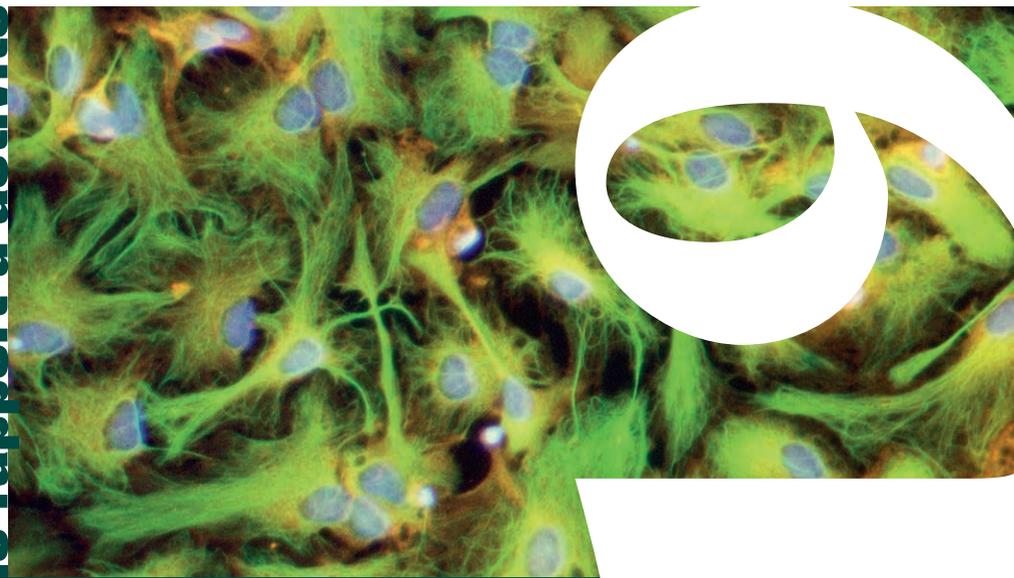
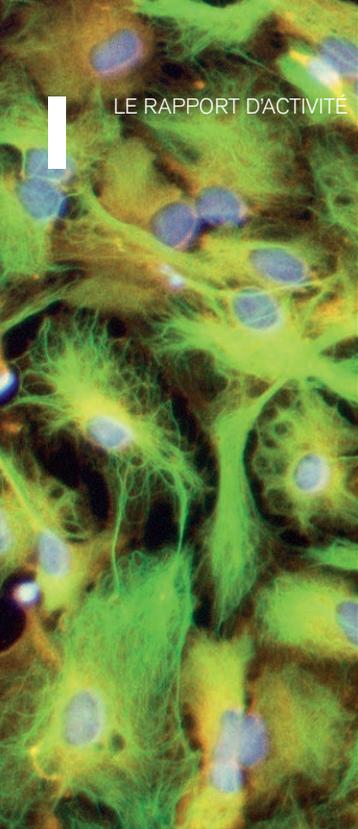


le rapport d'activité

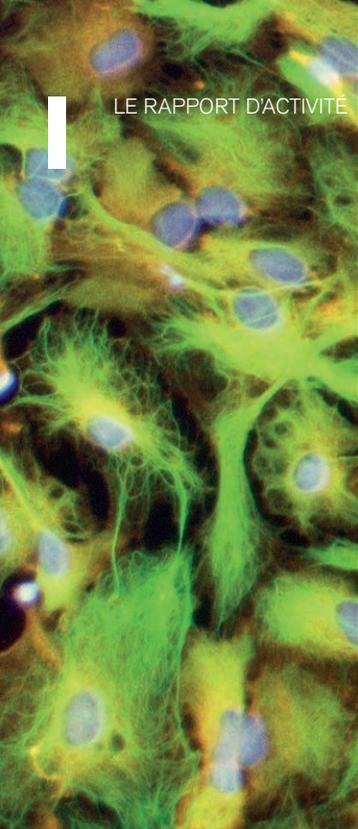


**Les avancées
scientifiques
de l'année 2019**





Les avancées scientifiques de l'année 2019



L'Inserm a pour mission d'améliorer les connaissances sur le vivant et sur les maladies, mais aussi d'innover dans les traitements et d'informer les politiques de santé publique. Pour y parvenir, elle coordonne plus de 350 structures de recherche, réparties sur l'ensemble du territoire français et à l'étranger, et qui couvrent tout l'éventail des sciences biomédicales.

En effet, les questions de santé sont complexes et transversales. Afin d'y répondre, l'Institut multiplie les interfaces entre les sciences fondamentales, la médecine clinique et la recherche technologique. Ce continuum s'exprime à travers différents thèmes de recherche, représentés par les neuf instituts thématiques de l'Inserm où collaborent chercheurs, ingénieurs et techniciens issus de disciplines variées.

Embrasser toute la complexité du vivant n'est pas seulement un défi, c'est aussi une stratégie qui porte ses fruits. En 2019, de nouvelles découvertes passionnantes viennent éclairer l'incertitude sur les mécanismes biologiques qui sous-tendent les cancers, la réponse immunitaire, le vieillissement, les processus de la mémoire ou encore l'influence du microbiote sur l'évolution des maladies chroniques. Expliquées, elles satisfont notre curiosité. Appliquées, elles permettront de mieux soigner.



Lire les sons dans sa tête

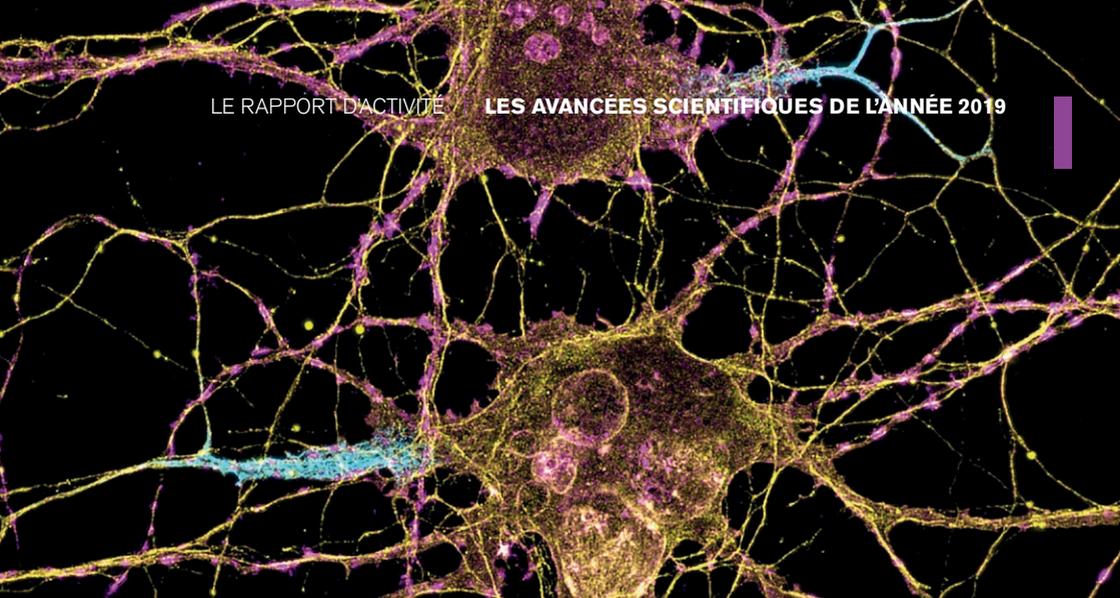
La lecture est un processus cognitif complexe. Pour le mener à bien, le cerveau doit identifier les graphèmes, c'est-à-dire les lettres ou groupes de lettres qui composent les mots, et auxquels sont associés un son qui pourra être articulé – le phonème. Par exemple, les graphèmes « o », « au » ou « eau » correspondent tous, en français, au phonème /o/. Or, la région du cerveau qui permet de lire et d'interpréter les graphèmes vient d'être circonscrite par l'équipe de **Laurent Cohen**, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris. Elle a été localisée dans le cortex visuel de l'hémisphère gauche, grâce à une étude par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) qui a permis de suivre l'activité cérébrale de vingt adultes – tandis qu'ils lisaient soit des mots existants dans la langue naturelle, soit des mots inventés. Une découverte importante pour mieux comprendre les mécanismes de la lecture chez l'adulte, mais aussi de l'apprentissage et de ses dysfonctionnements. **S. P.**

Neurone de projection
situé dans le cortex visuel

© Dr Massimo Scanziani,
NIH Image Gallery

L'IRMf

permet de visualiser
l'activité des différentes
aires du cerveau
en détectant les
changements locaux du
flux sanguin.



