

ALLERGIES CUTANÉES

Nrf2, la voie de l'inflammation



© SPL/PHANIE

Cosmétiques, teintures, matières plastiques... la liste des allergènes cutanés d'origine chimique est longue et variée, et de nombreuses personnes en sont victimes. Mais que se passe-t-il exactement à l'échelle de notre peau ? Le facteur de transcription Nrf2 jouerait un rôle clé.

Les produits cosmétiques peuvent produire des dermatites de contact.

Votre peau vous gratte ou devient rouge après une exposition à un produit chimique ? Il s'agit peut-être d'une dermatite de contact allergique (DCA). Cette réaction d'hypersensibilité est provoquée par un agent allergène appelé « haptène » que l'on trouve, par exemple, dans certains produits cosmétiques sous la forme de conservateurs ou d'extraits de plantes. Cette phase pathologique est précédée d'une période de sensibilisation où la réaction immunitaire se met en place sans que les symptômes soient encore visibles.

Afin de mieux comprendre le phénomène, un projet dirigé par Marc Pallardy et Saadia Kerdine-Römer, de l'équipe Inserm Signalisation en immunotoxicologie et immunopharmacologie à Châtenay-Malabry, a tenté de déterminer comment le contact avec un produit chimique est géré par l'environnement cutané. « La réactivité des molécules chimiques, c'est-à-dire leur capacité à se lier aux protéines constituant la peau, est la première étape de la sensibilisation », précise Marc Pallardy. Cependant, la molécule d'haptène se fixe de préférence sur certains acides aminés – le plus souvent sur une lysine, sur une cystéine ou bien sur les deux – ce qui lui vaut d'être

reconnue par l'organisme comme étrangère à celui-ci. Ensuite, les cellules dendritiques captent et digèrent le complexe haptène-protéine avant de migrer dans les ganglions lymphatiques pour déclencher une réponse immunitaire spécifique. Restait encore à décrypter la cascade d'événements qui, au sein de la cellule,

« La capacité des molécules chimiques à se lier aux protéines de la peau est la première étape de la sensibilisation »

permettait d'aboutir à une réaction cutanée. « La voie de signalisation Nrf2* est connue depuis longtemps pour être impliquée dans divers phénomènes inflammatoires. Elle pourrait donc intervenir dans les premiers mécanismes de la DCA. » Cette voie doit son nom au facteur de transcription Nrf2 qui va activer, une fois dans le noyau de la cellule, certains gènes cibles : *ho-1*, *nqo1* et *il-8*. L'enjeu pour les chercheurs était donc de vérifier que Nrf2 intervenait également dans les cellules dendritiques à la suite d'un contact avec un haptène. Dans un premier temps, des cellules d'origine humaine ont été mises à incuber pendant 24 heures avec des produits



© MARC PALLARDY/UNITÉ 976 INSERM

La protéine Nrf2 est mise en évidence dans les cellules dendritiques.

chimiques sensibilisants et réactifs pour la cystéine et la lysine. Afin d'avoir une idée de l'activité de Nrf2, le taux d'expression des ARN messagers des trois gènes cibles de Nrf2 a ensuite été mesuré par PCR en temps réel. Cette technique permet de répliquer un grand nombre de fois une séquence d'ADN ou d'ARN recherchée pour mieux la détecter. Résultat : les molécules chimiques qui ont une affinité pour le couple cystéine-lysine et surtout pour la cystéine activaient au moins deux des trois gènes cibles, contrairement à celles qui en avaient seulement pour la lysine. Ainsi, la réactivité des molécules chimiques envers des acides aminés s'est bien traduite par une migration de Nrf2 dans le noyau des cellules dendritiques pour activer l'expression des gènes cibles. « C'est la première fois que l'on montre que Nrf2 joue un rôle essentiel dans les allergies cutanées induites par des agents sensibilisants », conclut le chercheur. Cette découverte permet de mieux comprendre comment les allergènes modifient l'environnement cutané, mais elle pourrait aussi se montrer très utile en cosmétique. En effet, en regardant le taux d'expression des gènes cibles de Nrf2, il serait possible de développer un test pour déterminer le potentiel allergène d'un produit. Un biomarqueur prometteur donc !

Fanny Pijaudier-Cabot

CORTEX CÉRÉBRAL

Des mutations, causes d'épilepsie et de déficience intellectuelle

TUBG1, *DYNCH1H1*, *KIF5C*, *KIF2A*. Ce sont quatre nouveaux gènes impliqués dans des malformations du cortex cérébral, identifiés par Nadia Bahi-Buisson et Jamel Chelly, de l'Institut Cochin. Mutés chez les malades, ils codent normalement pour des protéines utiles à la structure et au fonctionnement des microtubules, ces filaments intracellulaires essentiels à la forme et à la résistance des

Microtubules

Structures formant le « squelette » d'une cellule

neurones. Avec pour conséquences, un cortex qui perd ses plis ou, au contraire, en présente en excès, à l'origine de crises épileptiques, de déficiences intellectuelles et parfois de troubles moteurs. Une découverte qui devrait contribuer à mieux comprendre la pathogenèse de ces troubles neuro-développementaux jusque-là mal connue et améliorer leur diagnostic, ainsi que le conseil génétique délivré aux familles concernées.

