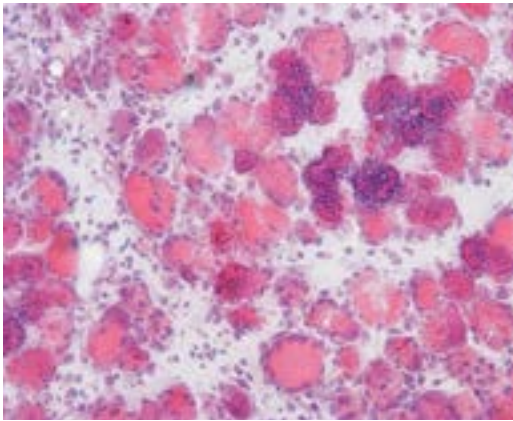


Réparation musculaire L'effet modulateur d'un récepteur révélé

© CENTRE DE RECHERCHE CIMI-PARIS



Coupe transversale de muscle de souris. En l'absence de récepteur CX3CR1, les fibres musculaires (en rose clair) se régénèrent mieux et se calcifient moins (violet).

Après une blessure musculaire, les macrophages affluent en nombre dans les zones lésées. Leur rôle : éliminer les débris cellulaires et stimuler la régénération tissulaire. Selon Ludovic Arnold (☞) et ses collègues, l'activité

de ces cellules immunitaires serait alors régulée par le récepteur à cytokine [☞] CX3CR1, présent à leur surface. Les chercheurs ont, en effet, observé une nette amélioration de la reconstruction des fibres musculaires chez des souris mutantes n'exprimant pas ce récepteur. Et pour cause : l'étude in vitro des macrophages privés de CX3CR1 révèle qu'ils synthétisent davantage d'apolipoprotéine E, une molécule essentielle à la régénération des tissus. L'inhibition de CX3CR1 apparaît dès lors comme une option thérapeutique potentielle pour une meilleure récupération après une blessure. **V. R.**

Cytokine

Substance sécrétée par une cellule pour agir à distance sur l'activité d'une autre cellule

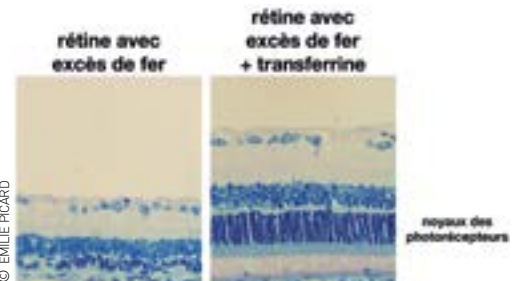
☞ Ludovic Arnold : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses

☞ L. Arnold et al. *Nature Communications*, 3 décembre 2015 (en ligne) doi : 10.1038/ncomms9972

Dégénérescence de la rétine Les bienfaits de la transferrine

Parfois observée au cours du vieillissement, l'accumulation anormale de fer dans la rétine est responsable de la dégénérescence des cellules photoréceptrices, qui peut conduire, à terme, à une cécité. Dans des travaux menés sur des rats, Émilie Picard (☞) et ses collègues montrent qu'une injection de transferrine dans l'œil assure un effet protecteur contre les maladies dégénératives affectant la rétine. Grâce à sa capacité à capter le fer et à le transporter, cette protéine a, en effet, permis de préserver la vision des rongeurs. Avant de passer aux essais sur l'homme, il reste à déterminer le moyen le plus adapté de délivrer la transferrine et d'évaluer l'intérêt des différentes formes de la protéine. **V. R.**

☞ Émilie Picard : unité 1138 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche des cordeliers
☞ É. Picard et al. *Free Radical Biology and Medicine*, décembre 2015 ; 89 (1) : 1105-21



Coupe de rétine de souris. Malgré l'excès de fer, les photorécepteurs (en bleu foncé) sont préservés en présence de transferrine.