^

Neurones

© Leterrier, NeuroCyto Lab,
INP, Marseille

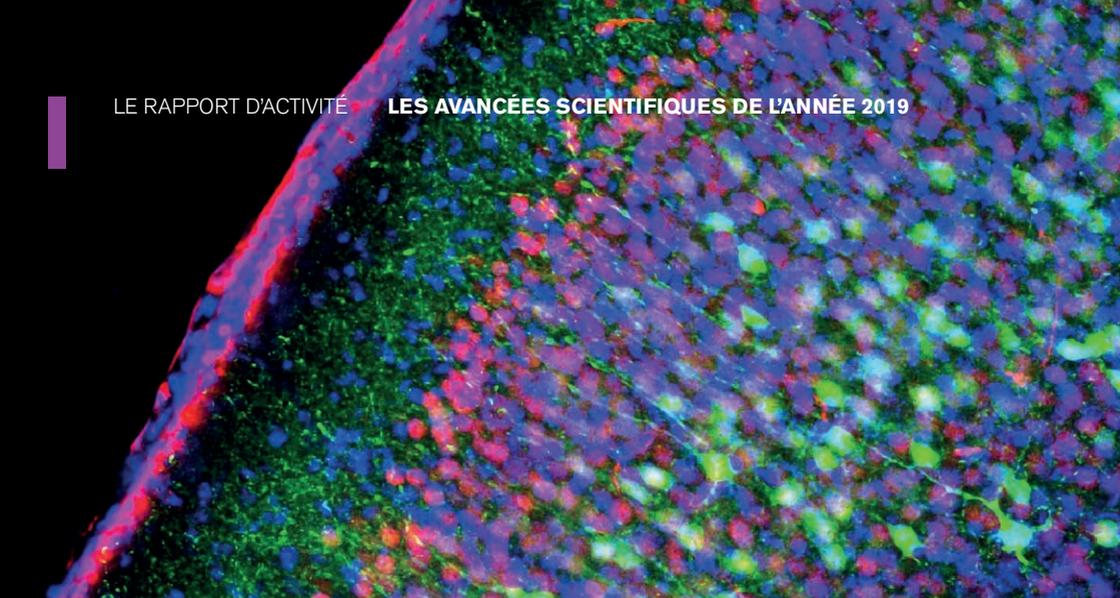
Une mutation génétique éclaire l'origine des migraines

Violents maux de tête, nausées, hypersensibilité à la lumière et au bruit, voilà les principaux symptômes des migraines. Ces épisodes de céphalées, qui s'expriment sous forme de crises, sont particulièrement handicapants au quotidien. Déclenchés par divers facteurs environnementaux, hormonaux ou émotionnels, ils ont également une composante génétique. L'équipe de **Guillaume Sandoz**, de l'Institut de biologie Valrose à Nice, a ainsi montré qu'une mutation génétique contribue à l'hyperexcitabilité neuronale qui accompagne les migraines : elle occasionne la fragmentation d'un canal ionique, TRESK, en deux protéines distinctes. L'une n'a pas d'effet particulier, tandis que l'autre inhibe une autre famille de canaux ioniques, TREK. Or, ces canaux ont pour rôle de prévenir l'hyperexcitabilité électrique des neurones sensoriels, un facteur déterminant dans l'apparition des migraines. Ces travaux suggèrent que les canaux TREK sont des cibles potentielles pour le développement d'antimigraineux efficaces. **S. P.**

Les canaux ioniques

sont des protéines situées à la surface des cellules qui permettent le passage sélectif de certains ions.

Guillaume SandozUnité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice
Sophia AntipolisP. Royal *et al.* *Neuron.*, 16 janvier 2019 ;
doi : 10.1016/j.neuron.2018.11.039



Quel langage les neurones parlent-ils pendant le sommeil ?

Le sommeil est un moment clé pour fixer souvenirs et apprentissages. Pour autant, nous ne savons pas très bien comment se comportent les neurones pendant cette phase essentielle de la consolidation de la mémoire. Pour le savoir, **Christophe Bernard, Pascale Quilichini** et leurs collaborateurs de l'Institut de neurosciences des systèmes de Marseille ont enregistré, chez des rats endormis, l'activité électrique de régions du cerveau connues pour leur implication dans la mémoire : l'hippocampe et les cortex préfrontal et entorhinal. Ces travaux montrent que les neurones n'ont pas de rôles prédéfinis. Ils se relaient en permanence pour répartir, stocker ou transmettre l'information. De plus, celle-ci n'emprunte pas un trajet fixe : les partenaires avec lesquels un neurone communique changent sans arrêt. Outre cette découverte, les chercheurs ont réussi à « décoder » la structure du langage parlé par les neurones : celle-ci est complexe, à mi-chemin entre ordre et chaos, comme les langues humaines. Des résultats qui vont à l'encontre de théories admises sur le comportement des cellules nerveuses. **S. P.**

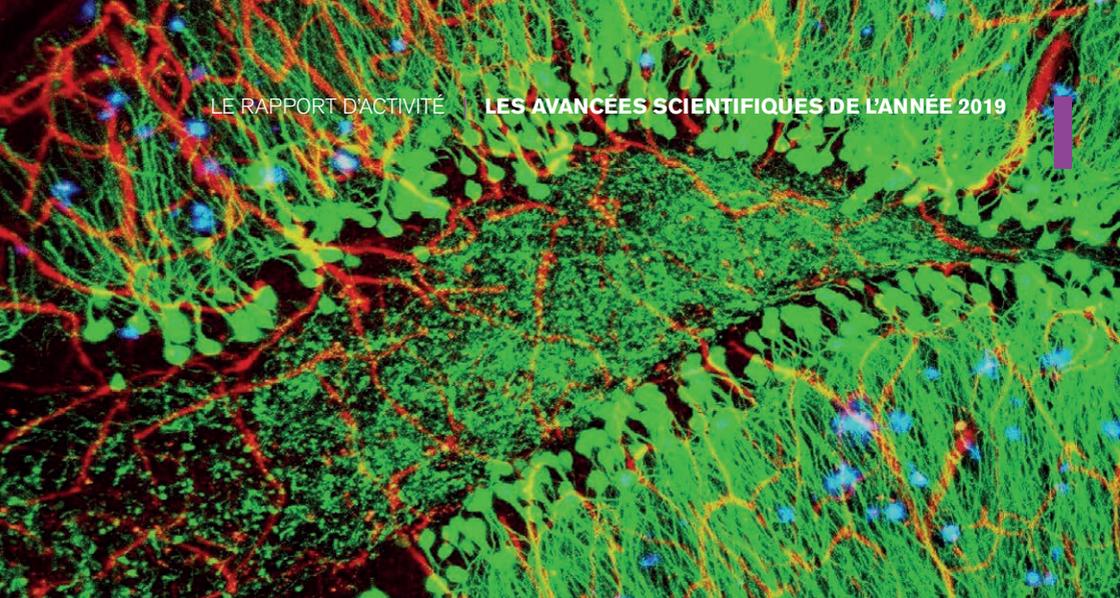
Le soma et des dendrites des neurones corticaux, couche supérieure du cortex

© Inserm/Alfano, Christian

Il existe

5

types de mémoire, qui reposent sur des réseaux de neurones distincts : mémoire de travail, sémantique, épisodique, procédurale et perceptive.



Cinq nouveaux marqueurs génétiques pour la maladie d'Alzheimer

Le risque de développer la maladie d'Alzheimer est augmenté par certains gènes, dits « de prédisposition ». Les identifier tous est le but du consortium international IGAP, qui regroupe des équipes de recherche européennes et américaines. Leurs derniers travaux, supervisés notamment par **Jean-Charles Lambert** de l'institut Pasteur de Lille, ont permis d'analyser le génome de plus de 94 000 personnes, dont près de 35 000 étaient atteintes par la maladie d'Alzheimer, et 59 000 étaient des cas contrôle sans atteintes cognitives. En plus de confirmer le rôle de vingt variants génétiques dans le développement de cette pathologie, les chercheurs ont identifié cinq nouveaux marqueurs. Ces travaux vont permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'émergence de la maladie, avec, à l'horizon, l'espoir d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. **S. P.**

Amas de protéines anormaux caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans un cerveau de souris

© Alvin Gogineni, Genentech

Les variants génétiques

correspondent à différentes séquences d'ADN d'un même gène.