Nadia Bahi-Buisson, Jamel Chelly : unité 1016 Inserm/CNRS - Université Paris-Descartes

K. Poirier et al. *Nature Genetics*, 21 avril ; 45 (6) : 639-4

Cancer

Une nouvelle voie pour tuer les cellules tumorales

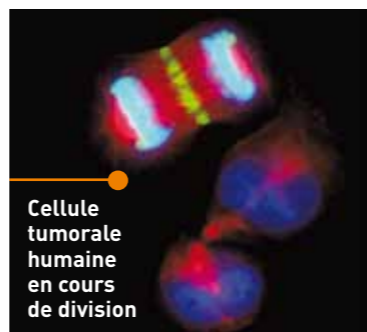
Les cellules tumorales, dans un organisme, se développent dans un environnement plus acide et moins oxygéné (hypoxie) qu'à l'accoutumée. Elles s'adaptent à ce « bain » défavorable, en utilisant notamment des facteurs de régulation du pH

intracellulaire, générés grâce à l'hypoxie. Un équilibre fin et spécifique aux tumeurs. L'équipe de Jacques Pouyssegur vient de montrer que l'augmentation *in vitro* de ce stress hypoxique autour de cellules tumorales provoquait leur mort

par perturbation de leur métabolisme. Un pas de plus vers une nouvelle stratégie anti-cancer associant acidose et hypoxie. N. C.

Jacques Pouyssegur : unité 1081 Inserm/CNRS UMR 7284/Centre scientifique de Monaco-Université de Nice-Sophia Antipolis, Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement

S. Parks et al. *Journal of Cellular Physiology*, septembre 2013 ; 228 (9) : 1854-62



© L. MAGNAGHI JAUJIN, INSERM

Cellule tumorale humaine en cours de division

Acide aminé
Élément de base constituant les protéines

Cellules dendritiques
Cellules présentatrices d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire adaptative

Ganglion lymphatique
Situé dans le système lymphatique, c'est le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires

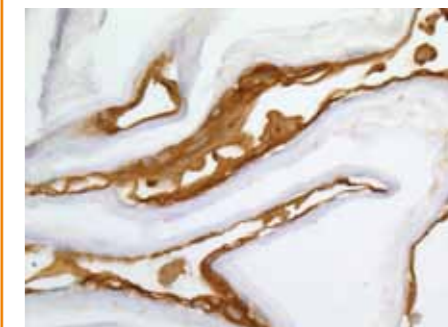
Voie de signalisation
Ensemble de mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules.

ARN messenger
Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine.

Facteur de transcription
Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN

Ingénierie tissulaire

Œsophage de substitution



© CIC DE BIOTHÉRAPIE SAINT-LOUIS / INSERM UMRI940

Membrane amniotique humaine décellularisée puisensemencée par des cellules épithéliales porcines

Les techniques classiques de remplacement de l'œsophage, dans le cadre du traitement d'un cancer ou d'une malformation congénitale, pourraient bientôt être supplantées par l'utilisation de substituts issus de l'ingénierie tissulaire, suite aux travaux de Tigran Poghosyan, sous la direction de Pierre Cattan. De fait, le chirurgien et le CIC-Biothérapies de l'hôpital Saint-Louis viennent de définir les conditions optimales nécessaires à la première étape de la construction d'un œsophage « *made in lab* ». Il s'agit de faire se développer des cellules musculaires squelettiques et des cellules épithéliales d'un cochon, sur une matrice acellulaire d'origine porcine et sur une membrane amniotique. Concentration cellulaire au moment de l'ensemencement et temps de culture ont donc ainsi été bien définis pour que ces cellules forment, avec les matrices, un substitut viable auquel il est donné une forme de tube. Étape en cours : la maturation *in vivo* du substitut, dans le corps d'un cochon, afin de développer la vascularisation de l'œsophage de remplacement. À suivre... J. C.

Matrice acellulaire
Support biocompatible à base de collagène

Tigran Poghosyan, Pierre Cattan : CIC-BT501 et unité 940 (Inserm - Université Paris-Diderot Paris 7), unité de thérapie cellulaire et Service de chirurgie générale, digestive et endocrinienne (Hôpital Saint-Louis - AP-HP et université Paris 7)

T. Poghosyan et al. *Tissue Engineering Part A*, 14 mai 2013 (en ligne) doi : 10.1089/ten.tea.2012.0565