



© OURIA DKHISSI-BENYAHYA / INSERM U846

## RYTHMES BIOLOGIQUES

# La rétine met les pendules à l'heure

En dehors de son rôle dans la vision, la rétine participe aux rythmes biologiques. Mais dans quel recoin secret cette membrane souple cache-t-elle son horloge ? Éléments de réponse avec Ouria Dkhissi-Benyahya (☛), neurobiologiste à l'Institut Cellules souches et cerveau de Bron.

Coupe de rétine de souris : en vert, les cônes de la couche externe, en bas au centre, en rouge, une cellule ganglionnaire à mélanopsine de la couche interne

À l'instar de la Suisse et la Savoie qui se disputent leur renommée en horlogerie, le système nerveux central et la rétine partagent une activité commune : être le siège d'une horloge biologique. L'alternance des périodes veille/sommeil sur un cycle proche de 24 heures est l'une des preuves de l'existence de rythmes circadiens régis par l'horloge biologique centrale, localisée dans l'hypothalamus. Les effets du décalage horaire, et surtout leur disparition au bout de quelques jours, prouvent aussi qu'il est possible de remettre à l'heure cette horloge centrale quand elle n'est plus en phase avec l'astre solaire. C'est là qu'interviennent la rétine et son horloge circadienne. Mais où exactement l'abrite-t-elle ? « La rétine est formée de couches superposées, composées de différents types de

neurones, souligne Ouria Dkhissi-Benyahya, chercheuse dans l'équipe Neurobiologie des rythmes circadiens et du sommeil. *Il est donc difficile de la localiser.* » Pour y parvenir, la neurobiologiste et ses collègues ont soumis des souris à des phases de lumière et d'obscurité de même durée, en alternance, pendant deux semaines, puis les ont maintenues dans le noir. Les scientifiques ont ensuite isolé les régions externes de leur rétine, composées des photorécepteurs impliqués dans la vision, des régions internes, où sont réunies les couches nucléaires internes et celles des cellules ganglionnaires (voir schéma). L'équipe a alors analysé l'expression des gènes, tels que *Clock* et *Period*, impliqués dans le contrôle de l'horloge. « Chez la souris sauvage, tous ces gènes sont exprimés suivant un certain rythme dans

« Si les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont touchées, l'horloge rétinienne peut être affectée. »

☛ Ouria Dkhissi-Benyahya : unité 846 Inserm/Inra - Université Claude-Bernard Lyon 1

☛ O. Dkhissi-Benyahya et al. *Cellular and Molecular Life Science*, 19 avril 2013 (en ligne) doi : 10.1007/s00018-013-1338-9

## Cancer du pancréas

# La résistance à la chimiothérapie mieux comprise

Le cancer du pancréas, relativement rare, est hélas l'un des plus redoutables. Outre l'ablation de l'organe atteint, une chimiothérapie peut être proposée aux malades.

### Autophagie

Mécanisme permettant à la cellule de digérer une partie de son contenu

### Apoptose

Mort cellulaire programmée

Malheureusement, on observe une résistance des cellules cancéreuses à ce traitement. L'équipe internationale dirigée par Juan Iovanna (☛), du Centre de recherche sur le cancer à Marseille, a découvert que la protéine cellulaire VMP1 - dont le rôle connu jusqu'à présent était lié à l'autophagie (☛) et l'apoptose (☛) - régule et apaise le « stress » des cellules cancéreuses induit par la chimiothérapie.

Cancer du pancréas (tache orange sur le pancréas en rose pâle)

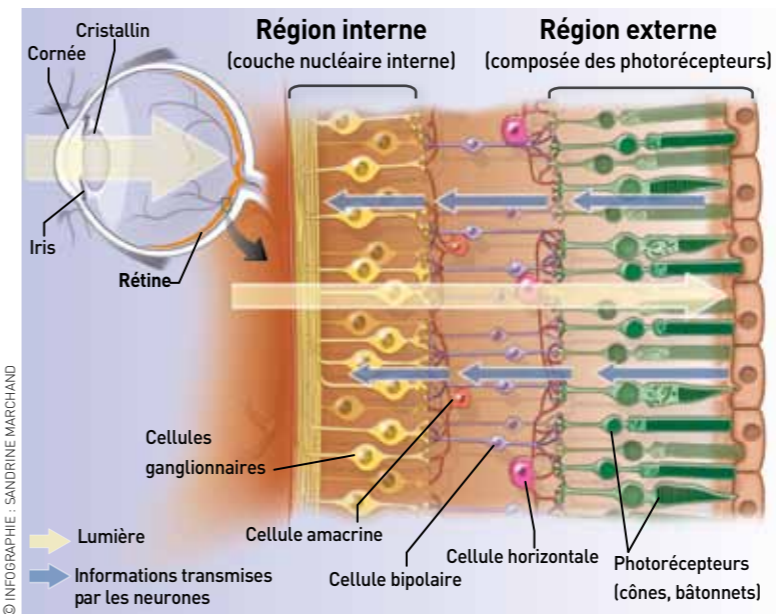
La VMP1 faciliterait donc la résistance au traitement anti-tumoral. Aussi pourrait-elle devenir une nouvelle cible thérapeutique pour ce type de cancer. N. C.