Jean-Charles Lambert

Unité 1167 Inserm/Institut Pasteur de Lille/
Université de Lille, Facteurs de risques et
déterminants moléculaires des maladies liées
au vieillissement

B. W. Kunkle *et al.* *Nat Genet.*, 28 février 2019 ;
doi : 10.1038/s41588-019-0358-2



Des rats et des poumons

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie fatale due à l'obstruction des petites artères pulmonaires qui apportent le sang désoxygéné vers les alvéoles des poumons, afin d'y être oxygéné. De ce fait, elle est caractérisée par une intolérance à l'effort. Il existe des formes héréditaires de cette maladie, qui affectent une personne sur un million, et sont liées à des mutations dans les gènes de prédisposition à l'hypertension artérielle pulmonaire. Une équipe menée par **Frédéric Perros**, chercheur Inserm au Plessis-Robinson, a établi et caractérisé les premières lignées de rats jamais créées avec des mutations du gène *Bmpr2*, principal facteur de risque génétique de l'HTAP. Les scientifiques ont découvert que la mutation *Bmpr2* affecte directement la fonction du ventricule droit. La sévérité de ces formes héréditaires d'HTAP était jusqu'à maintenant attribuée à une atteinte vasculaire pulmonaire plus importante. Les résultats de cette étude montrent que le pronostic plus sombre de ces malades pourrait également être dû à une anomalie cardiaque qui empêche le cœur de s'adapter à l'HTAP. **A. B.**

Hypertension artérielle
pulmonaire

© Inserm/Guillevin, Loïc

Une HTAP

se détecte notamment
par l'hypertrophie du
ventricule droit ou une
défaillance cardiaque
du cœur droit.

Frédéric Perros

Unité 999 Inserm/Université Paris-Sud 11 –
Centre chirurgical Marie Lannelongue,
Hypertension artérielle pulmonaire :
physiopathologie et innovation thérapeutique

A. Hautefort *et al.* *Circulation*, 12 février 2019 ;
doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033744

Derrière le psoriasis, une cascade immunitaire

Les réponses immunitaires innées sont liées au métabolisme de certaines cellules, comme les cellules dendritiques (CD). Celles-ci possèdent des récepteurs de type Toll (TLR), qui reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes et stimulent une réponse immunitaire adaptative. Une équipe lilloise menée par **David Dombrowicz**, chercheur Inserm à l'European Genomic Institute for Diabetes, a identifié la cascade de réactions se déroulant lorsque l'environnement est riche en acides gras – des conditions favorables au psoriasis, une maladie inflammatoire cutanée. Dans ce contexte, l'activation des TLR est amplifiée, ce qui modifie le métabolisme des CD et déclenche des réactions intracellulaires multiples. Au pied de la cascade : une réaction physiologique des CD, appelée *unfolded protein response* (UPR), qui élimine les protéines altérées. La suractivation de l'UPR entraîne une réponse inflammatoire spécifique, caractérisée par la production accrue d'une cytokine, l'interleukine 23, essentielle dans le déclenchement et l'exacerbation du psoriasis. À l'inverse, l'inactivation de l'UPR, et la diminution de l'IL-23, conduit à une amélioration de la pathologie. **A. B.**

Cellules dendritiques de la peau
© Inserm/De Bovis, Béatrice/Davoust, Jean

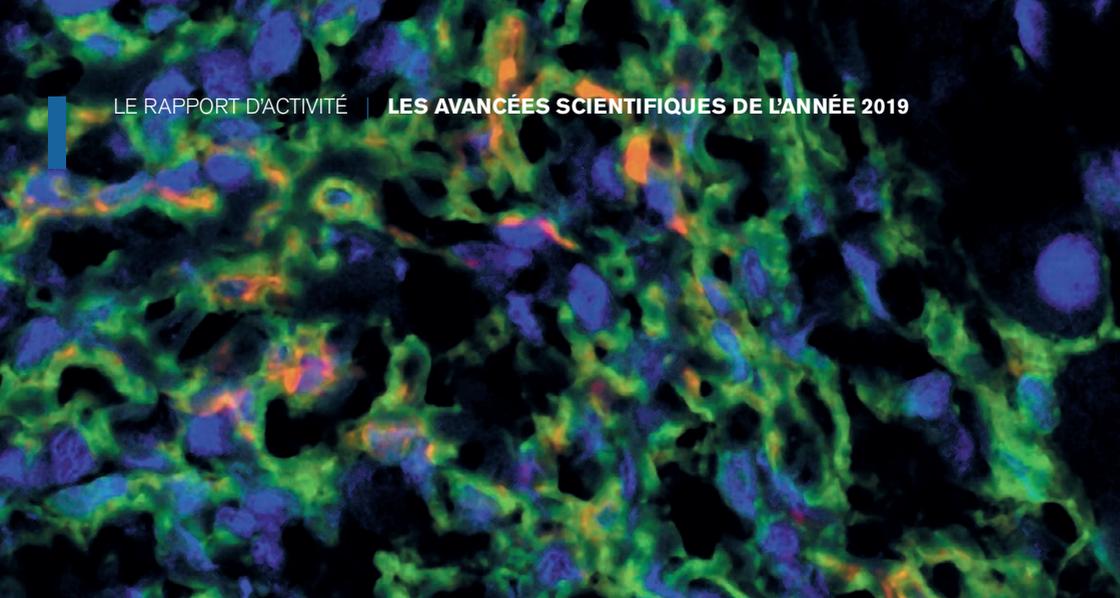
Une cytokine

est une molécule sécrétée par un grand nombre de cellules, et impliquée dans le développement et la régulation des réponses immunitaires.

David Dombrowicz

Unité 1011 Inserm/Université de Lille/CHU
Lille/Institut Pasteur de Lille, EGID, Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

D. A. Mogilenko *et al.* *Cell*, 16 mai 2019 ;
doi : 10.1016/j.cell.2019.03.018



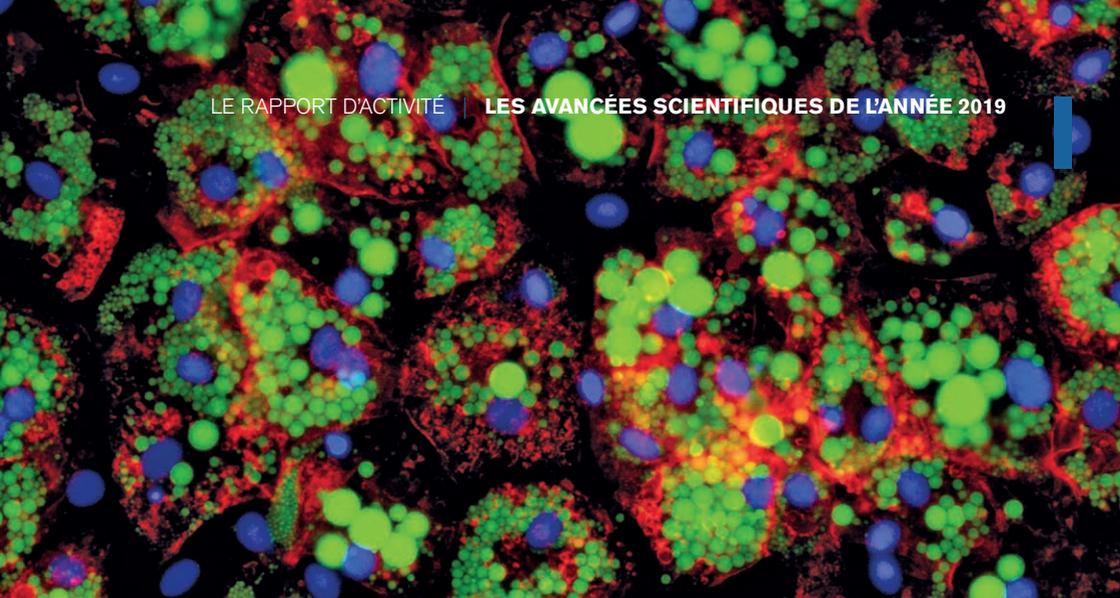
La monoacylglycéról lipase à l'assaut des maladies chroniques du foie

Les maladies chroniques du foie sont caractérisées par une inflammation persistante qui peut les faire évoluer vers une fibrose et une cirrhose, nécessitant alors une transplantation de foie. Un traitement ciblant la réponse inflammatoire pourrait donc constituer une approche intéressante. L'équipe dirigée par **Sophie Lotersztajn**, du Centre de recherche sur l'inflammation à Paris, vient de démontrer que la monoacylglycéról lipase (MAGL), une enzyme du métabolisme lipidique, constitue une nouvelle cible de traitement. L'équipe a étudié l'inflammation et la fibrogenèse dans le foie de souris exposées à une agression chronique de cet organe. On avait au préalable soit supprimé la production de MAGL chez ces souris, soit traité les animaux à l'aide d'un inhibiteur pharmacologique de la MAGL (MJN 110). Dans les deux cas, les souris se sont montrées résistantes à l'inflammation, et la progression de la fibrose hépatique a ralenti. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes dans le contexte des maladies chroniques du foie : les inhibiteurs de MAGL pourraient former une famille de molécules antifibrogéniques. **A. B.**

Bandes de fibrose dans le foie des patients cirrhotiques

© Inserm/Lotersztajn, Sophie

Il n'existe aucun traitement contre la **cirrhose**, qui touche 200 000 à 500 000 individus en France et provoque plus de 170 000 décès par an en Europe.



