

IMMUNITÉ

Les cohésines se dévoilent

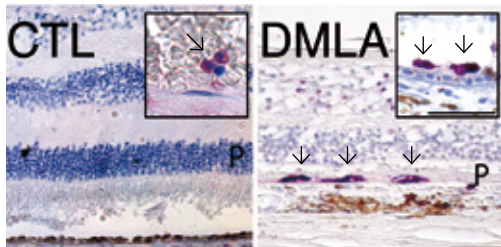
À chaque infection, le corps produit des anticorps ou immunoglobulines (Ig) pour lutter contre les agents infectieux entrants. Ils se répartissent en cinq classes : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE. Mais au départ, seules les formes IgM et IgD sont produites par les lymphocytes B ; les autres le sont après un premier contact avec un pathogène. Pour les produire, il est nécessaire de rapprocher des régions d'ADN qui sont éloignées, les casser, puis les réparer. Ce processus, dit de commutation isotypique, se réalise notamment grâce à la protéine nommée *Activation Induced Cytidine Deaminase* (AID), qui induit des dommages à l'ADN. Pour décrypter la régulation précise de ce processus, Anne-Sophie Thomas-

Claudepierre (☛) et Ebe Schiavo (☛), de l'équipe de Biologie moléculaire des lymphocytes B dirigée par Bernardo Reina San Martin (☛), à l'IGBMC, se sont intéressés aux protéines qui s'associent à AID. Ils ont montré que les cohésines, dont le rôle dans la réparation de l'ADN est connu, interagissent avec la protéine AID. Preuve est faite aussi qu'elles participent au rapprochement des régions d'ADN et à leur réparation et qu'elles se révèlent essentielles au processus de commutation isotypique et donc à la défense de l'organisme. **F. B.**

☛ Anne-Sophie Thomas-Claudepierre, Ebe Schiavo et Bernardo Reina San Martin : unité 964 Inserm/UMR 1704 CNRS - Université de Strasbourg
 ☛ A.-S. Thomas-Claudepierre et al. *The Journal of Experimental Medicine*, octobre 2013 (en ligne) doi : 10.1084/jem.20130166

DMLA

Le monocyte inflammatoire

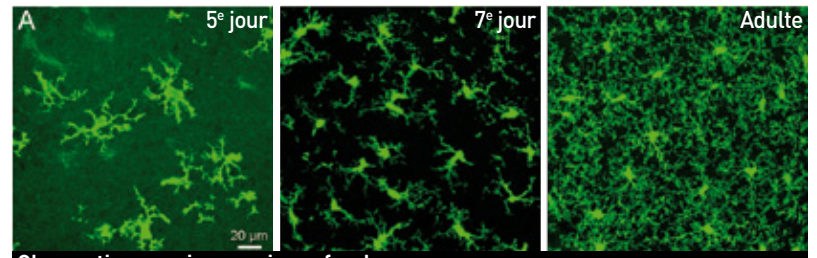


Coupe de rétine d'un donneur sain (à gauche), d'un patient atteint de DMLA (à droite) où les monocytes inflammatoires (flèches) infiltrent la lésion et la rétine.

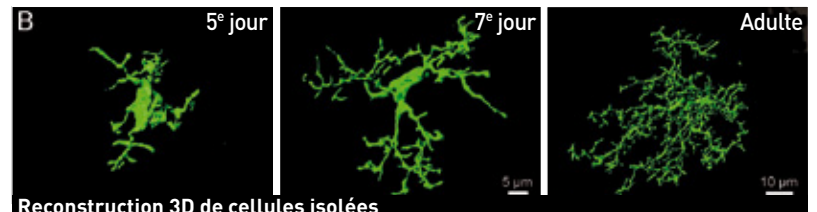
Première cause de cécité dans le monde industriel, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) existe dans deux formes cliniques : néovasculaire et atrophique. Celle-ci est caractérisée par une lésion bien délimitée des photorécepteurs qui s'étend et détruit la vision centrale. Ses mécanismes biologiques sont mal compris. Si des progrès considérables ont été accomplis pour traiter la forme néovasculaire, il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour stopper la lente expansion de l'atrophie dans l'autre forme. Les travaux conduits en collaboration par le laboratoire de Florian Sennlaub (☛), à l'Institut de la vision, et celui de Christophe Combadière (☛), de l'unité Immunité et infection, viennent de démontrer que le taux de la chimiokine (☛) CCL2 est élevé dans les yeux des patients atteints d'une DMLA atrophique et que des

