

Structure tridimensionnelle du site de liaison de l'hormone du récepteur de la progestérone ayant fixé l'ulipristal

© JÉRÔME FAGART/INSERM UMR-5693

Santé de la femme Vers des antiprogestatifs plus spécifiques

Sur le marché de la contraception d'urgence, l'ulipristal est la molécule la plus récente. Son mode d'action ? Bloquer les récepteurs de la progestérone, une hormone stéroïdienne. Le biologiste Jérôme Fagart (☛) et son équipe à Paris ont

☛ Antagoniste

Molécule se fixant sur un récepteur à la place du messager habituel sans engendrer son activation

dévoilé les raisons de son efficacité, liée à sa spécificité. En effet, les chercheurs ont comparé les structures en trois dimensions des sites de liaison

entre les autres antagonistes (☛) déjà en vente et les récepteurs stéroïdiens. Ils ont ainsi pu identifier les contacts responsables de la haute spécificité de l'ulipristal. Des résultats qui devraient favoriser la synthèse de nouvelles molécules inhibant précisément l'action de la progestérone, pour traiter notamment des pathologies hormono-sensibles telles que le cancer du sein.

V. R.

☛ Jérôme Fagart : unité 693 Inserm - Université Paris-Sud 11, Récepteurs stéroïdiens : physiopathologie endocrinienne et métabolique

📖 I. Petit-Topin et al. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 6 septembre 2014 (en ligne) doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.08.008

Greffe du cœur

Mieux déceler les risques de rejet

Jean-Paul Duong van Huyen (✉), au Centre de recherche cardiovasculaire à Paris, et ses collaborateurs ont découvert une méthode pour détecter les cas suspects de rejets de greffe cardiaque, grâce à une simple prise de sang. Pour l'instant, seule l'analyse d'un fragment de tissu cardiaque obtenu par biopsie peut fournir ce diagnostic. Ces chercheurs ont

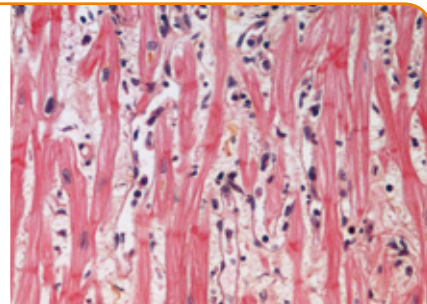
🔑 MicroARN

Courte séquence d'ARN contrôlant l'expression de certains gènes

identifié, chez 113 transplantés cardiaques issus de différents centres,

4 microARN (🔑) présents en plus grande quantité dans le sérum des patients manifestant un rejet de greffe. Pour s'assurer qu'elle a bien pris, il suffirait donc de vérifier la quantité de ces biomarqueurs dans le sérum des transplantés. En cas d'abondance de ces 4 microARN, le diagnostic serait confirmé par biopsie. Ces résultats sont très encourageants mais les auteurs restent prudents et espèrent obtenir des financements pour valider cette méthode dans une étude prospective. **B. S.**

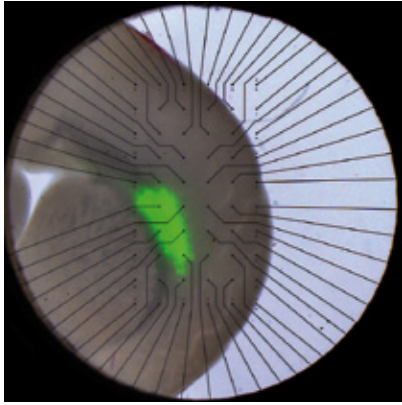
✉ Jean-Paul Duong van Huyen : unité 970 Inserm – Université Paris-Descartes, PARCC
 📄 J.-P. Duong van Huyen et al. *European Heart Journal*, 31 août 2014 [en ligne] doi:10.1093/eurheartj/ehu346



Cellules inflammatoires (en mauve) dans la microcirculation cardiaque et œdème interstitiel dissociant les cellules musculaires cardiaques (en rouge), signe d'un rejet de greffe

Épilepsie

Éteindre les générateurs de crises



© INMEDI / UMR901 INSERM

Certaines malformations du cortex cérébral peuvent engendrer une épilepsie, souvent réfractaire aux traitements conventionnels. Selon les travaux de Jean-Bernard Manent (☛) et de

Coupe de cerveau montée sur une matrice de microélectrodes. En vert, les neurones localisés dans la zone de malformation

son équipe de l'Inmed, ce n'est pas la malformation en elle-même qui en est la source mais les zones cérébrales avoisinantes, d'apparence normale, qui se retrouvent perturbées dans leur fonctionnement. Les chercheurs ont pu faire ce constat en inhibant l'activité électrique de ces zones chez des rats présentant une malformation corticale.