Trop d'inconvénients pour le mini-bypass

Très populaire pour traiter l'obésité, la chirurgie bariatrique, en particulier le bypass gastrique à une anastomose (OAGB, ou mini-bypass), modifie l'anatomie du système digestif. Simple à réaliser, elle permet de restreindre l'absorption des aliments et d'obtenir une perte de poids, mais les risques qui lui sont associés sont encore débattus. Coordonné par le professeur **Maud Robert**, du département de chirurgie bariatrique et digestive à Lyon, l'essai randomisé multicentrique Yomega a comparé l'OAGB au bypass Roux-en-Y, la technique de référence. Entre mai 2014 et mars 2016, 261 patients pris en charge dans 9 centres français de traitement de l'obésité ont subi l'une ou l'autre chirurgie. Verdict ? En termes de perte de poids et d'amélioration du métabolisme à deux ans, l'OAGB a confirmé son infériorité par rapport au bypass Roux-en-Y. Mais il est également associé à une plus grande incidence de diarrhée et de stéatorrhée – une quantité anormalement élevée de graisses dans les selles. L'OAGB occasionnerait donc une malabsorption plus importante des nutriments et un risque de dénutrition. La Haute Autorité de santé, qui n'avait pas encore approuvé cette technique autorisée, a donc annoncé qu'elle ne la validerait pas comme procédure de référence. **A. B.**

Maud Robert

Unité 1060 Inserm/INSA/Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition

Cellules progénitrices issues de tissu adipeux humain

© Inserm/Estève, David

Le mini-bypass

est un court-circuit digestif dérivant les aliments de l'estomac directement dans l'intestin par une seule suture, tandis que le bypass Roux-en-Y en nécessite deux.

M. Robert *et al.* *Lancet*, 6 mars 2019 ;
doi : 10.1016/S0140-6736(19)30475-1



Dans la cathédrale cellulaire, un ADN en rosette

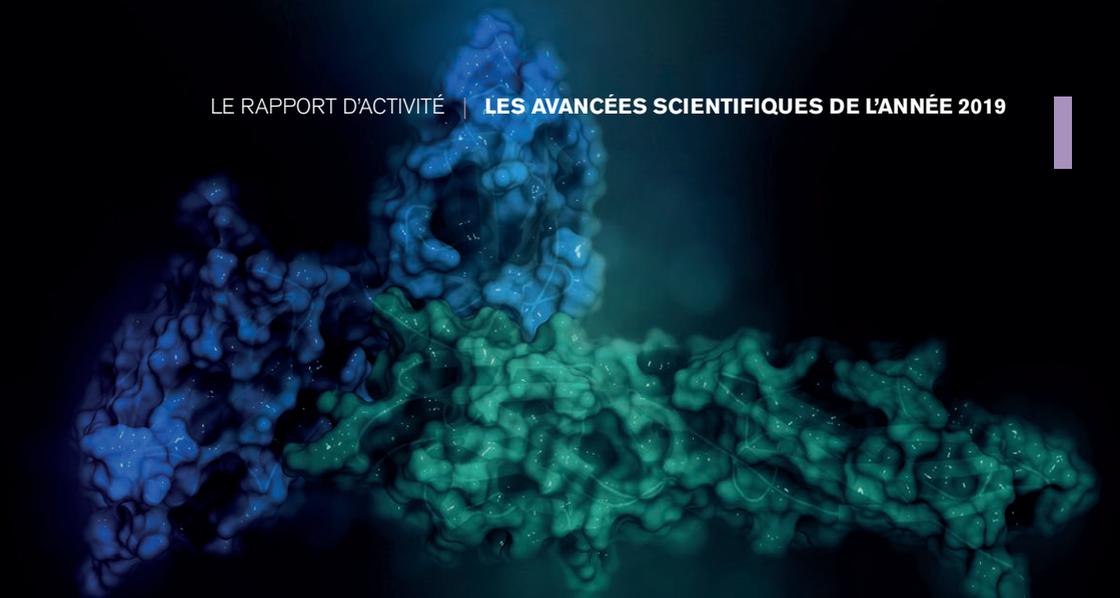
Avant chaque division cellulaire, les brins d'ADN sont maintenus sous une forme compacte par des protéines appelées « histones ». Celles-ci enroulent patiemment l'ADN autour d'elles, formant un complexe en forme de bobine de fil : le nucléosome. Les équipes d'**Ali Hamiche** et de **Bruno Klaholz**, à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch, ont fait une découverte singulière à leur propos. Au cours de la première phase de la division cellulaire, les nucléosomes créés grâce à CENP-A, un variant de l'histone H3, forment une structure globulaire semblable à une rosette. Ces rosettes, qui mesurent 250 à 300 nm de diamètre environ, sont étonnamment similaires les unes aux autres au niveau d'une région spécifique du chromosome, le centromère – soit le point de contact entre les chromatides. Par ailleurs, les chercheurs ont montré que la protéine HJURP, la précieuse assistante de CENP-A dans la compaction de l'ADN, trône au centre de chaque rosette. Cette découverte permet de mieux comprendre le rôle du tandem CENP-A et HJURP, ainsi que le mécanisme de division cellulaire, en particulier dans la région du centromère. **G. M.**

Structures en rosette des nucléosomes créées grâce à CENP-A

© Ali Hamiche / Bruno Klaholz

HJURP

*Holliday junction
recognition protein*



Les ligands, clés ou combinaisons ?

Les récepteurs sont de grosses molécules organiques impliquées dans la transmission d'un signal au niveau des cellules. Sur elles se fixent les ligands, des substances qui viennent du corps ou de l'environnement, comme les neurotransmetteurs, les hormones ou les médicaments. Les interactions récepteur-ligand constituent un mécanisme essentiel aux fonctions biologiques. Souvent comparé à une clé insérée dans une serrure, le ligand est capable de s'associer spécifiquement à son récepteur, mais également de s'en détacher. Grâce à une technique de spectroscopie de force ultra-rapide et de simulation de dynamique moléculaire, **Felix Rico** et son équipe du laboratoire Adhésion et inflammation à Marseille ont étudié en détail l'interaction d'une protéine, la streptavidine, avec son ligand, la biotine, un complexe largement utilisé en biotechnologie. Lorsqu'elles se séparent, chacune de ces protéines traverse plusieurs barrières énergétiques, qui ralentissent la séparation récepteur-ligand tout en favorisant, plus tard, leur reconnexion : cela explique la relation de longue durée entre les deux partenaires. Plus qu'une clé dans une serrure, nous avons affaire à une serrure à combinaison régie par des ajustements transitoires, comme dans un coffre-fort. Cette description pourra s'avérer pertinente pour d'autres couples récepteur-ligand. **G. M.**

Représentation 3D d'une protéine de point de contrôle immunitaire 1 (PD-1, CD279, bleue) liée à son ligand de mort programmée 1 (PD-L1, verte)

© Adobe stock

La spectroscopie de force

mesure le comportement d'une molécule sous l'effet d'une force mécanique d'étirement.

Le cerveau a pris des couleurs

En pleine révolution, l'imagerie cérébrale vient de faire une nouvelle avancée grâce aux travaux d'**Emmanuel Beaufrepaire** et de **Jean Livet**. Alors que, jusqu'à présent, les chercheurs devaient privilégier soit la résolution, soit le volume d'acquisition de données pour mener à bien leurs études, une équipe de l'École polytechnique et de l'Institut de la vision a développé une technologie de microscopie de pointe associant couleur, 3D et précision. Les chercheurs ont combiné leur expertise génétique et technologique, et créé un modèle murin dont les neurones sont marqués par des protéines fluorescentes de couleur, avec une méthode innovante d'excitation multi-photons associée à la découpe automatisée de minces tranches de tissu. Cette technique a permis de reconstruire virtuellement le cerveau de ces souris, avec une précision telle qu'elle permet d'observer en détail la morphologie des astrocytes, cellules majeures du système nerveux, sur toute l'épaisseur du cerveau. Cette avancée promet de grands progrès pour la compréhension de pathologies cérébrales, en particulier celles d'origine développementale. **G. M.**

Jean Livet

Unité 968 Inserm/CNRS/Sorbonne Université,
Institut de la vision

Emmanuel Beaufrepaire

Unité 1182 Inserm/CNRS/École polytechnique,
Laboratoire d'optique et biosciences

Astrocytes dans un cortex de souris, marqués avec des protéines fluorescentes de couleurs différentes

© Lamiae Abdeladim, LOB,

École polytechnique / CNRS / Inserm ; marquage transgénique : Solène Clavreul, Institut de la vision, Sorbonne Université / Inserm / CNRS

Les marqueurs fluorescents

provenant de méduses ou de coraux sont exprimés dans les cellules neurales par une approche transgénique.