Imagerie cellulaire

Les microtubules, révélateurs d'interactions

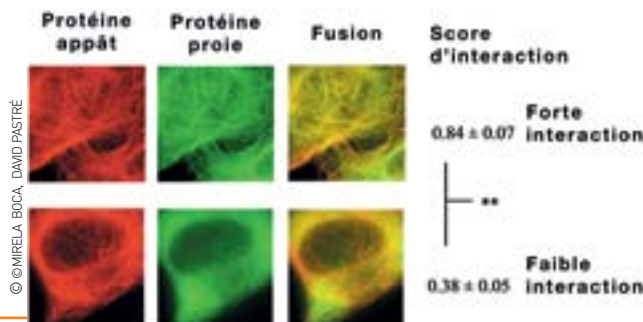
Les microtubules sont de longs cylindres de rayon nanométrique facilement observables dans les cellules humaines par microscopie à fluorescence. Mirela Boca (☞) et ses collègues de l'unité

Inserm 1204 ont donc pensé à les utiliser comme une plateforme pour détecter les interactions entre protéines dans des cellules vivantes. Le principe est simple : une protéine servant d'« appât »

est liée aux microtubules par l'intermédiaire d'un ligand. Toutes deux sont marquées par le GFP (*green fluorescent protein*), une molécule naturellement fluorescente. Lorsqu'une protéine « proie »

interagit avec la protéine « appât », la présence de la première est détectée par fluorescence sur les microtubules. Cette nouvelle technologie offre la possibilité de cribler les interactions entre protéines, d'explorer l'impact de mutations responsables de maladies et de rechercher des molécules thérapeutiques. La méthode fait l'objet d'un brevet en cours. **T. G.**

En haut (interaction forte) : la protéine proie est amenée par la protéine appât sur les microtubules. La co-localisation des fluorescences donne la couleur jaune.
En bas (interaction faible) : la fluorescence de la protéine proie (vert) est diffuse dans la cellule et n'est pas liée aux microtubules (rouge).



© MIRELA BOCA, DAVID PASTRÉ

☞ Mirela Boca : unité 1204 Inserm - Université d'Évry-Val-d'Essonne, Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques
☞ Mirela Boca et al. *Scientific Reports*, 27 novembre 2015 (en ligne) doi : 10.1038/srep17304

NQUESACO ? comme narcolepsie

Soudain, en pleine discussion, votre interlocuteur s'effondre. Ce n'est pas que vos propos l'ennuient, c'est qu'il est victime de cataplexie : une perte du tonus musculaire provoquée par des émotions. C'est un des symptômes de la narcolepsie, une maladie rare (une personne sur 2 800) caractérisée aussi par une somnolence irrésistible. Ses causes sont encore méconnues, mais l'équipe de Jian-Sheng Lin (☛), au Centre de recherche en neurosciences de Lyon s'intéresse à deux types de neurones, en déficit chez les malades : ceux à orexine et ceux à histamine, deux neurotransmetteurs. Ces deux catégories de neurones sont impliquées dans le maintien de l'éveil, mais tandis que les premiers concernent plutôt les activités locomotrices, les seconds jouent un rôle dans la vigilance et dans les tâches cognitives plus fines. Pour définir leur rôle précis, les chercheurs étudient une cohorte d'enfants souffrant de narcolepsie, mais aussi des lignées de souris dépourvues des gènes codant soit pour chaque catégorie de neurones, soit pour les deux. **J. C.**

☛ **Jian-Sheng Lin** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean Monnet Saint-Étienne – Université Claude-Bernard-Lyon 1
 ☛ **C. Anacleit et al.** *J. Neurosci.*, 18 novembre 2009, 29 (46) : 14423-38

Mélanome Le lien avec Parkinson dévoilé

L'incidence conjointe de la maladie de Parkinson et de mélanome, une tumeur de la peau, est constatée depuis longtemps, mais Nadem Soufir (☛), oncogénéticien à l'hôpital Bichat et Nicolas Dumaz (☛), viennent d'expliquer le rôle du gène PARK2 dans cette double fatalité. En couplant plusieurs méthodes d'exploration génétique, ils ont montré que PARK2, fréquemment muté chez les patients Parkinson, l'était aussi dans leur cohorte de 512 patients atteints de mélanome. Or, PARK2 produit la protéine PARKIN qui joue un double rôle de maintien de l'intégrité des mitochondries (☛) et de suppresseur de tumeur : s'il y a mutation et inactivation, le risque de mélanome est 5 à 6 fois supérieur. Les chercheurs avancent l'hypothèse d'un nouveau mécanisme de progression tumorale, impliquant PARK2 et les mitochondries, dans le mélanome. **A. F.**

Mitochondrie

Organite cellulaire qui joue un rôle crucial dans le métabolisme cellulaire en assurant la production d'énergie.