La survenue des crises d'épilepsie a alors été retardée. Un résultat qui permet d'envisager une intervention thérapeutique pour rendre ces régions génératrices de crises épileptiques électriquement silencieuses. **V. R.**

☛ **Jean-Bernard Manent** : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, Institut de neurobiologie de la Méditerranée
 ☛ **L. Franck Petit et al.** *Annals of Neurology*, 11 août 2014 (en ligne) doi: 10.1002/ana.24237

Bientôt des essais cliniques ?

Au cours des crises d'épilepsie, les neurones du cortex cérébral sont stimulés anormalement. Mais où et comment ces crises sont-elles générées ? Pour y répondre, Nail Burnashev (☛) et son équipe de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée à Marseille ont étudié leur association avec la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), une maladie génétique qui se manifeste notamment par des épilepsies pharmaco-résistantes. La STB est due à des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs, TSC1 et TSC2, qui favorisent le développement, au niveau du cerveau, de malformations appelées tubers corticaux, considérées comme épileptogènes. Mais, ces derniers ne seraient pas seuls responsables de l'apparition des crises. Les travaux des chercheurs marseillais montrent qu'une mutation unique sur TSC1 suffit à induire les épilepsies, indépendamment de la

présence des tubers. De plus, les chercheurs montrent, dans un modèle murin de STB et dans des tranches de tissu humain prélevé dans des ablations chirurgicales destinées à guérir le patient, une présence exacerbée de la sous-unité GluN2C du récepteur NMDA (☛). Des observations confirmées par l'analyse moléculaire chez l'homme et l'animal, qui suggèrent que cette présence accrue pourrait être responsable des crises en augmentant de façon excessive l'excitabilité des neurones. Et, en effet, l'administration d'un bloqueur spécifique de cette sous-unité - qui n'entrave donc pas la totalité de l'activité de ce récepteur - empêche les crises chez l'homme et l'animal. Ces travaux ouvrent des perspectives intéressantes et nouvelles de traitement de cette maladie, pour laquelle la chirurgie est actuellement la seule option. Dans ce but, des brevets ont été pris afin de pouvoir, par la suite, lever des moyens pour effectuer des essais cliniques. **J. F.**

☛ Récepteur NMDA

Récepteur canal activé par le glutamate conduisant l'influx nerveux exciteur

☛ **Nail Burnashev** : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, Inmed
 ☛ **N. Lozovaya et al.** *Nature Communications*, 1^{er} août 2014 (en ligne) doi : 10.1038/ncomms5563

TQUESACO ? comme Télomérase



© SCIENCE PICTURE COMPANY / BSIP

☛ En orangé, les télomères à l'extrémité des chromosomes

synthétise aux extrémités des chromosomes des séquences répétées de nucléotides (☛), appelées télomères. Ces fragments d'ADN non codants protègent le reste de l'information génétique - formant le chromosome - des raccourcissements inévitables dus aux divisions cellulaires successives. Or, la télomérase s'exprime essentiellement dans les cellules souches embryonnaires et les cellules cancéreuses, justement qualifiées d'immortelles. L'enzyme est, à l'inverse, peu présente dans les cellules adultes différenciées. Celles-ci vieillissent donc en même temps que la longueur des télomères diminue, jusqu'à atteindre un point de non-retour : l'arrêt de leurs répliquations et la mort cellulaire.

☛ Nucléotides

Molécules de base de l'ADN et de l'ARN

Récemment, l'équipe Inserm Plasticité génomique et vieillissement, dirigée par Jean-Marc Lemaître (☛), a réussi à stopper cette évolution en reprogrammant des cellules de donneurs âgés de 74 à 101 ans. Elles ont été ainsi rajeunies et la longueur de leur télomère correspond à nouveau à celle des cellules embryonnaires. Les prémises de la médecine régénérative ? **J. F.**

☛ **Jean-Marc Lemaître** : unité 661 Inserm/CNRS/Université Montpellier 2 - Université Montpellier 1, Institut de génomique fonctionnelle et Institut de médecine régénératrice et de biotechnologie (Inserm/CHRU/UM1)

Puberté Un gène déclencheur identifié

Afin de mieux comprendre les mécanismes de déclenchement de la puberté et de contrôle de la fertilité par le cerveau, Nicolas de Roux (☛) et son équipe de l'unité Neuroprotection du cerveau en développement se sont penchés sur le génome de trois frères atteints d'un nouveau syndrome associant absence de puberté, diabète et neuropathie périphérique (☞). Ils ont décelé une délétion de 15 nucléotides (☞) dans le gène qui code pour la rabconnectin-3 α . La fonction de cette protéine synaptique est inconnue mais elle s'exprime, notamment, dans les neurones responsables de la sécrétion de la gonadolibérine (GnRH), une hormone indispensable au déclenchement de la puberté. Pour s'assurer que la faible expression de ce gène était bien à l'origine de l'absence de puberté, les chercheurs ont reproduit le génotype chez des souris. La délétion du gène provoque bien une infertilité, associée à une diminution du nombre de neurones GnRH dans l'hypothalamus, prouvant ainsi que le développement, ou la survie, de ces neurones dépend du niveau d'expression de la rabconnectin-3 α . **B. S.**

