

Maladies neurodégénératives Une piste de traitement commun écartée

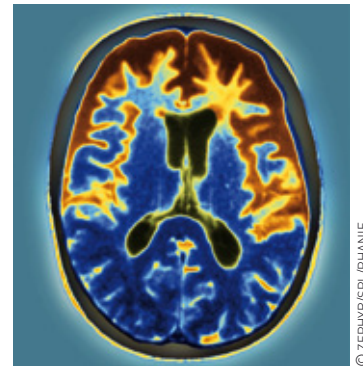
La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) partagent un même fonds pathologique en raison d'un chevauchement des symptômes cliniques.

Or, la mutation du gène PFN1 a été récemment révélée comme intervenant dans la genèse de la SLA d'origine familiale. L'équipe dirigée par Edor Kabashi (☛) a donc voulu vérifier si

cette mutation était aussi en cause dans l'apparition de la DLFT de patients français atteints de la maladie, voire simultanément d'une SLA et d'une DLFT. Le résultat est négatif. La piste

des éventuelles thérapies géniques axées sur PFN1 ne profitera donc pas aux malades. P. N.

☛ Edor Kabashi : unité 975 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche en neurosciences de la Pitié-Salpêtrière
☛ S. Lattante et al. *Neurobiology of Aging*, juin 2013 ; 34 (6) : 1709.e1-2



Cerveau atteint par une DLFT (zone en brun)

© ZEPHYR/SPL/PHANIE

Épigénétique



Nouveaux mécanismes dévoilés

Nos cellules ont toutes le même code génétique, pourtant elles sont capables de se spécialiser et d'exprimer des fonctions différentes. Des mécanismes dits épigénétiques*

ont résolu ce paradoxe : la méthylation de l'ADN permet de verrouiller spécifiquement l'expression de certains gènes. Une partie des gènes concernés par cette modification sont des gènes suppresseurs de tumeurs, ceux-ci réduits au silence ne peuvent donc plus remplir leur mission. Un second moyen de contrôle a été découvert récemment par François Fuks du Laboratoire d'épigénétique du cancer de Bruxelles, en collaboration avec des équipes Inserm (☛) : l'hydroxylation des bases méthylées de l'ADN, réalisée par des enzymes appelées TET. La même équipe vient de mettre en évidence un des modes d'action de ces enzymes : elles régulent l'activité d'une protéine cellulaire clé, OGT, contribuant ainsi à l'activation des gènes. Étant donné le rôle des TET dans certains cancers, cette découverte laisse entrevoir de nouveaux mécanismes par lesquels les modifications épigénétiques participent au processus de cancérogenèse. N. B.

* voir S&S n°11, p. 22, Grand Angle « Épigénétique »

☛ Olivier Bernard, Thomas Mercher : unité 985 Inserm/Institut Gustave Roussy - Université Paris Sud 11, Génétique des tumeurs
☛ Éric Solary : unité 1009 Inserm/Institut Gustave Roussy - Université Paris Sud 11, Hématopoïèse normale et pathologique
☛ R. Deplus, B. Delatte, M. Schwinn et al. *The EMBO Journal*, 25 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1038/emboj.2012.357

LESQUESACO ? comme leucotriènes

Type de lipides impliqués dans les réactions allergiques, ils tirent leur nom des cellules dans lesquelles ils ont été identifiés : les leucocytes, ou globules blancs. Leur découverte, associée à celle d'autres familles de lipides, a valu le prix Nobel de médecine à Sune Bergstrom et Bengt Samuelsson en 1982. Selon leur structure, on distingue les leucotriènes qui ont une action contractile au niveau des bronches, diminuant la capacité respiratoire, et ceux qui ont un rôle pro-inflammatoire, en attirant des globules blancs destinés à lutter contre les infections. Certains sont connus aussi pour influencer le renouvellement osseux. C'est un des sujets de recherche de Marlène Mazzorana (☛), chargée de recherche Inserm au sein de l'Institut de génomique fonctionnelle de Lyon. J. C.

