

Cancer

Quand les horloges circadiennes se dérèglent

Connu depuis longtemps chez les mammifères, le rythme circadien, fondé sur un cycle de 24 heures, régule les fonctions physiologiques. Chef d'orchestre de ce rythme, une horloge centrale située dans le cerveau coordonne des horloges périphériques présentes dans chaque organe. D'une grande plasticité, cette horloge s'adapte aux signaux externes « qui donnent l'heure » comme la luminosité et la prise des repas, permettant de synchroniser l'organisme avec l'environnement. Des altérations de l'horloge circadienne exposent à un risque accru de développer des maladies métaboliques comme un diabète, des troubles de l'humeur et même des cancers. Selma Masri (☛) et Paolo Sassone-Corsi (☛), au sein du laboratoire international associé Contrôle épigénétique de la plasticité neuronale, à Irvine, en Californie, ont cherché à vérifier, sur un modèle génétique de souris, si un signal interne comme une tumeur du poumon pouvait également modifier ces rythmes circadiens. L'analyse transcriptomique (☛) puis



Une tumeur peut réorganiser le métabolisme d'un organe à distance, preuve que les horloges circadiennes de divers organes communiquent entre elles.

☛ Analyse transcriptomique

Étude des ARN produits lors de l'étape de transcription du génome et permettant de quantifier l'expression des gènes

☛ Analyse métabolomique

Étude de l'ensemble des métabolites – petites molécules organiques intermédiaires ou issues du métabolisme – trouvés dans un échantillon biologique

☛ Selma Masri, Paolo Sassone-Corsi : unité 904 Inserm/Université de Californie

☛ S. Masri et al. *Cell*, 5 mai 2016 : 165 (4) : 896-909

métabolomique (☛) révèle que la présence de la tumeur reprogramme de manière significative l'expression des gènes et dérègle le métabolisme circadien du foie des souris. Ainsi, les chercheurs ont prouvé qu'un cancer au sein d'un organe pouvait exercer des effets délétères à distance sur un autre. Ce résultat révèle qu'il y a dialogue entre cancer et horloge biologique, et sur un plan clinique, pourrait aider à trouver le meilleur moment pour administrer un médicament. **O. R.**

Asthme

Comment l'obésité l'aggrave

L'obésité est un facteur de risque important dans le développement de l'asthme, affection notamment caractérisée par une obstruction des bronches. Afin d'en étudier les mécanismes sous-jacents, Anne Tscicopoulos (☛) et David Dombrowicz (☛) se sont intéressés au rôle des cellules lymphoïdes innées (CLI) de type 2 et 3. Ces cellules immunitaires récemment découvertes et qui jouent un rôle dans la réponse inflammatoire sont localisées dans le tissu adipeux viscéral (VAT) et dans les poumons chez les patients allergiques. Stimulée par des interleukines (☛), leur production est en partie responsable de l'aggravation des symptômes liés à l'asthme. Afin de simuler la maladie, les chercheurs ont induit une inflammation des voies aériennes chez des souris obèses, et ont observé un accroissement des CLI dans les poumons mais une réduction dans le VAT, où elles exercent habituellement un effet bénéfique chez les patients sains. Selon

☛ Interleukines

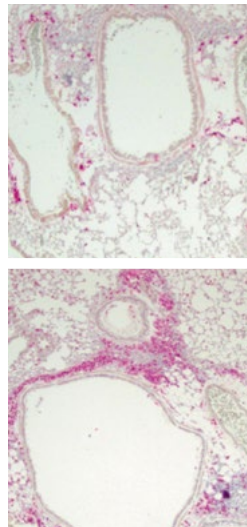
Protéines produites par le système immunitaire agissant comme des messagers entre les cellules qui le composent.