Les biocapteurs synthétiques, prodiges de la détection

L'équipe de **Jérôme Bonnet** avec des collègues de l'Inra vient de mettre au point un procédé particulièrement efficace pour la production de biocapteurs. Ils ont combiné une composante métabolique, basée sur l'aptitude des enzymes à convertir une molécule d'intérêt en une molécule facilement détectable, et une composante génétique, qui réagit en transmettant un signal mesurable. Leur méthode s'appuie sur la production séparée de l'une et l'autre de ces composantes, hors cellule, dans des extraits bactériens, puis de leur association dans un même vecteur hybride, tel une voiture semi-hybride combinant un moteur électrique et un moteur essence. Celui-ci est ensuite testé jusqu'à détecter parfaitement le composé étudié. Grâce à ce concept, les scientifiques ont pu développer un système stable à température ambiante, capable de déceler le taux de cocaïne dans des échantillons d'urine et d'acide benzoïque dans des boissons commerciales, avec une grande précision. Peu onéreuse, cette technique innovante est prometteuse pour le diagnostic clinique et la détection de polluants environnementaux dans un contexte non hospitalier, ou dans les pays en voie de développement. **G. M.**

^
Cristaux d'acide benzoïque
en lumière polarisée
© Adobe stock

Les biocapteurs

sont des détecteurs
biologiques
indispensables au
diagnostic médical.

Jérôme Bonnet

Unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier – Inra, Centre de biochimie structurale

P. L. Voyvodic *et al.* *Nat Commun.*, 12 avril 2019 ;
doi : 10.1038/s41467-019-09722-9



Pas de quartiers pour le lymphome T

Survenant souvent après 62 ans, le lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) est un cancer rare dû à une prolifération anormale des globules blancs, ou cellules T. À ce jour, il est souvent soigné par chimiothérapie, un traitement hélas inefficace pour prévenir les récurrences. Des travaux publiés par l'équipe de **Jean-Ehrland Ricci**, au centre C3M de Nice, suggèrent qu'il est possible de traiter efficacement le LTAI en inhibant une cascade de réactions biochimiques appelée « voie de signalisation non canonique de NF- κ B », qui implique une protéine déterminante, dite NIK. Chez des souris âgées génétiquement modifiées, l'équipe a observé que l'activation de cette voie – via la surproduction d'une molécule particulière, l'enzyme GAPDH – était associée au développement d'un cancer ressemblant étroitement au LTAI humain. L'injection d'un « inhibiteur de NIK » récemment développé a permis de prolonger de plusieurs semaines la survie des souris. **K. B.**

^
Stimulation
de lymphocytes T
© Inserm/Marie-Cardine, Anne

La protéine NIK

est une enzyme de type kinase qui active la voie non canonique NF- κ B et régule indirectement la prolifération des cellules T.

Jean-Ehrland Ricci

Unité 1065 Inserm/Université Nice
Sophia Antipolis

L. Mondragón *et al.* *Cancer Cell*, 22 août 2019 ;
doi : 10.1016/j.ccell.2019.07.008



Un nouveau cocktail contre les cancers du sein agressifs

Le cancer du sein est l'un des cancers les mieux soignés ; pourtant, plus de 10 % des patientes ne répondent pas aux traitements dont nous disposons actuellement. L'équipe Inserm de **Christophe Ginestier**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille, en collaboration avec la plateforme de criblage du CEA de Saclay et des biologistes de la Faculté de médecine de Tunis, a montré le potentiel de l'association de deux composés pharmaceutiques prometteurs. En utilisant une technique de biologie moléculaire récente, dite « criblage par l'ARN interférence », les chercheurs ont identifié 332 gènes impliqués dans la prolifération de certaines cellules clés des tumeurs du sein : les cellules souches cancéreuses (CSC). L'équipe a ensuite testé 15 composés ciblant ces gènes. Dans le cas de cancers du sein très agressifs dits « cancers triple négatifs », l'association de deux de ces molécules, la salinomycine et le JQ1, a permis de réduire de 2 à 4 fois le taux de CSC et de limiter significativement la dissémination des métastases. **K. B.**

Cellules cancéreuses du sein

© Inserm/Vignon, Françoise/Chambon, Monique/Cance, Jean-Yves

Par leur capacité à proliférer et à se différencier, les

CSC

sont à l'origine des tumeurs, de leur propagation et de leurs récurrences, ainsi que de la résistance aux médicaments.

Christophe Ginestier

Unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université

A. Arfaoui et al. *EMBO Mol Med.*,

2 septembre 2019 ;

doi : 10.15252/emmm.201809930

Traîtres neurones !

Les nerfs qui se développent dans les tumeurs et favorisent l'apparition des cancers dérivent de certaines cellules issues... de notre cerveau ! Voilà ce qu'indique une étude menée par **Claire Magnon**, directrice d'une équipe Inserm au CEA de Fontenay-aux-Roses, et ses collègues. En analysant les tumeurs de 52 patients atteints d'un cancer de la prostate, l'équipe a détecté la présence de cellules nerveuses immatures : des progéniteurs neuronaux, qui produisent une protéine appelée doublecortine (DCX). Chez des souris porteuses d'un cancer de la prostate, certaines de ces cellules quittent une région cérébrale, la zone sous-ventriculaire, via la circulation sanguine. Elles infiltrent ensuite les tumeurs où elles génèrent de nouveaux neurones, et ainsi des fibres nerveuses. Les chercheurs ont montré que la suppression des cellules DCX⁺ chez la souris permettait d'inhiber la croissance des tumeurs. À l'inverse, la greffe de ces cellules a favorisé la croissance du cancer et sa dissémination. **K. B.**

Neurones et cellules gliales prélevés chez l'adulte dans la zone ventriculaire de la neurogenèse

© Inserm/Chazal, Geneviève

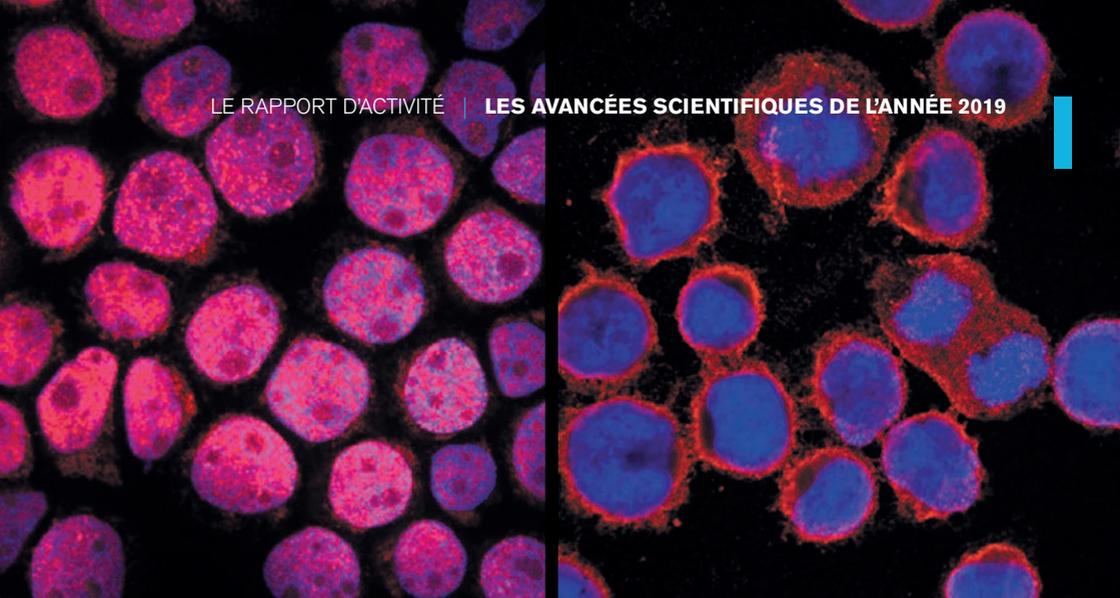
Les progéniteurs neuronaux

sont des cellules neuronales capables de se diviser et de former de nouveaux neurones dans deux régions du cerveau.

