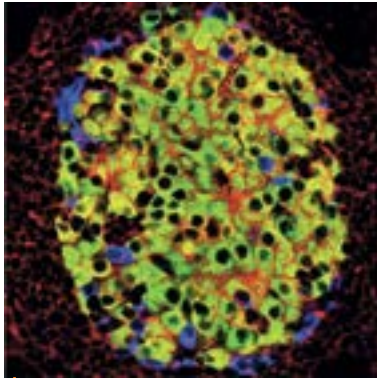


Diabète de type 1

Déficience en protéine protectrice



Îlot pancréatique normal de souris. Les protéines β g-h3 (en rouge) protègent les cellules β productrices d'insuline (en vert).

☛ Ana Hennino : unité 1052 Inserm/CNRS/CLCC - Université Claude-Bernard Lyon 1

📖 M. Patry et al. *Diabetes*, 15 octobre 2015 (en ligne)
doi: 10.2337/db15-0638

Qu'est-ce qui pousse le système immunitaire à s'attaquer aux cellules du pancréas et provoquer ainsi un diabète de type 1 (DT1) ? Dans cette maladie auto-immune, la protéine extracellulaire β g-h3 semble jouer un rôle pivot. Menés in vitro, les travaux d'Ana Hennino (☛) et de ses collègues du Centre de recherche en cancérologie de Lyon montrent que cette protéine, présente dans les îlots pancréatiques, module l'activation des lymphocytes T, ceux-là mêmes qui s'attaquent aux cellules du pancréas en cas de DT1. La production de molécules inflammatoires s'en trouve donc réduite. Or, chez les patients atteints de DT1, les cellules pancréatiques β , productrices d'insuline, synthétisent moins de protéine β g-h3, ce qui les priverait d'une protection efficace contre une réaction auto-immune. Reste à savoir si une thérapie renforçant le niveau de β g-h3 limiterait effectivement le développement de la maladie.

V. R.

Immunité intestinale

Rôle clé d'un récepteur de migration cellulaire

Avant de s'installer dans la muqueuse intestinale et d'y assurer une défense immunitaire contre les infections, les cellules lymphoïdes innées doivent pouvoir sortir de la moelle osseuse, où elles sont produites, et se diriger vers l'intestin. Une migration qui dépend en partie d'un récepteur présent à leur surface, baptisé CXCR6, rapportent Sylvestre Chea (☛) et ses collègues. Après avoir identifié ce dernier, les chercheurs ont voulu vérifier les conséquences de son élimination, en utilisant une souche de souris mutante incapable d'exprimer CXCR6. Résultat : les cellules ont tendance à rester cantonnées dans la moelle osseuse des petits rongeurs, qui deviennent alors très vulnérables aux bactéries pathogènes du tube digestif. Une découverte qui permet de mieux comprendre la mise en place de l'immunité intestinale. V. R.

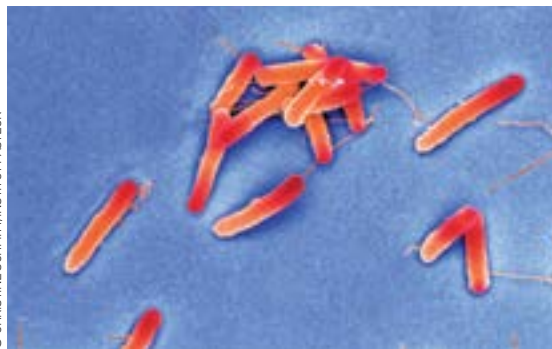
☛ Sylvestre Chea : unité 668 Inserm/Institut Pasteur - Physiopathologie du système immunitaire

📖 S. Chea et al. *Mediators of Inflammation*, 1^{er} octobre 2015 (en ligne)
doi: 10.1155/2015/368427

Z QUESACO ? comme Zoonose

Du grec *zoôn*, « animal » et *nosos*, « maladie », les zoonoses sont des maladies ou infections dont les agents sont transmissibles de l'animal à l'homme et vice versa. L'exemple le plus connu ? Celui de la rage, dont le virus peut passer du renard, du loup ou du chien à l'homme. Ou encore la toxoplasmose, tant redoutée des femmes enceintes : le parasite, présent dans l'intestin des chats infestés, peut être transmis par les selles, et provoquer des malformations du fœtus. De fait, les parasites sont souvent les vecteurs de zoonoses et de la plupart des maladies émergentes. Le centre d'investigation clinique (CIC) Antilles-Guyane (☛) étudie particulièrement cette problématique. En effet, de par leur diversité génétique des populations, la présence d'agents pathogènes tropicaux, et de migrations intenses, ces régions sont exposées à des problèmes de santé publique originaux et propices aux zoonoses. En particulier, le CIC s'intéresse à l'histoplasmose, une infection pulmonaire causée par un champignon, transmis à l'homme par inhalation des spores contenues dans les fientes de certains oiseaux et des chauves-souris. J. C.