CERVEAU

Maturation en bandes organisées



Observation en microscopie confocale



Reconstruction 3D de cellules isolées

Un corps cellulaire qui se réduit, des prolongements qui se développent... Les cellules microgliales du système nerveux central des souris subissent des

modifications morphologiques durant les premiers jours de la vie postnatale, comme l'illustrent ces images au 5^e jour, au 7^e et à l'âge adulte. Ces observations, notées par Isabelle Arnoux (☛), étudiante en thèse dans l'équipe d'Étienne Audinat (☛), font suite à de premiers travaux de ces chercheurs. Ils avaient, en effet, déjà prouvé que ces cellules, impliquées dans l'immunité du système nerveux, influençaient l'étape de maturation des synapses du cortex somatosensoriel (☛). Ils montrent aujourd'hui qu'elle s'accompagne

des changements de formes observés et de l'expression de plusieurs protéines. Notamment, la sous-unité du canal potassique Kv1.3, qui pourrait être en cause dans la migration de ces cellules, et des récepteurs qui participent aux phénomènes de chimiotaxie (☛) et de phagocytose (☛) en jeu dans ce processus. Détection, migration, destruction : la maturation a un véritable plan d'attaque. F. B.

☛ Isabelle Arnoux, Étienne Audinat : unité 603 Inserm/CNRS - Université Paris-Descartes, Neurophysiologie, nouvelles microscopies
 ☛ I. Arnoux et al. *GLIA*, octobre 2013 ; 61 (10) : 1582-95

☛ Cortex somatosensoriel

Partie du cerveau qui traite les informations relatives au toucher.

☛ Chimiotaxie

Mouvement d'une cellule en réponse à un stimulus chimique

☛ Phagocytose

Capture, ingestion et destruction de particules ou micro-organismes

monocytes (☛) inflammatoires, exprimant fortement le récepteur CCR2 de cette chimiokine, sont recrutés de la circulation vers la lésion atrophique. Les auteurs ont ainsi démontré chez des souris que ces monocytes inflammatoires sont toxiques pour les photorécepteurs et que l'inhibition de leur recrutement stoppe la dégénérescence. Bloquer l'interaction entre CCL2 et les monocytes exprimant CCR2 pourrait constituer une voie prometteuse pour empêcher l'inflammation chronique sous la rétine dans la DMLA atrophique. **C. G.**

☛ Florian Sennlaub : unité 968 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie
 ☛ Christophe Combadière : unité 945 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie
 ☛ F. Sennlaub et C. Avyinet et al. *EMBO Mol Med*, 21 octobre 2013 (en ligne) doi : 10.1002/emmm.201302692

☛ Chimiokine

Petite protéine fonctionnant par attraction chimique capable d'activer les cellules du système immunitaire

☛ Monocyte

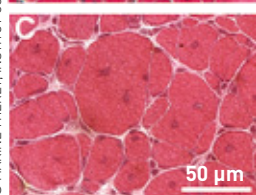
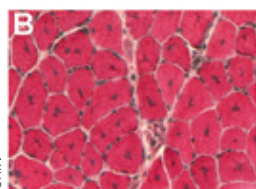
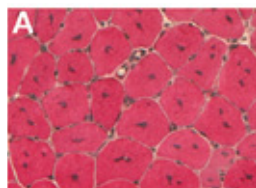
Type de globule blanc capable de capturer, ingérer et détruire des particules ou des micro-organismes

© ISABELLE ARNOUX, ETIENNE AUDINAT/UMR 603 INSERM

RÉPARATION MUSCULAIRE

Le double jeu des macrophages

Premières défenses de l'organisme en cas d'infection, les macrophages de notre système immunitaire pèsent sur la régénération des fibres musculaires, après un traumatisme. Comment ? En déclenchant puis en stoppant l'inflammation. Un changement de profil régi par une enzyme, l'AMPK. Décryptage.