Claire Magnon

Unité 1274 Inserm/CEA/Université Paris 11/
Université Paris Diderot, Stabilité génétique,
cellules souches et radiations

P. Mauffrey *et al.* *Nature*, 15 mai 2019 ;
doi : 10.1038/s41586-019-1219-y



Le mystère de la leucémie LAM7 enfin élucidé

Touchant principalement les enfants de moins de 2 ans, la leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7) est un cancer du sang avec un pronostic défavorable. Une équipe européenne menée par **Thomas Mercher**, directeur de recherche Inserm à l'institut Gustave Roussy, a réalisé une avancée qui pourrait mener à des traitements plus efficaces contre cette maladie : ils ont découvert pourquoi elle ne touchait que les plus jeunes. L'analyse de tissus de 276 patients a montré que la LAM7 est souvent liée à la présence d'une protéine anormale, appelée « fusion ETO2-GLIS2 » (EG). Chez des souris modifiées génétiquement pour produire EG, la protéine a induit des leucémies agressives à partir de cellules fœtales – mais pas à partir de cellules adultes – en réduisant notamment l'activité des protéines SPI1 et CEPBA et en maintenant celle de la protéine ERG, toutes impliquées dans la régulation de l'expression des gènes. Le blocage d'EG chez la souris a stoppé la prolifération des cellules de la tumeur, qui ont pu à nouveau se différencier en cellules normales du sang. **K. B.**

Leucémie aiguë myéloïde :
cellules sensibles à la
chimiothérapie (à gauche),
cellules résistantes
(à droite)

© Inserm/Richard, Céline/
Plateforme d'imagerie de
l'Institut Cochin

La protéine EG

résulte de la fusion
anormale, suite
à une altération
chromosomique,
de deux protéines
habituellement
indépendantes : ETO2
et GLIS2.

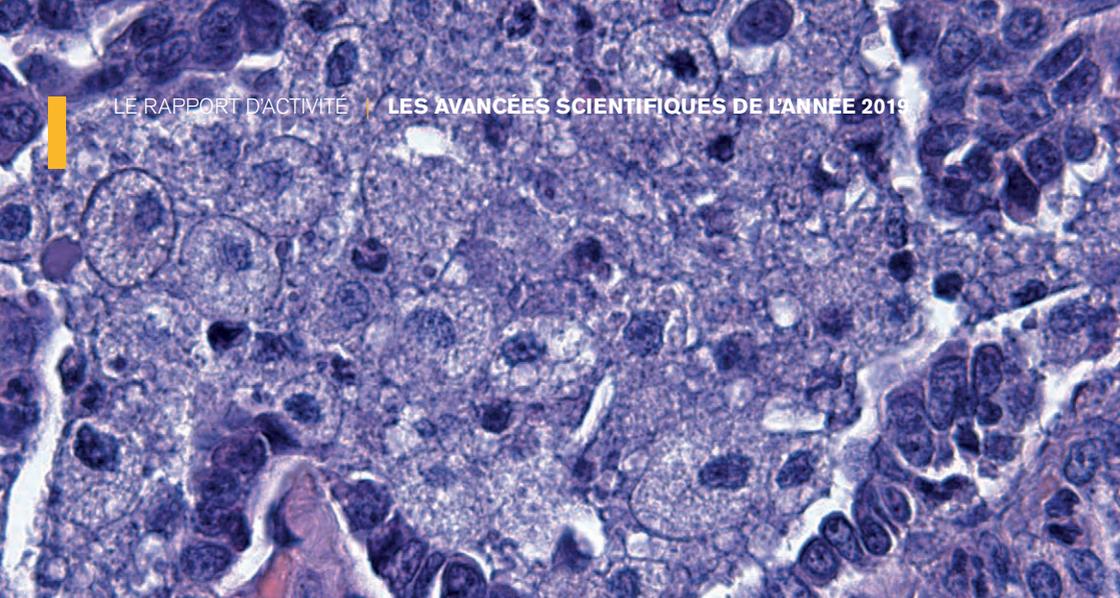
Thomas Mercher

Unité 1170 Inserm/Gustave Roussy/Université
Paris-Sud 11, Hématopoïèse normale et
pathologique

C. K. Lopez *et al.* *Cancer Discov.*,

29 octobre 2019 ;

doi : 10.1158/2159-8290.CD-18-1463



CAL02, haro contre les toxines

La pneumonie est une maladie infectieuse grave qui touche les poumons, et mène à une hospitalisation dans un cas sur cinq environ. En cause : une bactérie, le plus souvent un streptocoque (*Streptococcus pneumoniae*). Le traitement est donc antibiotique, mais n'agit que sur la bactérie et non sur les fourbes toxines qu'elle délivre volontiers. Ces dernières participent du développement de complications graves, parfois mortelles, et toujours coûteuses. Un nouveau traitement soulève pourtant un nouvel espoir : CAL02, qui neutralise les toxines et dont l'action thérapeutique s'avère complémentaire à celle des antibiotiques. L'équipe de **Bruno François**, au CHU de Limoges, et une équipe belge ont réalisé, en collaboration avec les laboratoires Combioxin de Genève, un premier essai clinique randomisé en double-aveugle incluant 19 patients hospitalisés pour une pneumonie. C'est un succès ! La maladie a évolué de manière plus favorable pour les 14 patients ayant reçu le traitement que pour les 5 sujets ayant reçu un placebo. De plus, CAL02 a été bien toléré. Des résultats prometteurs qui seront suivis par l'organisation d'un essai clinique à plus large échelle. **B. S.**

Prélèvement histologique
du poumon
© MIRCen/Inserm

Les toxines de nombreuses bactéries, dont *S. pneumoniae*, s'accrochent aux nano-vésicules de graisse de

CAL02

et ne sont plus disponibles pour attaquer leurs cellules cibles.

Bruno François

CIC 1435 Inserm/Université de Limoges ; Unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU de Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

P.- F. Laterre *et al.* *Lancet Infect Dis.*, 2 mai 2019 ;
doi : 10.1016/S1473-3099(18)30805-3

Succès assuré pour les antiviraux contre l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C a désormais un adversaire de taille. Une catégorie de traitement antiviral – l'antiviral à action directe – lui tient désormais tête. C'est en effet ce qu'indique une étude prospective réalisée par un consortium de chercheurs, composé des équipes parisiennes de **Fabrice Carrat** et **Stanislas Pol**, dans laquelle plus de 7 000 patients souffrant d'hépatite C ont été traités avec le médicament candidat. L'évolution de leur maladie a été suivie pendant environ trois ans, puis comparée à celle de plus de 2 500 patients contrôles. Résultat : l'antiviral permet de réduire de 52 % la mortalité des sujets, et de 33 % la survenue du cancer du foie – l'une des issues possibles de l'infection. Ces résultats spectaculaires confirment certes les études antérieures ; mais tandis que ces dernières étaient réalisées sur des patients sélectionnés, cette nouvelle étude suggère que le traitement antiviral à action directe est bénéfique pour tous les patients infectés par le virus de l'hépatite C. **B. S.**

^
Foie de souris chimérique infectée par le virus de l'hépatite C

© Inserm/Institut clinique de la souris/Robinet, Éric

Les antiviraux à action directe

inhibent l'action de protéines du virus impliquées dans la réplication de son ADN, bloquant ainsi la multiplication du virus.

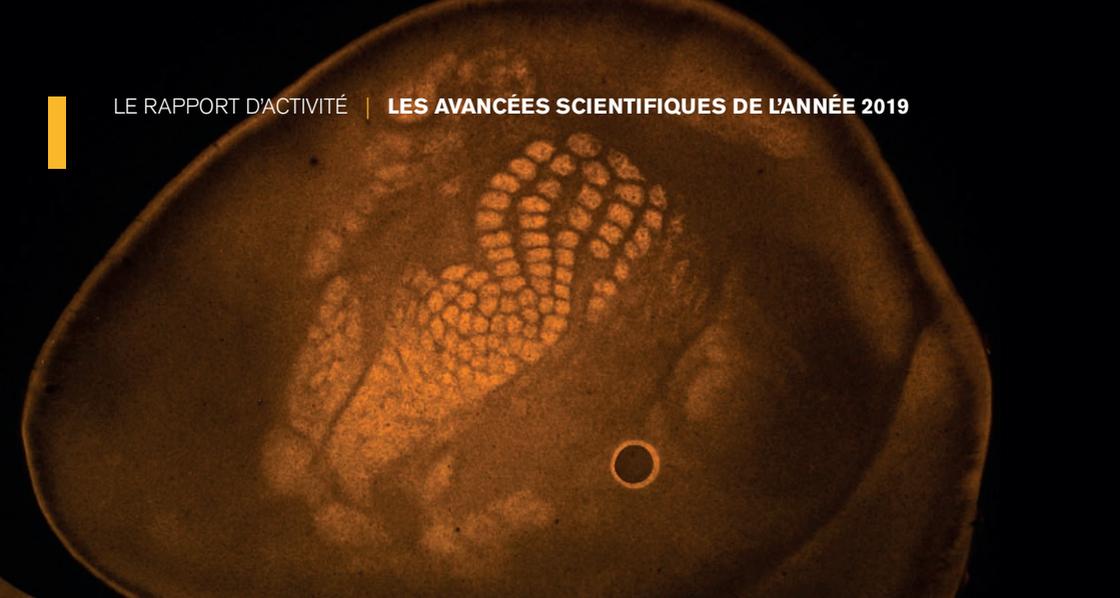
Fabrice Carrat

Unité 1136 Inserm/Sorbonne université/Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Stanislas Pol

Unité 1223 Inserm/Institut Pasteur, Physiopathologie du système immunitaire

F. Carrat *et al.* *The Lancet*, 11 février 2019 ;
doi : 10.1016/S0140-6736(18)32111-1



Pour mieux vieillir : méditer ou apprendre l'anglais ?