☛ **Nadem Soufir, Nicolas Dumaz.** ; unité 976 Inserm - Université Paris-Diderot Paris 7, Immunologie, dermatologie, oncologie

☛ **HH. Hu et al.** *J Natl Cancer Inst.*, 17 décembre 2015 ; 108 : 3
 doi : 10.1093/jnci/djv340

Maladie du greffon contre l'hôte Un médicament prometteur

Indiquée dans le traitement de certaines leucémies, la tanespimycine pourrait aussi être utile après une greffe de moelle osseuse, en prévention d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD), au cours de laquelle des cellules du système immunitaire du donneur s'attaquent aux cellules saines du receveur. C'est ce que suggèrent Anne-Laure Joly (☛) et ses collègues de Dijon. Dans leur étude, des modèles de souris

☛ **Anne-Laure Joly** : unité 866 Inserm/EPHE - Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer

☛ **A.-L. Joly et al.** *Oncogene*, 14 septembre 2015 (en ligne)
 doi : 10.1038/nc.2015.242

développant la GVHD avec ce type de greffe ont reçu le médicament pendant une semaine, juste après une transplantation. Résultat : un effet

protecteur a été observé chez 70 % des animaux traités. Alors que l'attaque de la barrière intestinale par les lymphocytes T, des cellules immunitaires issues du greffon, est l'une des manifestations les plus sévères de la GVHD, les lésions intestinales ont quasiment disparu. Des résultats qu'il faudra désormais confirmer chez l'homme. **V. R.**

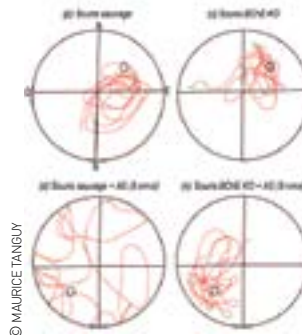
En cas de réaction du greffon contre l'hôte, la paroi intestinale des souris traitées par tanespimycine est protégée (en bas), contrairement à celle des souris non traitées (en haut).



© CARMEN GARRIDO

ALZHEIMER

L'origine des symptômes confirmée



© MAURICE TANGUI

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par l'accumulation de certaines enzymes dans le cerveau, dont la butyryl-cholinestérase (BChE), qui détruit un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage. Pour déterminer l'implication exacte de cette enzyme dans le processus de dégénérescence, Maurice Tanguy (☛) et Arnaud Chatonnet (☛), à Montpellier, ont comparé des souris mutées ne possédant pas le gène de la BChE (BChE KO) à des souris dites normales et ont réalisé des tests cognitifs, de toxicité et d'apprentissage sur ces deux populations. Les résultats ont démontré que les souris BChE KO avaient

Après cinq séances d'apprentissage spatial, les souris localisent correctement une plateforme dans le quart NE (b et c). Restées une semaine après injection de peptide amyloïde, les souris contrôles n'apprennent plus le nouvel emplacement de la plateforme (d) à l'inverse des souris BChE KO (e).

une faculté d'apprentissage plus importante que les souris normales. Par ailleurs, ces souris mutantes étaient insensibles à la toxicité induite par du peptide β -amyloïde injection, cause très probable de la maladie d'Alzheimer. Ces données confirment donc le rôle de cette enzyme dans la cognition et justifient les thérapies qui cherchent à la cibler, la BChE pouvant être à l'origine de plusieurs symptômes de la maladie.

T. G.

☛ **Maurice Tanguy** : unité 1198 Inserm/EPHE - Université de Montpellier, Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives

☛ **Arnaud Chatonnet** : UMR 866 Inra/Université de Montpellier, Dynamique musculaire et métabolisme

☛ **Maurice Tanguy et al.** *Behavioural Brain Research*, 1^{er} janvier 2016 ; 296 : 351-60

Pied du diabétique

Mieux guérir les ulcères

Comment améliorer la cicatrisation des ulcères du pied, qui affectent fréquemment les diabétiques ? Pour tenter d'apporter une solution, Dorinne Desposito (☛) et ses collègues se sont intéressés aux récepteurs d'un vasodilatateur (☞), la bradykinine, qui se trouve au niveau de la peau. Menés sur des souris diabétiques, leurs travaux



Vasodilatateur

Molécule permettant de dilater les vaisseaux sanguins par le relâchement des muscles lisses de leurs parois



Antagoniste

Médicament interagissant avec un récepteur à la place de la molécule naturelle afin d'inhiber son activation

☛ Dorinne Desposito : unité 1138 Inserm/ Université Paris 7 - Denis-Diderot/ Université Paris-Descartes - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche des cordeliers

☞ D. Desposito et al. *Clinical Science*, 1^{er} janvier 2016 : 130 (1) : 45-56

montrent que le blocage de l'un d'entre eux, le RB2, a pour effet de normaliser la cicatrisation. Un jour après avoir reçu un antagoniste (☞) de RB2, administré à la suite d'une blessure, les souris ont présenté un début de cicatrisation, qui s'est ensuite révélée semblable à celle observée sur des souris non diabétiques. De quoi espérer un nouveau traitement contre cette complication invalidante du diabète. V. R.