☛ CIC 1024 : Inserm/CHU de Fort-de-France/CHU de Pointe-à-Pitre/CH de Cayenne, Maladies infectieuses, génétiques et émergentes



E. Coli observées au microscope électronique à balayage

Infection par *E. coli*

Un premier facteur de virulence repéré

Certaines souches d'*Escherichia coli*, une bactérie intestinale très commune chez l'homme, doivent leur caractère pathogène à l'expression d'un gène, nommé *hlyF*, qui favorise, à leur surface, la formation de vésicules membranaires qui renferment des toxines. Leur dissémination se retrouve alors renforcée. C'est ce que montrent Éric Oswald (☛) et ses collègues, qui ont travaillé sur des souches humaines responsables de

méningites. « C'est la première fois qu'est mis en évidence un facteur de virulence directement impliqué dans la formation de ces vésicules », ont affirmé les auteurs, qui révèlent ainsi une nouvelle cible thérapeutique. V. R.

☛ Éric Oswald : unité 1043 Inserm/CNRS - Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan

📖 K. Murase et al. *Journal of Infections Diseases*, 22 octobre 2015 (en ligne)
doi: 10.1093/infdis/jiv006

Mucoviscidose

Des gènes de sévérité identifiés

Grâce aux techniques de séquençage du génome entier, Harriet Corvol (✎) et ses collègues ont pu analyser l'ensemble des gènes de près de 6 400 patients atteints de mucoviscidose, à la recherche de régions génétiques pouvant expliquer les divers degrés de gravité



© SPL/PHANIE

respiratoire de la maladie. Au total, plus de 8 millions de variants génétiques (🔑) ont été analysés. Résultat : les chercheurs ont découvert, sur plusieurs chromosomes, cinq loci (📍) liés à l'évolution respiratoire de la maladie. Certains agissent sur les flux d'ions à la membrane des cellules, d'autres sur le mucus des voies respiratoires. Combinées avec des mutations du gène CGTR, responsable de la mucoviscidose, ils conditionneraient la sévérité de la maladie. Des études complémentaires sont désormais nécessaires pour évaluer, une à une, les répercussions de chacune de ces régions génétiques. **V. R.**

Mesure du volume pulmonaire et du débit expiratoire chez un enfant atteint de mucoviscidose.

🔑 Variants génétiques

Versions alternatives d'un même gène

📍 Locus

Fragment de génome situé sur un emplacement précis d'un chromosome

✎ Harriet Corvol : unité 938 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche Saint-Antoine

📄 H. Corvol et al. *Nature Communications*, 29 septembre 2015 (en ligne) doi: 10.1038/ncomms9382

VIH-1 et 2

Toujours pas de diagnostic rapide et optimal

Il existe deux types de virus du sida, VIH-1 et 2, qui diffèrent en termes d'épidémiologie, de pathogénicité et de sensibilité aux traitements antiviraux. Agnès Gautheret-Dejean (☛) et ses collègues, du service de virologie des hôpitaux La Pitié-Salpêtrière – Charles-Foix, ont évalué 5 tests rapides permettant d'orienter vers un diagnostic. Conclusion : il n'existe pas un seul et unique test permettant à la fois de détecter efficacement l'infection et de différencier le VIH-1 du VIH-2, notamment quand le malade est infecté par les deux virus. F.D.M



© LANIER/REA

Autotest sanguin de dépistage du VIH

☛ Agnès Gautheret-Dejean : unité 1135 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses

☛ A. Gautheret-Dejean et al. *J Med Virol*, décembre 2015 ; 87 (12) : 2061-6

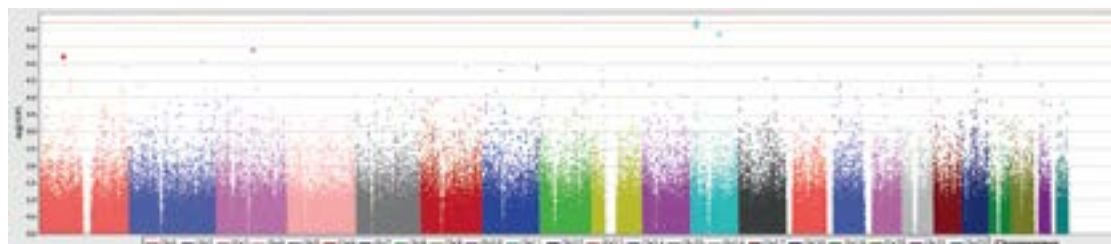
TROUBLES BIPOLAIRES

La réactivité émotionnelle, une question de génétique

Il est admis que les troubles bipolaires, anciennement appelés psychose maniaco-dépressive, sont liés à des facteurs environnementaux et un terrain génétique défavorable. Mais du fait de la complexité de cette pathologie, il reste délicat d'identifier les gènes en cause. Pour contourner cet écueil, Flavie Mathieu (☛) et Bruno Étain (☛) ont étudié l'une des caractéristiques de ces troubles : la réactivité

émotionnelle. Celle-ci est plus intense chez ces patients – même lorsqu'ils ne présentent pas un épisode dépressif ou maniaque – que dans une population de sujets contrôles. Les chercheurs ont ainsi montré une association entre quatre variations génétiques et une réactivité émotionnelle accrue. En outre, deux de ces variations sont localisées dans les gènes NELL1 et IL23R, impliqués dans les réactions

inflammatoires. Or, ces dernières sont justement soupçonnées de favoriser ou d'aggraver les troubles bipolaires. Étudier les aspects génétiques à partir d'un trait de la maladie, plutôt que la pathologie dans son ensemble, paraît donc une approche pertinente. Les chercheurs vont maintenant tenter de confirmer l'implication de ces quatre variations génétiques dans une nouvelle cohorte de malades. F.D.M



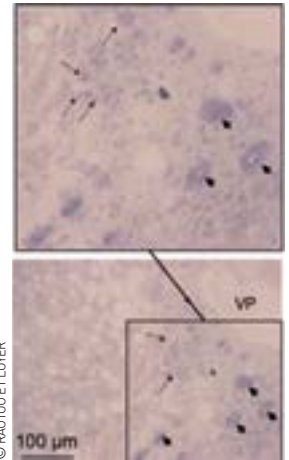
© FLAVIE MATHIEU

Étude d'association entre la réactivité émotionnelle et la position des variants génétiques : plus un point est haut, plus l'association est forte.

Maladie du foie « gras »

Le rôle du micro-ARN 21 élucidé

La stéatopathie hépatique non alcoolique, aussi appelée NASH, est une maladie du foie qui se traduit par l'accumulation de lipides dans les cellules hépatiques associée à de l'inflammation et de la fibrose (☛). Des études préalables suggèrent qu'elle serait liée à une surexpression, dans les cellules du foie, du micro-ARN 21, un petit ARN qui régule des gènes. Restait à identifier son rôle précis. Un mystère que Xavier Loyer et Pierre-Emmanuel Rautou (☛), du Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, viennent d'éclaircir grâce à trois modèles murins de NASH. De fait, l'inhibition ou la suppression du micro-ARN 21 a permis d'y restaurer l'activité des récepteurs PPAR α (pour *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), des molécules impliquées dans la régulation hépatique du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, et dans celle de la réponse inflammatoire. En outre, les lésions cellulaires, l'inflammation et la fibrose du foie, caractéristiques de cette pathologie ont été réduites. Enfin, il a été observé que le micro-ARN 21 est surexprimé dans le foie des malades, en particulier dans les cellules inflammatoires et biliaires qui sécrètent la bile chargée de la digestion. Forts de ces constats, les chercheurs en déduisent que des molécules bloquant le micro-ARN 21 pourraient permettre de traiter NASH. F.D.M



© RAUTOU ET LOYER

Mise en évidence du micro-ARN 21 (en bleu) sur le foie d'un malade atteint de NASH (flèches, cellules inflammatoires ; têtes de flèches, canaux biliaires).

☛ Xavier Loyer, Pierre-Emmanuel Rautou : unité 970 Inserm/Université Paris-Descartes

☛ X. Loyer et al. *Gut*, 3 septembre 2015 (en ligne) doi: 10.1136/gutjnl-2014-308883

Fibrose

Tissu qui ne se régénère pas suite à une inflammation.

☛ Flavie Mathieu : unité 958 Inserm – Université Paris-Diderot Paris 7, Génétique des diabètes

☛ Bruno Étain : unité 955 Inserm – Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale

☛ F. Mathieu et al. *J Affect Disord*, 1^{er} décembre 2015 ; 188 : 101-6