☛ Marlène Mazzorana : UMR 5242 CNRS/École normale supérieure de Lyon - Université Claude-Bernard Lyon 1/Inra

Maladie de Gaucher Altération corrigée

Héréditaire, la maladie de Gaucher est une pathologie rare due à une déficience enzymatique qui conduit à l'accumulation de cérébrosides, un type de lipides, dans certaines cellules du système immunitaire. Cécile Braudeau (☛), du Centre de recherche en transplantation et immunologie, a montré que cette accumulation entraînait l'altération de la production d'interférons (☛) de certaines cellules dendritiques (☛) chez une petite cohorte de malades. Une découverte en adéquation avec les infections opportunistes liées à cette maladie. Heureusement, le traitement enzymatique de substitution généralement prescrit rétablit cette fonction. P. N.

☛ Cécile Braudeau : unité 1064 Inserm/CHU de Nantes - Université de Nantes
☛ C. Braudeau et al. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, avril 2013 ; 50 (4) : 218-8

☛ Interféron

Protéine qui intervient dans la réponse immunitaire

☛ Cellule dendritique

Cellule en charge du déclenchement de la réponse immunitaire

GROSSESSE

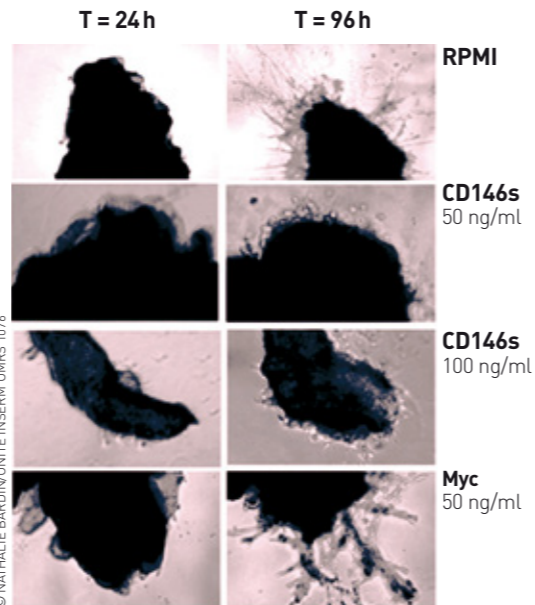
Vascularisation du placenta : un des mystères éclairci

Les soupçons se confirment sur le rôle d'une glycoprotéine spécifique dans la grossesse : cette molécule empêcherait la migration de cellules placentaires essentielles à la mise en place des vaisseaux sanguins.

Àu début de la grossesse, une des étapes importantes est la croissance des vaisseaux sanguins dans le placenta. Ces derniers sont, en effet, essentiels au bon développement du fœtus, car ils permettent les apports en oxygène et en éléments nutritifs. Or, cette vascularisation serait en partie sous la coupe d'une glycoprotéine, la CD146s. « Nous avons observé grâce à des prélèvements réalisés sur 50 femmes enceintes, à l'hôpital de la Conception de Marseille, qu'il y avait une diminution du taux sanguin de CD146 soluble (CD146s) pendant la grossesse physiologique de la femme », explique Nathalie Bardin (☛), de l'unité Inserm Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques à Marseille. Les chercheurs ont aussi noté l'expression de ce facteur sur un type particulier de cellules placentaires, les trophoblastes extra-villoux (EVT). Celles-ci ont deux particularités : elles sont, d'une part, capables de coloniser les tissus utérins afin d'ancrer le placenta à l'utérus, mais aussi de migrer dans les artères utérines dites « spiralées ». Là, les trophoblastes remplacent les cellules endothéliales, qui tapissent les vaisseaux, afin d'augmenter le débit sanguin pour favoriser les échanges fœtaux-placentaires. « Ces deux résultats suggèrent que la CD146s représentait un acteur important pour la grossesse », commente la chercheuse, dont l'équipe a aussi mené des expériences de migrations et d'invasion *in vitro* sur des cultures de lignées cellulaires, de même qu'*ex vivo*, sur des échantillons de placentas. « Nous nous attendions que cette molécule avait un effet angiogénique (☛) sur les trophoblastes, comme nous l'avions déjà identifié sur d'autres types cellulaires comme la cellule endothéliale. Mais nos travaux ont montré que CD146s inhibait au contraire la migration et le potentiel invasif des trophoblastes extra-villoux », décrit Nathalie Bardin. Les observations réalisées chez le rat le confirment : chez les femelles traitées avec la molécule, on dénombre moins d'embryons implantés et moins de grossesses que chez les rates témoins.