Pour affronter les ans en bonne santé, apprendre une langue étrangère ou faire de la méditation pourraient se révéler des activités utiles. C'est en tout cas l'hypothèse que souhaite évaluer le groupe européen de recherche Medit-Ageing, dirigé par **Gaël Chételat** à Caen. En 2016, les chercheurs ont entamé un essai clinique, baptisé Age-Well, et auquel 136 personnes de plus de 65 ans, sans troubles cognitifs, ont participé. Les sujets ont été répartis en trois groupes : méditation, langue étrangère et contrôle. Les membres des deux premiers groupes devaient suivre chaque semaine des sessions d'entraînement collectives de 2 heures (méditation ou apprentissage de la langue étrangère), un entraînement quotidien d'au moins 20 minutes à domicile, et une journée d'entraînement intensif (5 heures d'exercices) – le tout sur 18 mois. Avant et après cette période, les capacités cognitives ont été évaluées par des tests, de la neuro-imagerie, des données biologiques et une analyse de la qualité du sommeil. Fin 2020, nous saurons si la méditation ou l'apprentissage d'une langue étrangère a un impact positif sur le vieillissement. **B. S.**

Carte somatosensorielle, réalisée sur la souris
© Inserm/Narboux-Nême, Nicolas

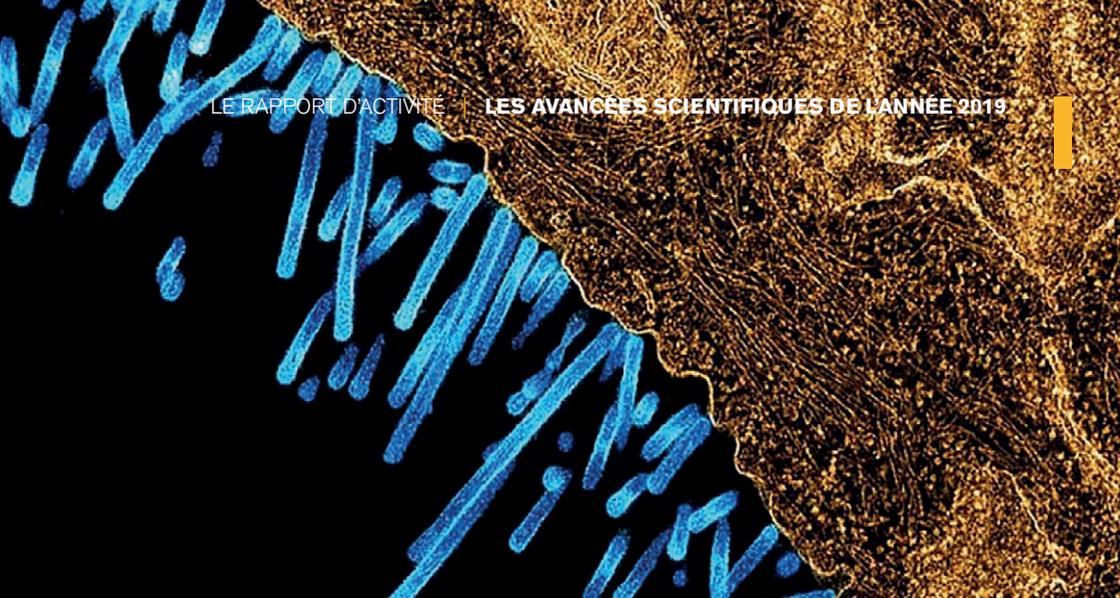
46,8

millions de personnes souffraient de démence à travers le monde en 2015, un chiffre qui va pratiquement tripler d'ici 2050.

Gaël Chételat

Unité 1237 Inserm/Université de Caen Basse-Normandie – EFS, Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques

G. Poinsel *et al.* *Alzheimers Dement.*, 14 décembre 2018 ;
doi : 10.1016/j.trci.2018.10.011



L'infection, un bon argument pro-vaccination

Le vaccin contre la grippe saisonnière fait encore assez peu d'adeptes. Mais est-on plus enclin à se faire vacciner après avoir été infecté ? Oui, selon une étude réalisée par l'équipe de **Xavier Duval**, de l'hôpital Bichat - Claude-Bernard, sur 309 patients hospitalisés pour un syndrome grippal. Pour chacun, les médecins ont d'abord effectué un test pour déterminer s'ils étaient réellement affectés par le virus de la grippe. Avant et après ce test, les patients ont été interrogés : souhaitaient-ils se faire vacciner lors de la saison suivante ? Chez les 103 patients pour lequel le test s'est avéré positif, la volonté de se faire vacciner a significativement augmenté suite à l'annonce du résultat, passant de 65 à 70 %, et ce, particulièrement chez les patients les plus réticents à la vaccination. Sans doute ces derniers ont-ils mieux perçu la pénibilité et la sévérité de la grippe, une fois le diagnostic établi. D'autres facteurs ont également influé sur le souhait de vaccination, comme la perception de la dangerosité de la maladie, ou l'historique de vaccination lors des saisons précédentes. Quoi qu'il en soit, la preuve de l'infection par le virus s'avère un bon argument pro-vaccination. **B. S.**

Xavier Duval

CIC 1425 Inserm/Université Paris Diderot-Paris 7 ;
Unité 1137 Inserm/Université Paris 13-Paris
Nord/Université Paris Diderot-Paris 7, Infection,
antimicrobiens, modélisation, évolution

S. Tubiana *et al.* *Hum Vaccin Immunother.*,
7 octobre 2019 ;
doi : 10.1080/21645515.2019.1674598

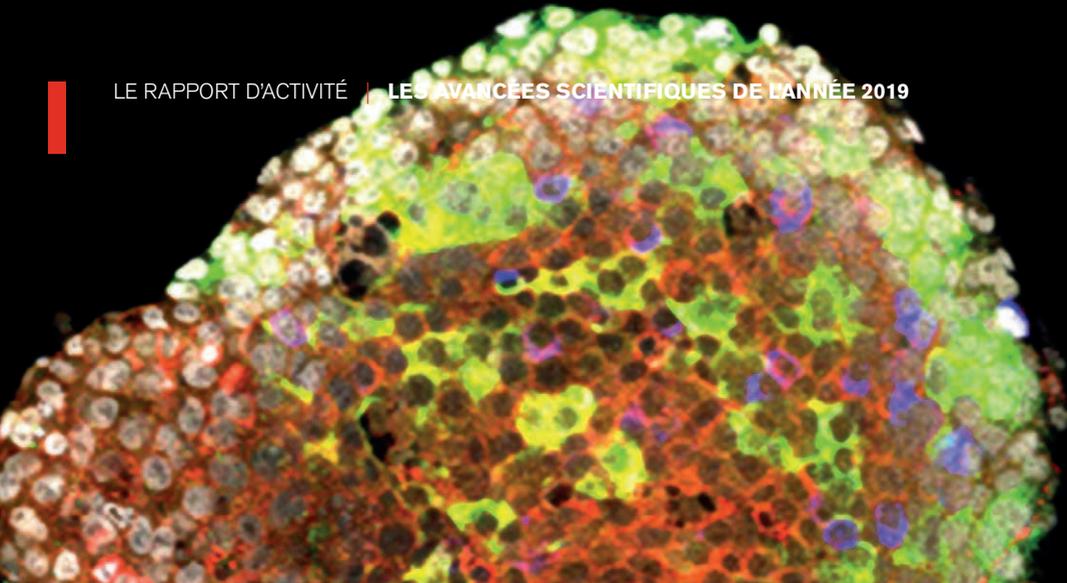
« Tête » d'une protéine
du virus de la grippe

© National Institute of Allergy
and Infectious Diseases/NIH

Lors de l'hiver 2017-
2018, la grippe a causé

13 000

décès en France (entre
290 000 et 650 000
dans le monde). Seules
45,6 % des personnes
à risque étaient
vaccinées.