☛ Anne Tscicopoulos : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur de Lille/Université Lille 1 – Université Lille 2 Droit et santé, Centre d'infection et immunité de Lille

☛ David Dombrowicz : unité 1011 Inserm/Institut Pasteur de Lille – Université Lille 2 Droit et santé, Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

☛ L. Everaere et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 21 mars 2016 doi : 10.1016/j.jaci.2016.03.019

les chercheurs, cette diminution s'expliquerait par la migration des CLI vers le poumon inflammé chez les obèses, contribuant à l'exacerbation des problèmes respiratoires. Des travaux qui cibleraient spécifiquement les cellules lymphoïdes innées permettraient de proposer de nouvelles voies thérapeutiques pour traiter l'asthme associé à l'obésité. **M. S.**



Éosinophiles (en rouge) du poumon chez les souris asthmatiques (en haut) et des souris obèses asthmatiques en bas (beaucoup plus rouges)

Obésité

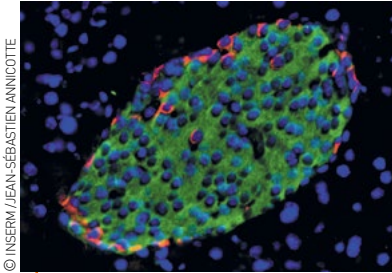
Quel rôle de la ghréline dans la prise de poids ?

Jusqu'ici, il était acquis que la ghréline, une hormone sécrétée par l'estomac, stimule l'appétit d'où son nom d'« hormone de la faim ». Comment, dès lors, expliquer l'échec des tentatives qui cible cette hormone ou son récepteur, le GHSR, à moduler l'appétit ? Les travaux de Yacine Chebani (☛) et de ses collègues apportent une réponse : ils ont montré que des rats porteurs d'une mutation sur le GHSR présentent une sensibilité accrue à la ghréline et que la prise de poids observée serait plus liée à un gain de masse grasse qu'à une stimulation de l'appétit. Ce résultat suggère un effet régulateur de la ghréline sur le stockage des graisses, et d'un point de vue thérapeutique, l'intérêt de ces rats mutants pour évaluer des traitements contre l'obésité. **O. R.**

☛ Yacine Chebani : unité 894 Inserm – Université Paris-Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences

☛ Y. Chebani, C. Marion, P. Zizzari et al. *Science Signaling*, 19 avril 2016 : 9 (424) : ra39

Diabète de type 2 Un nouveau mécanisme dévoilé



© INSERM / JEAN-SÉBASTIEN ANNICOTTE

Cellules du pancréas endocrine de souris produisant de l'insuline (en vert) et du glucagon (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.

Réticulum endoplasmique

Réseau membranaire intracellulaire dans lequel s'effectue entre autres, la synthèse des protéines.

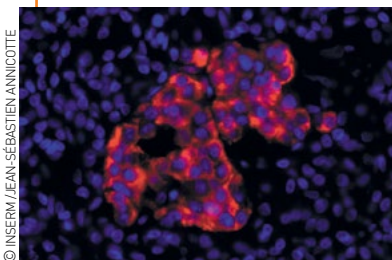
Lors de leur synthèse, les protéines sécrétées, telle l'insuline, sont dirigées vers le réticulum endoplasmique (RE) où elles subissent un contrôle strict de qualité. Une accumulation dans

la lumière du RE de protéines ayant échoué à l'examen déclenche une réaction qui permet à la cellule de s'adapter en réduisant la synthèse protéique. Cette réponse, dite UPR, joue un rôle majeur dans les cellules β du pancréas qui sécrètent l'insuline en grande quantité : en effet, cette réaction adaptative est altérée dans le diabète de type 2 par un mécanisme jusqu'alors incompris. L'équipe de Jean-Sébastien Annicotte, chercheur Inserm dans le laboratoire de Philippe Froguel, lève cependant une partie du voile : elle a montré chez la souris le rôle essentiel d'une protéine, KAT2B, pour que la réponse UPR soit efficace et la sécrétion d'insuline adéquate. Cette protéine dont l'expression est diminuée dans les cellules β de patients diabétiques, devient ainsi une cible prometteuse pour de nouveaux traitements. O. R.