Anticiper les grossesses à risques

Mais comment concilier le fait que cette molécule fasse, d'une part, proliférer les vaisseaux et inhibe, d'autre part, la migration de cellules qui ont *in fine* le même comportement, tels que les EVT ? « Notre hypothèse est que



© NATHALIE BARDIN/UNITÉ INSERM UMRS 1076

CD146s (au milieu) inhibe la formation d'excroissances à partir des trophoblastes. En haut et en bas : cas contrôles

CD146s inhibe en réalité la différenciation cellulaire (☛) des EVT, ce qui produirait des cellules immatures, avec une faible capacité de migration », avance la chercheuse. En outre, peu de marqueurs du développement vasculaire placentaire sont connus et les diagnostics cliniques qui permettent d'anticiper l'évolution normale ou problématique d'une grossesse sont de ce fait limités. « CD146s pourrait bien être un de ces marqueurs d'intérêt mais également faire office de cible thérapeutique dans les grossesses à risques, comme les cas de fausses couches répétées, échecs implantatoires ou de pré-éclampsies », espère Nathalie Bardin. Pour elle, c'est par exemple, en association avec d'autres mécanismes, une mauvaise vascularisation placentaire via les artères spiralées qui met le placenta en manque d'oxygène. Dans cette optique, l'équipe de chercheurs s'attèle d'ores et déjà à mieux comprendre tous les rôles et le fonctionnement de CD146s. ■

Alice Bomboy

Angiogénique

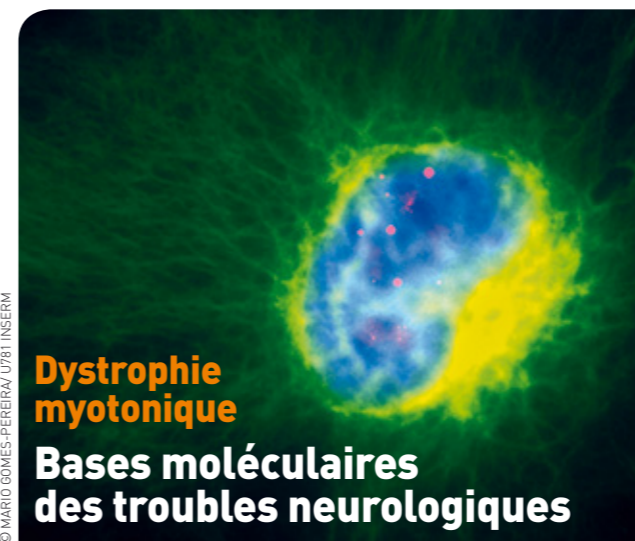
Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants

Différenciation cellulaire

Processus par lequel les cellules se spécialisent en un type cellulaire spécifique.

☛ Nathalie Bardin : unité 1076 Inserm/ Université Aix-Marseille.

☛ E. Kaspi et al. *Angiogenesis*, avril 2013 ; 16 (2) : 329-42



© MARIO GOMES-PEREIRA/UT81 INSERM

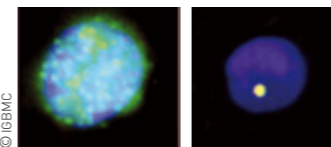
Dystrophie myotonique Bases moléculaires des troubles neurologiques

Maladie neuromusculaire héréditaire la plus fréquente chez l'adulte, la dystrophie myotonique est due à l'amplification anormale d'une séquence non codante d'un triplet de nucléotides (☛). Mário Gomes-Pereira (☛), dans l'équipe dirigée par Geneviève Gourdon (☛), au sein de l'unité Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neuro-

et l'exocytose (☛), deux processus nécessaires au bon fonctionnement des synapses - ces zones d'échange entre neurones - sont dérégulées. Les chercheurs ont aussi identifié des marqueurs moléculaires qui pourraient servir pour évaluer de futures thérapies. J. C.

☛ Mário Gomes-Pereira, Geneviève Gourdon : unité 781 Inserm/Université Paris-Descartes
☛ O. Hernández-Hernández et al. *Brain*, mars 2013 ; 136 (Pt 3) : 957-70

Neurologie Les neurones victimes du repliement de l'ARNm



© IGBMC

À gauche, neurone sain, les protéines sont réparties dans le noyau. À droite, neurone atteint (FXTAS), les protéines sont piégées.