Nettoyage d'un mal perforant – lésion dermatologique indolore – sur pied diabétique amputé du gros orteil



© BELMONTE/BSIP

Hormone du sommeil

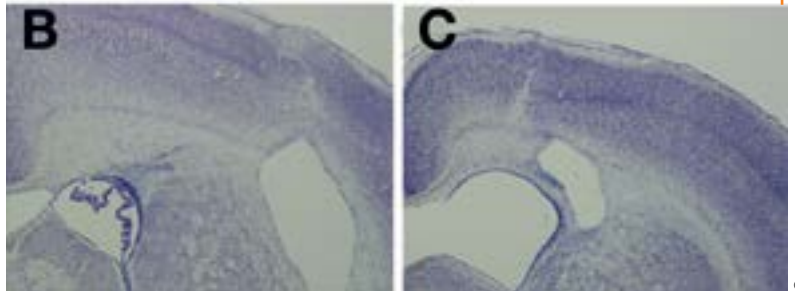
Protectrice du cerveau ?

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une structure complexe qui protège le cerveau et de nombreuses stratégies de prévention et de traitement des lésions neurologiques qui y sont associées sont à l'étude. Luigi Titomanlio (☛) et Pierre Gressens (☛), à Paris, ont souhaité déterminer le rôle de la mélatonine, hormone du sommeil, sur cette structure. Pour ce faire, ils ont injecté dans le cerveau de jeunes rats de l'iboténate, une molécule toxique. Les animaux ont été divisés en deux groupes de manière aléatoire, l'un recevant des injections de mélatonine, et l'autre un placebo, puis ont été sacrifiés 2, 4 et 18 h après l'injection d'iboténate. Les résultats ont montré que la mélatonine empêchait l'altération de la BHE pendant les 4 premières heures. Cette hormone aurait des propriétés à la fois anti-inflammatoire et anti-oxydantes, très recherchées au niveau médical. T. G.

☛ Luigi Titomanlio, Pierre Gressens : unité 1141 Inserm - Université Paris-Diderot - Paris 7, Neuroprotection du cerveau en développement

☞ R. Moretti et al. *Neuroscience*, 17 décembre 2015 : 311 : 382-97

Coupes cérébrales qui montrent la réduction significative de la taille de la lésion cytotoxique suite à l'injection de mélatonine (C), par rapport aux contrôles (B).



© R.MORETTI

Vaccination

Les nanoparticules jouent la prévention

La vaccination injectable s'avère insuffisante pour lutter contre certaines infections chroniques telles que les hépatites. Stimuler le système immunitaire directement au niveau du site d'entrée de ces virus, et notamment les muqueuses sexuelles ou orales par le biais de vaccins dits « muqueux », absorbés par voie orale ou nasale, semble être une solution de choix pour protéger l'organisme. Dans ce but, Stéphane Paul (☛), au CIC de Saint-Étienne, et ses collègues ont développé de nouveaux adjuvants, les particules incorporées aux vaccins pour booster leur efficacité. Leur idée : utiliser comme adjuvants des polymères (☞) d'acide lactique dans lesquels

ont été encapsulés des acteurs de la réponse immunitaire. Ces polymères se fixent à deux récepteurs, nommés NOD1 et NOD2, chargés d'identifier les infections au sein des cellules, puis de stimuler l'immunité. Des résultats intéressants quand on sait que les vaccins muqueux permettent une administration facilitée et réalisable rapidement sur une grande population. T. G.



Polymère

Grosse molécule constituée de plusieurs sous-unités

☛ Stéphane Paul : CIC 1408 Inserm/CHU Saint-Étienne - Université Jean-Monnet, Vaccinologie

☞ V. Pavot et al. *Biomaterials*, janvier 2016 : 75 : 327-39