Jean-Sébastien Annicotte, Philippe Froguel : UMR 8199 CNRS/Université Lille 2 Droit-Santé, Génomique intégrative et modélisation des maladies métaboliques

N. Rabhi et al. *Cell reports*, 3 mai 2016 ; 15 (5) : 1051-61

Cellules β pancréatiques humaines produisant l'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.



© INSERM / JEAN-SÉBASTIEN ANNICOTTE

VQUESACO ? comme *vestigial*

Qu'est-ce que les restes d'un ancien édifice ont à faire avec la recherche médicale ? Tout. Ou presque. En réalité, le terme « vestigial », en biologie de l'évolution, fait référence à un organe qui a perdu sa fonction originelle : c'est le cas du coccyx de l'homme, vestige de la queue que portaient nos ancêtres et qu'arborent encore nos cousins primates. Ainsi, le gène *Vestigial*, identifié pour la première fois chez la drosophile, a ainsi été nommé car il intervient chez elle dans la formation des ailes vestigiales, des ailes atrophiées qui ne permettent pas de voler. En réalité, ce gène, retrouvé chez la plupart des espèces animales, appartient à une famille de gènes régulateurs du développement qui permettent la construction de l'organisme. Mais si le gène *Vestigial* fait l'actualité, c'est parce qu'il serait un potentiel gène suppresseur de tumeur. Pierre Thiébaud, de l'unité bordelaise Biothérapies des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer, s'apprête ainsi à tester cette propriété pour lutter contre le cancer du pancréas, l'un des plus difficiles à traiter. Pour cela, les chercheurs disposent d'échantillons humains pancréatiques sains et tumoraux et de plusieurs lignées de cellules cancéreuses. J. C.

Pierre Thiébaud : unité 1035 Inserm - Université de Bordeaux

Croissance osseuse Stimulation vibratoire

Le transfert de vibrations dans le corps (WBV) est une technique qui favorise la croissance des os et réduit la perte de densité chez certains patients atteints d'ostéopénie, une maladie précurseuse de l'ostéoporose. Utilisé à des fréquences allant de 30 à 90 Hz, ses effets chez les sujets sains restent encore mal identifiés. Afin d'étudier les effets du WBV chez ces derniers, Vasily Gnyubkin et ses collègues de Saint-Étienne ont soumis de jeunes souris en bonne

santé à des périodes de WBV à une fréquence et une accélération supérieures à la moyenne. En 3 semaines de traitement, les chercheurs ont observé une augmentation de l'épaisseur osseuse de 6 % et une réduction de 11,5 % des ostéocytes touchés par la sclérostine par rapport aux contrôles. Si ces résultats semblent démontrer des bienfaits du WBV sur la croissance osseuse, ils doivent être poussés plus loin avant de l'envisager en tant que traitement préventif. M. S.

Sclérostine
Protéine qui régule négativement la formation osseuse.

Vasily Gnyubkin : unité 1059 Inserm/École des mines - Université Jean-Monnet-Saint-Étienne, Santé, ingénierie, biologie

V. Gnyubkin et al. *Journal of Biomechanics*, 27 avril 2016 doi : 10.1016/j.jbiomech.2016.04.031



© INSERM/1059

Exploration de leur environnement par des souris soumises au transfert de vibrations dans le corps

VIH Une réplication sous contrôle

Transcription inverse

Étape de transformation de l'ARN viral en ADN complémentaire avant son introduction dans le génome de la cellule.