Le syndrome d'ataxie - manque de coordination des mouvements volontaires - et de tremblement associé à l'X fragile (FXTAS) est une maladie génétique neurodégénérative qui associe troubles moteurs et déclin cognitif,

chez les personnes de plus de 50 ans. L'équipe de Nicolas Charlet-Berguerand (☛), de l'IGBMC, vient d'en dévoiler les bases moléculaires. Sur l'ARNm (☛) issu du gène FRM1 (*Fragile X mental retardation*), la répétition anormale d'une séquence de trois nucléotides, ces briques moléculaires de l'ADN et de l'ARN, entraîne le repliement du brin d'ARNm. Cette conformation est reconnue par deux protéines, DGCR8 et DROSHA, qui s'y trouvent alors piégées : seule une faible proportion de ces molécules reste alors disponible pour remplir leur fonction essentielle, la synthèse de micro-ARN (☛). Sans eux, les neurones meurent. Selon les chercheurs, pour les sauver, il faudrait augmenter la quantité de ces protéines. A. B.

☛ Nicolas Charlet-Berguerand : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

☛ C. Sellier et al. *Cell Reports*, 28 mars 2013 ; 3 (3) : 869-80

Accumulation des ARN amplifiés (en rouge) dans le noyau (en bleu) d'un astrocyte (en vert), chez une souris transgénique DM

sensorielles et du développement, vient d'élucider une partie des bases moléculaires des manifestations neurologiques de la maladie (troubles d'apprentissage et de la personnalité, hypersomnolence, troubles de l'attention, hyperfatigabilité et retard mental dans les cas les plus sévères). Grâce à un modèle murin, le chercheur a montré qu'elles étaient liées à l'accumulation, dans le noyau des neurones et des astrocytes (☛), d'ARN porteurs des triplets amplifiés. Conséquence (☛) de protéines impliquées dans le transport intracellulaire par vésicules

Nucléotide

Brique moléculaire de l'ADN et de l'ARN

Astrocytes

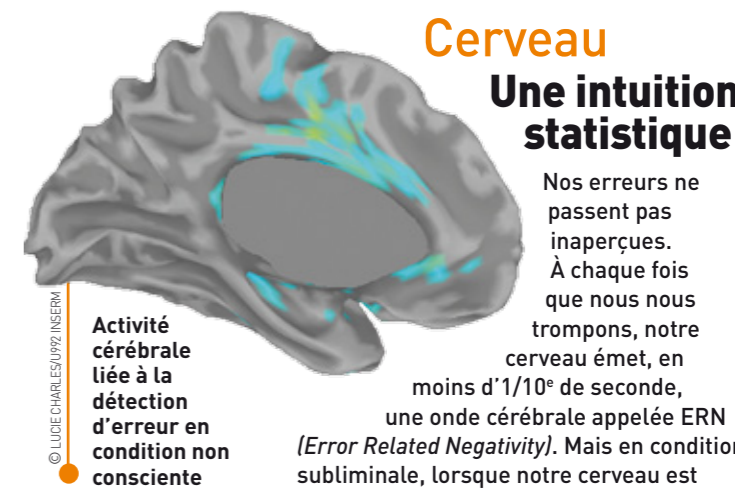
Cellules en forme d'étoiles qui assurent le support et la protection des neurones.

Exocytose

Libération de molécules à travers la membrane cellulaire

Phosphorylation

Mécanisme de régulation par l'ajout d'un groupement phosphate



© LUCIE CHARLES/UP2 INSERM

Activité cérébrale liée à la détection d'erreur en condition non consciente

Cerveau Une intuition statistique

Nos erreurs ne passent pas inaperçues. À chaque fois que nous nous trompons, notre cerveau émet, en moins d'1/10^e de seconde, une onde cérébrale appelée ERN (*Error Related Negativity*). Mais en condition subliminale, lorsque notre cerveau est exposé à des stimuli en dessous du seuil de conscience, est-il capable de détecter les réponses erronées? Oui, mais les processus mis en jeu semblent différents de l'ERN. C'est ce qu'indiquent les résultats de l'étude menée par Lucie Charles (☛), du laboratoire Neuro-imagerie cognitive de l'Inserm. Moins précis et beaucoup plus statistique, ce mécanisme semble correspondre à une forme d'intuition. K. P.

☛ Lucie Charles : unité 992 Inserm/CEA - Université Paris Sud 11
☛ L. Charles et al. *NeuroImage*, juin 2013 ; 73 : 80-94

ARNm

Molécule issue de la transcription d'un gène

Micro-ARN

Constituants impliqués dans la régulation de l'expression génétique