Les sportifs le confirmeront : réduire la durée de l'inflammation après une blessure musculaire est la clé d'une bonne récupération. Le muscle squelettique, qui conserve à l'état adulte la capacité de se régénérer entièrement après un dommage, dispose à cet effet d'une batterie d'outils. Parmi eux, les macrophages,

des cellules du système immunitaire inné qui, en tant que première barrière de défense, envahissent rapidement le muscle lésé. Sous leur action, les précurseurs myogéniques, à l'origine des nouvelles fibres musculaires, prolifèrent. Seconde étape importante : la phase de résolution de l'inflammation. Car « si la

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

© MARINE THÉRET, INSTITUT COCHIN

OQUESACO ? comme Ocytocine

La signification de son nom en grec, « accouchement rapide », illustre l'un des premiers effets découverts : déclencher et accélérer l'accouchement. Depuis, les chercheurs ne cessent de révéler d'autres fonctions de cette hormone produite par l'hypothalamus, une structure capitale du système nerveux central impliquée dans les émotions. L'ocytocine jouerait ainsi un rôle dans l'attachement entre la mère et l'enfant, et participerait au plaisir ressenti lors des interactions sociales. Ces dernières seraient d'ailleurs améliorées chez les autistes de haut niveau après inhalation de l'hormone. À l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (☛), une équipe a récemment démontré que l'ocytocine entraînait un effet antalgique chez le nourrisson au moment de la naissance, lui évitant de trop souffrir lors de cet événement traumatisant. Une autre a également mis en évidence, chez la souris, que l'hormone permet de rétablir un réflexe de succion chez les nouveau-nés qui en étaient dépourvus. Un espoir pour les bébés humains souffrant de troubles du comportement alimentaire ? J. C.

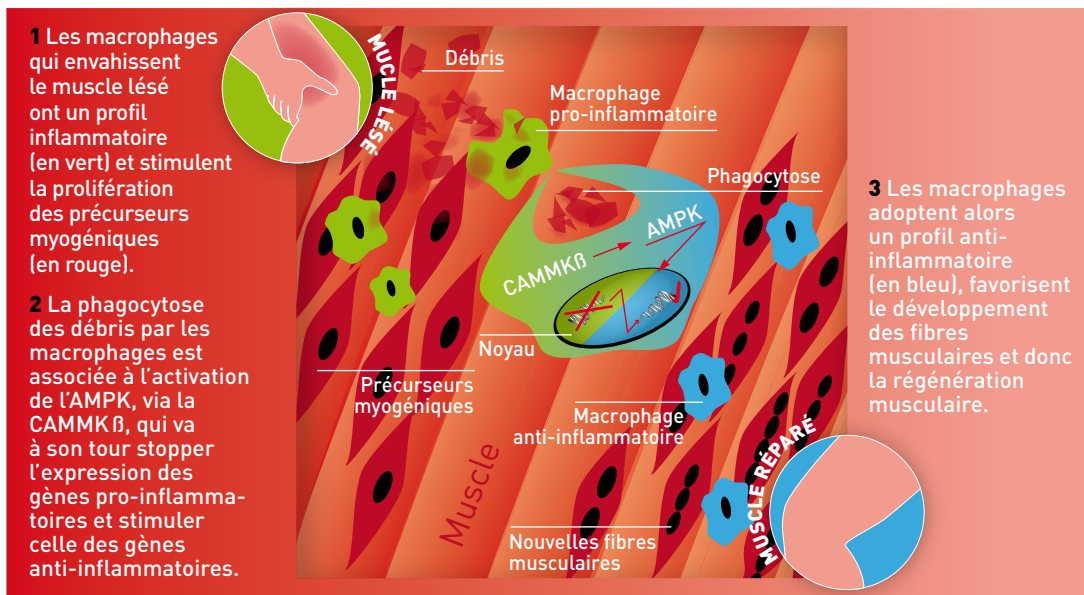
☛ Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, équipes Impact de la génétique et l'épigénétique sur le neurodéveloppement : investigation du syndrome de Prader-Willi et Activités précoces dans le cerveau en développement