Lors des premiers stades de sa réplication, le virus du VIH opère une transcription inverse (🔍) et traverse l'enveloppe nucléaire de ses cellules cibles (immunitaires) sous le contrôle de la cyclophiline A (CypA) qui se lie à sa capsid, structure qui entoure son génome. Un nouveau facteur cellulaire clé régulant ce processus, SUN2, vient d'être localisé dans la membrane nucléaire interne par Xavier Lahaye (👤) et ses collègues dans l'équipe de Nicolas Manel (👤). Pour parvenir à ce résultat, ils ont étudié des formes mutantes virales (HIVac-1 et HIVac-2) pour lesquelles CypA exerce un effet restrictif, en bloquant leur import. En diminuant la quantité de SUN2 chez des souris, ils ont réussi à restaurer l'infection par le virus, mettant en évidence la régulation positive exercée par cette première sur l'activité médiatrice de CypA. Ces observations font la lumière sur des points méconnus de la réplication virale et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre l'échec de la réponse immunitaire contre le VIH. **M. S.**

👤 **Xavier Lahaye, Nicolas Manel** : unité 932 Inserm/Institut Curie – Université Paris-Descartes, Immunité et cancer
📄 X. Lahaye et al. *Cell Reports*, 13 avril 2016 - doi : 10.1016/j.celrep.2016.03.074

Angiogenèse Les cellules souches à la rescousse

En cas de réduction pathologique d'apport sanguin dans les tissus (ischémie), la création de nouveaux vaisseaux sanguins s'avère nécessaire (angiogenèse). L'une des pistes implique l'amplification des progéniteurs endothéliaux tardifs (PEC), un type de cellules souches pouvant se transformer en cellules endothéliales, constitutives des vaisseaux sanguins. Par ailleurs, sous sa forme soluble, la protéine CD146 (sCD146) est un facteur activateur de l'angiogenèse : elle constituerait ainsi une molécule d'intérêt pour prétraiter les PEC. Pour le confirmer, Jimmy Stalin (👤), dans l'équipe de Marcel Blot-Chaubaud (👤), a testé les effets de sCD146 chez des souris ischémiques : elle active une isoforme (🔍) membranaire de CD146, libérant un fragment de cette protéine. Ce dernier entraîne la transcription de gènes activant l'angiogenèse. Ce traitement stimulerait ainsi la capacité de néovascularisation des PEC. Cette découverte laisse envisager de nouvelles thérapies fondées sur le prélèvement, traitement et ré-administration des propres cellules souches d'un patient. **M. S.**

Isoforme

Protéine présentant des modifications dans la séquence d'acides aminés en comparaison de la forme initiale

👤 **Jimmy Stalin, Marcel Blot-Chaubaud** : unité 1076 Inserm – Université Aix-Marseille, Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques
📄 J. Stalin et al. *Cardiovascular Research*, 11 mai 2016

Polyarthrite rhumatoïde La sérotonine joue l'immunité

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection qui se manifeste par une inflammation chronique de la synoviale (🔍), ce qui conduit à terme à l'érosion des os par l'activité accrue des ostéoclastes (🔍). De précédents travaux avaient suggéré que l'hormone sérotonine (5-HT) qui circule sous sa forme non neuronale dans les tissus périphériques, serait impliquée dans l'autoimmunité, en jeu dans la PR. Yasmine Chabbi-Achengli (👤), dans l'équipe Bioscar, a étudié ce lien potentiel sur des souris arthritiques déficientes en 5-HT. Résultat ? L'absence de sérotonine stimule la production des ostéoclastes et de lymphocytes qui libèrent de

l'interleukine IL17, une protéine qui amplifie l'inflammation. Cette mise en évidence pour la première fois de l'implication directe de la sérotonine dans la polyarthrite rhumatoïde ouvre des pistes thérapeutiques pour la régulation de la réponse immune par ciblage de la 5-HT ou de ses récepteurs. **O. R.**



Radiographie des mains d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

Synoviale

Membrane tapissant l'intérieur de la cavité articulaire dont la fonction est de sécréter le liquide synovial qui lubrifie l'articulation

Ostéoclaste

Cellule responsable de la dégradation du tissu osseux, nécessaire pour son remodelage

👤 **Yasmine Chabbi-Achengli** : unité 1132 – Université Paris 7 – Paris-Diderot, Biologie de l'os et du cartilage : régulations et ciblages thérapeutiques (BIOSCAR)
📄 Y. Chabbi-Achengli et al. *Am J Pathol*, Avril 2016 ; 186 (4) : 927-37