☛ Juan Iovanna : unité 1068 Inserm/CNRS UMR 7258/Institut Paoli-Calmettes - Université Aix-Marseille

☛ M. Gilibert et al. *Journal of Cellular Physiology*, septembre 2013 ; 228 (9) : 1834-43



© AIRELLE-JOUBERT/PHANIE



© INFOGRAPHIE : SANDRINE MARCHAND

À contre-sens de la circulation de l'information dans les neurones, la mélanopsine influe sur l'expression des gènes d'horloge des photorécepteurs.

les photorécepteurs, mais pas dans la région interne de la rétine », explique Ouria Dkhissi-Benyahya. La solution de l'énigme va venir des souris dépourvues de mélanopsine - un photopigment - qui faisaient aussi partie de l'expérience. Pourquoi ? Parce que découvert en 1998, il semble être celui par lequel la lumière agit sur les rythmes circadiens. Localisé dans les cellules ganglionnaires, il appartient donc à la région interne de la rétine. « Or, nous avons montré que son absence

altère l'expression des gènes d'horloge au niveau des photorécepteurs. On savait déjà que la mélanopsine agissait sur les noyaux suprachiasmatiques, deux petits groupes de neurones de l'hypothalamus, siège de l'horloge centrale, on sait désormais qu'elle est aussi capable de réguler la rétine externe, de façon rétrograde par rapport au sens de circulation de l'information entre neurones. » La suite des expériences a montré que cela passait par la modulation de l'expression du neurotransmetteur (☛) dopamine. Pour Ouria Dkhissi-Benyahya, ces découvertes fondamentales ont également un intérêt en pratique clinique. « Dans les maladies affectant l'œil, comme le glaucome ou la rétinopathie diabétique (☛), on ne se préoccupe généralement que de l'altération de la vision. Or, si les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont touchées, les horloges rétinienne et centrale peuvent être affectées et entraîner des troubles du sommeil par exemple. » À l'aide d'un modèle animal de la rétinopathie diabétique, la chercheuse et ses collaborateurs étudient donc l'évolution des cellules ganglionnaires à mélanopsine et l'impact de leur dégénérescence sur les rythmes biologiques. Les travaux sont en cours. ■ Julie Coquart

### Neurotransmetteur

Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

### Rétinopathie diabétique

Atteinte rétinienne survenant lors d'un diabète

### Facteur de transcription

Molécule qui régule l'expression des gènes

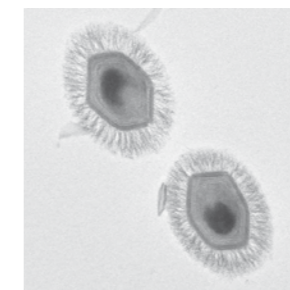
## Virus géants

# Un premier mimivirus détecté chez l'homme

L'équipe de Didier Raoult (☛) vient de détecter un tout premier spécimen de virus géant, un mimivirus, chez une femme de 72 ans atteinte de pneumonie. Jusqu'à présent, cette catégorie de virus - découverte en 2003 déjà par Didier Raoult et regroupée récemment sous l'appellation *Megavirales* - était connue en tant que parasite de l'amibe. Suspectés d'avoir une part de responsabilité dans la survenue de maladies respiratoires telles la légionellose ou les pneumopathies, ces virus n'avaient jamais été trouvés dans un organisme humain. C'est chose faite. Comme pour conforter cette découverte, d'autres collaborateurs du chercheur viennent d'isoler des séquences génétiques de mimivirus dans l'intestin d'un jeune homme. Une preuve supplémentaire de la présence des virus géants chez l'être humain et de leur possible rôle pathogène. N. C.

☛ Didier Raoult : unité 1095 Inserm/CNRS/IRD - Université Aix-Marseille, Unité de recherche sur les maladies infectieuses tropicales émergentes

☛ H. Saadi et al. *Clin Infect Dis*, 24 mai 2013 (en ligne) doi : http://10.1093/cid/cit354  
☛ P. Colson et al. *J Clin Virol*, juillet 2013 ; 57 (3) : 191-200



© JURMITE/UNIG3

Mimivirus (microscopie électronique à transmission)

### RÉTINOPATHIE

#### La clé de la perte des photorécepteurs

Fréquemment observée chez les personnes âgées, la perte des photorécepteurs de la rétine - qui conduit à la cécité - peut trouver son origine dans une dysfonction qui leur est propre, ou associée à d'autres types cellulaires qui constituent l'épithélium rétinien pigmentaire. Mais les bases moléculaires qui relient une altération de ces cellules à la dégénérescence des photorécepteurs restaient méconnues. Jusqu'aux travaux menés par Michael Housset (☛), de l'Institut de biologie Valrose. Le chercheur et ses collaborateurs ont utilisé un modèle de souris chez qui le gène *Otx2* pouvait être « éteint » sur commande. Exprimé dans les photorécepteurs et les cellules épithéliales de la rétine (RPE), ce gène code pour un facteur de transcription (☛) impliqué dans le développement du cerveau et des organes sensoriels. En bloquant son expression à l'âge adulte chez des souris, les scientifiques ont démontré que cela entraînait une baisse de l'expression de gènes essentiels pour le maintien de l'équilibre des RPE. Surtout, ils ont identifié des marqueurs moléculaires précoces, qui seraient très utiles dans la détection et la prévention de la dégénérescence des photorécepteurs. J. C.

☛ Michael Housset : unité 1091 Inserm/CNRS - Université de Nice-Sophia Antipolis  
☛ M. Housset et al. *Journal of Neurosciences*, 12 juin 2013 ; 33 (24) : 9890-904