Malformations cérébrales

Un nouveau gène impliqué

Avec la formation d'amas de neurones dans des parties inappropriées du cerveau, les hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP) peuvent se traduire par une multitude de troubles : hypotonie, déficit intellectuel, épilepsie. Si l'implication de plusieurs gènes avait déjà été prouvée, la collaboration de Renzo Guerrini, de l'Université de Florence, avec une équipe internationale de cliniciens et de

chercheurs, menée par Carlos Cardoso (☛), de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, a permis d'en identifier un nouveau : *C6orf70*. Grâce à une approche combinant hybridation génomique comparative (☛) et séquençage de l'exome (☛) entier, réalisée sur 27 patients, les chercheurs ont montré que l'absence du gène *C6orf70* est une cause d'apparition d'HNP. Il code pour une protéine impliquée dans le trafic



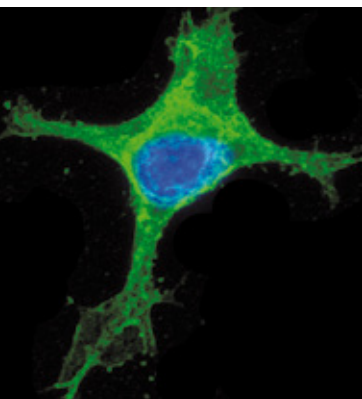
© FRÉDÉRIQUE KOULLIKOFF/INSERM

une activité phagocytaire réduite et échouaient, *in vitro* et *in vivo*, à adopter un profil anti-inflammatoire. De plus, il semble qu'une autre protéine intervienne dans le basculement des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, la CaMKKβ, qui provoque l'activation de l'AMPK en amont. Les chercheurs ont montré que l'utilisation d'un inhibiteur de la CaMKKβ prévenait ce changement d'état. Ces travaux témoignent pour la première fois du rôle prépondérant joué par l'AMPK dans la régulation de

l'inflammation. Ils ouvrent également de nouvelles pistes pour comprendre les effets de certains composés anti-inflammatoires. « *Il est encore prématuré d'envisager une application clinique car la séquence précise des événements reste à déterminer. On sait juste que donner des anti-inflammatoires trop tôt empêche le muscle de bien se réparer. Mais ces travaux attestent d'un concept en pleine émergence: métabolisme et inflammation sont liés !* », conclut Bénédicte Chazaud. ■ **Véronique Meder**

« Diminuer l'inflammation est indispensable pour que le tissu se régénère »

► **Bénédicte Chazaud** : unité 1016 Inserm/ CNRS - Université Paris-Descartes, équipe Environnement des cellules souches et homéostasie du muscle squelettique
 ■ R. Mounier, et al. *Cell Metabolism*, 6 août 2013 ; 18 : 251-64



● **C6ORF70, une protéine qui joue un rôle important dans la migration neuronale.**

🔍 **Hybridation génomique comparative**

Technique permettant de repérer des variations du nombre de copies dans l'ADN

🔍 **Exome**

Ensemble des parties codantes du génome

► **Carlos Cardoso** : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, Inmed
 ■ V. Conti et al. *Brain*, 20 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1093/brain/awt249

intracellulaire qui joue un rôle important dans la migration neuronale, et va permettre de développer un nouvel outil de diagnostic pour une meilleure prise en charge des patients. **F. B.**

Cancer du poumon

Une capsule qui transporte aussi de l'espoir

Il fut un temps où l'on ne parvenait pas à administrer la molécule d'étoposide sans altérer son action ou induire de toxicité. Les coupables : les composés que l'on devait ajouter pour l'emballer et la solubiliser. Pourtant, ce produit reste le principal atout pour lutter contre le cancer du poumon. Aujourd'hui, les risques sont en voie de disparition puisque Benjamin Saliou (👁) et l'équipe Micro- et nanomédecines biomimétiques d'Angers ont mis au point une nouvelle nanocapsule lipidique capable, *in vitro*, de solubiliser la molécule

et de la transporter dans le plasma. Cette capsule, deux fois plus petite que les anciennes (54 nanomètres environ), peut être produite à grande échelle et permet de charger et décharger davantage d'étoposide que les précédentes tout en s'affranchissant de leurs inconvénients. Un espoir de nouveau traitement pour cette maladie qui représente la première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus.

F. B.
 ► **Benjamin Saliou** : unité 1066 Inserm - Université d'Angers
 ■ B. Saliou et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 octobre 2013 ; 50 (2) : 172-80