pondérale, le développement du diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. L'équipe de Daniel Metzger et de Pierre Chambon (☛) vient

de mettre en évidence le rôle d'une protéine, TIF2, dans l'augmentation du rendement énergétique musculaire. Une optimisation qui, si elle a un effet bénéfique en milieu sauvage, là où la nourriture est peu abondante et l'activité physique intense, est en

revanche néfaste dans nos sociétés. Pourrait-on un jour réduire l'action de TIF2 pour limiter la prise de poids liée à une alimentation hypercalorique et la survenue d'un diabète ?

☛ P. Chambon : IGBMC, unité 964 - UMR 7104 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

☛ Duteil D, et al. *Cell Metabolism* 2010 ; 12 : 496-508

## Méningites

### Le méningocoque, pirate des parois vasculaires

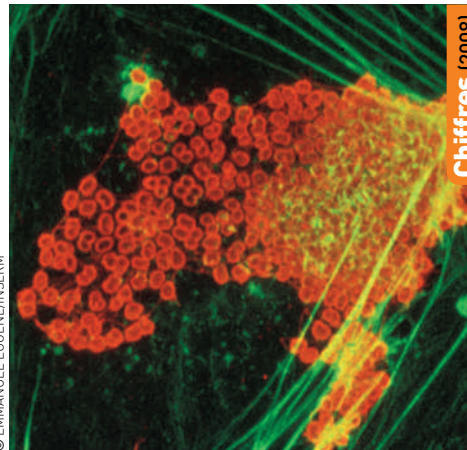
Rares en France, les méningites à méningocoques concernent une personne sur 100 000 dans le monde, avec un pronostic fatal dans 10 % des cas. Or, des chercheurs français viennent de découvrir comment les méningocoques parviennent à franchir la barrière hématoencéphalique, porte d'entrée des bactéries vers le cerveau. C'est, en effet, quand le méningocoque, par un mécanisme encore mal connu, se retrouve dans le sang et adhère aux cellules endothéliales des vaisseaux que les problèmes commencent... Pour résister au flux sanguin, les bactéries forment des colonies stables grâce à la formation

#### Actine

Protéine impliquée dans l'architecture et la mobilité cellulaires

☛ Coureuil M, et al. *Cell* 2010 ; 143 : 1149-60

☛ S. Marullo : unité 1016 Inserm/ Université Paris-Descartes



© EMMANUEL EUGÈNE/INSERM

Cellules endothéliales infectées par du méningocoque (en rouge). Marquage d'actine (en vert)

Chiffres (2008)

- 689 cas d'infections invasives à méningocoques (1,2/100 000 habitants, dont 65 % ont moins de 20 ans)
- Séro groupe B dominant : 69 %
- Séro groupe C : 23 %
- Décès : 11 %

de rendre le récepteur  $\beta$ 2-adrénergique inaccessible aux méningocoques, on inhibe la formation de ces protrusions et l'ouverture des espaces intercellulaires », souligne Stefano Marullo (☛),

### Pas Une, mais Des méningites

Il existe plusieurs types de méningites, qui se distinguent par la nature de l'agent infectieux. Alors que les méningites virales sont plutôt moins graves, les méningites provoquées par des parasites ou des champignons touchent surtout des personnes au système immunitaire très affaibli. Mais ce sont les bactéries, pneumocoques, *Haemophilus influenzae* de type B, *Listeria monocytogenes* ou bacille tuberculeux, qui provoquent les méningites les plus graves. Quant aux méningocoques, ils sont souvent à l'origine de formes épidémiques. Parmi les 13 souches connues, A, B et C sont les plus virulentes. Alors qu'il existe un vaccin contre les souches A et C, celui contre la souche B tarde encore à arriver.

de protrusions membranaires, sortes de doigts au squelette d'actine (☛). Dès lors, elles parviennent à se frayer un passage au travers des cellules endothéliales : destination finale, le cerveau ! Pour cela, les méningocoques utilisent à leur profit la voie de signalisation du récepteur  $\beta$ 2-adrénergique, situé à la surface des cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Et c'est l'activation de ce récepteur qui induit la formation des fameuses protrusions membranaires. « Si l'on traite les cellules endothéliales avec un agent pharmacologique qui permet

coordonnateur des travaux. Une découverte qui offre de nouvelles perspectives de traitement dans les formes graves associées à un choc septique, le *purpura fulminans*. « Lorsqu'on découvre l'infection, on a très peu de temps pour prévenir le choc, et la prescription d'antibiotiques est insuffisante. Mais si l'on y adjoint un composé ciblant le récepteur  $\beta$ 2-adrénergique, on pourrait bloquer l'action des bactéries au niveau des capillaires, ce qui laisserait plus de temps aux antibiotiques pour agir ! » ■ Julie Coquart