☞ Neuropathie périphérique

Altération du système nerveux périphérique

☞ Nucléotide

Molécule de base de l'ADN

☛ Nicolas de Roux : unité 1141 Inserm - Université Paris-Diderot-Paris 7

☞ B. Tata et al. *PLoS Biology*, 23 septembre 2014 (en ligne) doi: 10.1371/journal.pbio.1001952

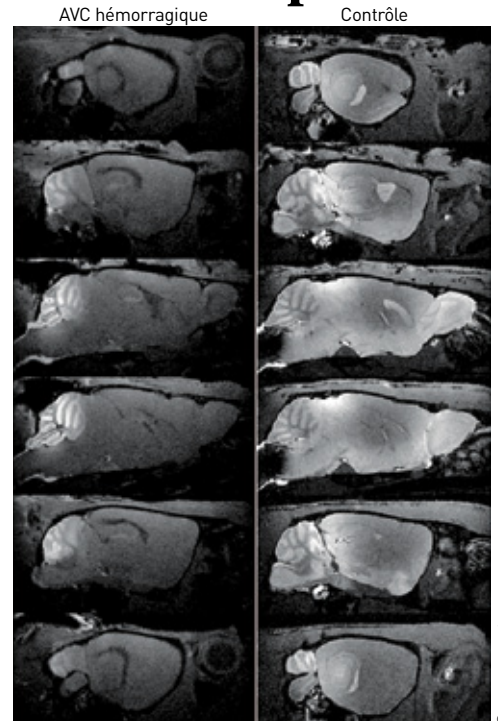
AVC

Quand le cerveau ne traite plus ses déchets

Thomas Gaberel (☛) et ses collègues de l'unité dirigée par Denis Vivien (☛), ont montré qu'à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, le réseau de traitement des déchets propre au cerveau, appelé système glymphatique, cesse de fonctionner. C'est en injectant un agent de contraste visible par IRM dans le cerveau de souris ayant subi un AVC que les chercheurs se sont rendu compte de ce phénomène : la circulation glymphatique était bloquée par des caillots sanguins et l'injection d'une molécule qui dégrade les caillots a permis de la rétablir. Des recherches devront être menées afin de connaître l'impact neurologique de ce phénomène. **B. S.**

☛ Thomas Gaberel, Denis Vivien : unité 919 Inserm - Université de Caen Basse-Normandie, Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire

☞ T. Gaberel et al. *Stroke*, 4 septembre 2014 (en ligne) doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617



IRM cérébrale. Chez les souris ayant subi un AVC, le produit de contraste injecté dans le système glymphatique reste confiné au cervelet (gris clair).

© M. GAUBERTY/U919 INSERM

NOBEL DE MÉDECINE 2014

Le GPS de notre cerveau à l'honneur

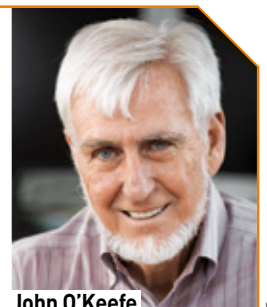


May-Britt et Edvard I. Moser

Lundi 6 octobre, le prix Nobel de médecine a été décerné à l'Anglo-Américain **John O'Keefe** (*University College de Londres*) et aux Norvégiens **May-Britt et Edvard I. Moser** (*Université de Trondheim*), pour leurs travaux sur un système cérébral qui permet de s'orienter dans l'espace, quel que soit l'environnement. L'aventure commence en 1971 quand John O'Keefe découvre que certaines cellules

de l'hippocampe s'activent spécifiquement lorsque des rats se trouvent à un endroit précis. Appelées « cellules de lieu », elles constituent ainsi une cartographie de l'espace dans lequel évolue l'animal, confirmant le rôle de l'hippocampe dans la mémoire, notamment spatiale. Trente-quatre ans plus tard, ce sont les époux Moser qui découvrent le rôle d'autres cellules situées

dans le cortex entorhinal, une zone du cerveau proche de l'hippocampe, dans ce système de « GPS interne ». Appelées « cellules de grille », elles forment un système de coordonnées qui permet un positionnement précis dans l'espace, et donc de s'orienter lors d'un déplacement. L'existence et le fonctionnement de ces cellules ont depuis été confirmés chez l'homme. Elles



John O'Keefe

sont particulièrement affectées dans certaines maladies neurodégénératives, comme chez les malades d'Alzheimer dont les capacités de repérage sont ainsi diminuées. **N. J.**



www.nobelprize.org

© DAVID BISHOP/UCL

© NED ALLEY/TRONDHEIM/TNU, KAVLI INSTITUTE