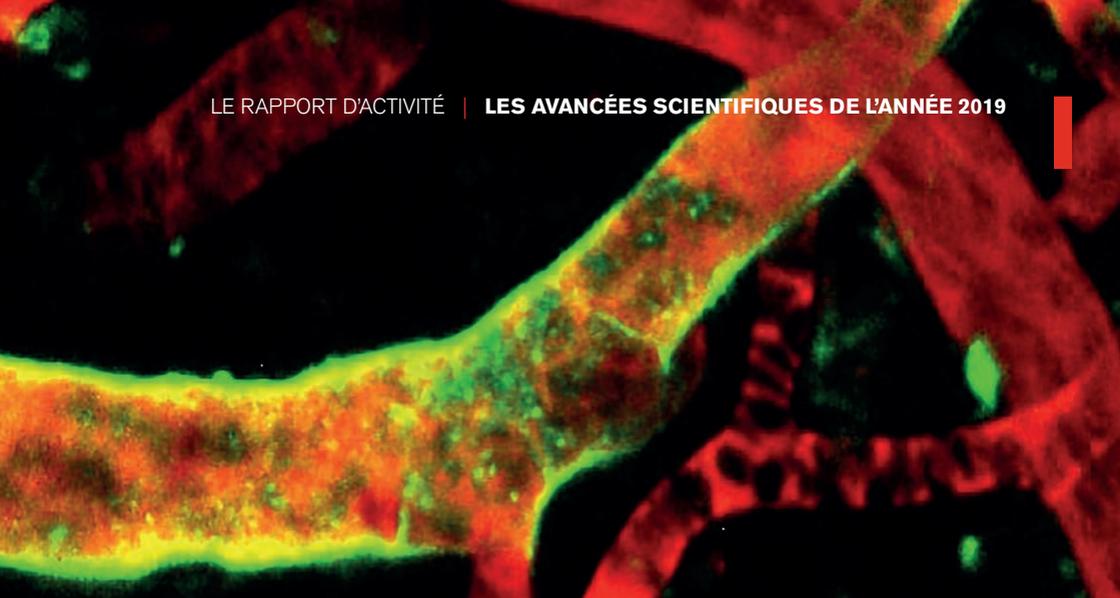
Le sevrage de l'allaitement provoque une forte réponse immunitaire

Dès la naissance, des micro-organismes colonisent le corps – et notamment l'intestin où ils organiseront le microbiote intestinal et participeront au bon développement du système immunitaire. Pour mieux comprendre les liens entre microbiote et immunité, une équipe de l'unité Microenvironnement et immunité, dont **Ziad Al Nabhani** et **Gérard Eberl**, a étudié la dynamique du système immunitaire intestinal chez la souris. Les chercheurs ont découvert qu'au moment du sevrage de l'allaitement, le microbiote provoque une réponse immunitaire très forte, appelée « réaction de sevrage ». L'inhibition de cette réaction n'est pas anodine : elle augmente la susceptibilité aux colites, aux inflammations allergiques et aux cancers, plus tard dans la vie. Pour prévenir cette inhibition, un type particulier de lymphocytes T, des LT régulateurs ROR γ t⁺, semble requis. Or, leur formation nécessite de l'acide rétinoïque et des acides gras à courte chaîne, des composés issus de bactéries et de l'alimentation. La réaction de sevrage, et la production de certaines cellules immunitaires qui l'accompagnent, s'avèrent donc essentielles au bon développement du système immunitaire. **A. B.**

^
Cathélicidines, catégorie de peptides antimicrobiens qui joue un rôle protecteur essentiel au sein du microbiote

© Inserm/Diana, Julien

Chez les mammifères, **le microbiote intestinal** se construit grâce aux composants contenus dans le lait maternel, puis évolue avec l'introduction de nourriture solide.



Coup de projecteur sur les ganglions

Les ganglions lymphatiques, que l'on appelle communément « ganglions », abritent un type très particulier de macrophages – des cellules immunitaires qui agissent comme un papier tue-mouche en capturant tout agent infectieux transporté par la lymphe. Outre leur rôle dans la prévention de la dissémination de pathogènes, ces macrophages orchestrent également les phases précoces de la réponse immunitaire. Jusqu'ici, les mécanismes permettant de contrôler la survie de ces cellules étaient inconnus. Mais une équipe du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, dont **Isabelle Mondor** et **Marc Bajénoff**, ont révélé qu'un groupe de cellules endothéliales lymphatiques constituait une niche nutritive essentielle pour ces macrophages, via la production de la molécule CSF1 (*Colony Stimulating Factor 1*). Ouf, voilà des globules blancs bien alimentés ! **A. B.**

^
Vaisseau sanguin dans un ganglion lymphatique
© Inserm/IPBS/Girard, Jean-Philippe

La lymphe

est un liquide circulant dans tout l'organisme, qui embarque les pathogènes sur son parcours et les livre aux ganglions, où ils sont détruits par des cellules immunitaires.



Le VIH-1 a encore des réserves

L'éradication du virus de l'immunodéficience acquise de type 1 (VIH-1), à l'origine du sida, est contrariée par la persistance de réservoirs du virus chez les personnes infectées, et ce malgré un traitement antirétroviral efficace. Certains de ces réservoirs sont bien connus, au niveau des lymphocytes CD4+ notamment. D'autres pourraient se former au cœur des tissus, comme dans les muqueuses génitales. C'est ce que montre une équipe de l'Institut Cochin, dont **Yonatan Ganor** et **Morgane Bomsel**. Chez des patients concernés, les chercheurs ont identifié la présence d'ADN de VIH-1, intégré dans le génome des cellules des tissus du pénis, mais aussi d'ARN, de protéines et de particules virales au sein des macrophages de l'urètre. Or, l'activation spécifique de ces macrophages permet de relancer la production du virus ! Contrairement à ce que l'on pensait, éradiquer les réservoirs des lymphocytes T ne suffit pas pour se débarrasser du VIH-1 : il faut également cibler les macrophages tissulaires. **A. B.**

Fusion de macrophages infectés par le VIH

© Inserm/Institut Curie/Gaudin, Raphaël/Bernaroch, Philippe

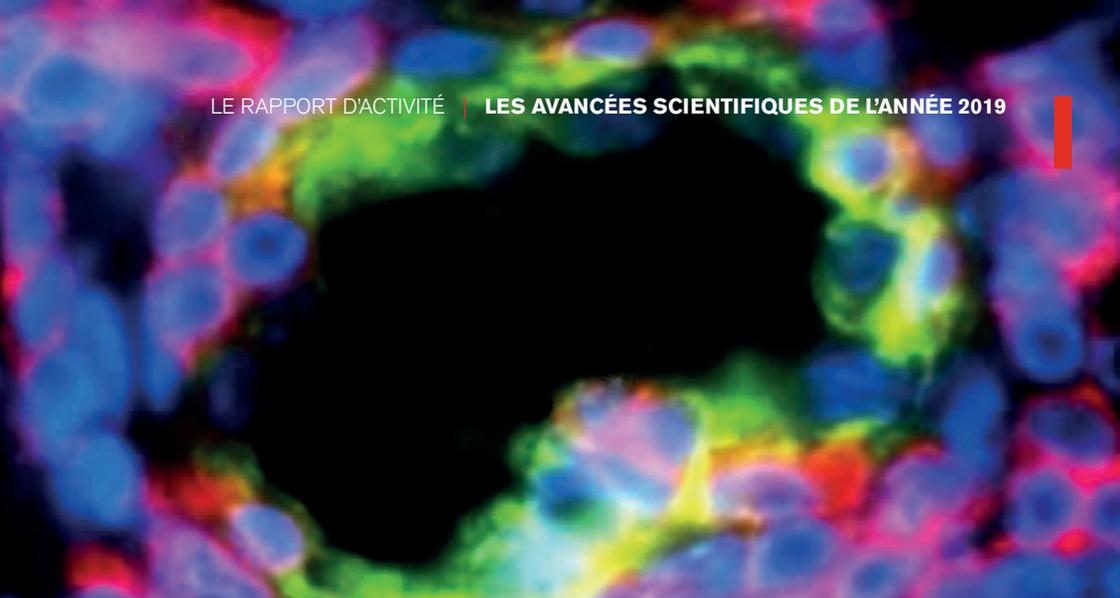
La plus ancienne infection d'un humain par le VIH-1 documentée est celle d'un marin, découverte à partir de prélèvements sanguins datant de

1959.

Yonatan Ganor, Morgane Bomsel

Unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin

Y. Ganor *et al.* *Nat. Microbiol.*, 4 février 2019 ; doi : 10.1038/s41564-018-0335-z



^
Coupe de tumeur du sein
Inserm/IPBS/Girard,
Jean-Philippe

Comment recruter pour combattre les tumeurs

La dipeptidyl peptidase-4 (DDP4) est une enzyme exprimée à la surface de la plupart des cellules humaines et associée à divers processus immunitaires. Une équipe de l'Institut Pasteur, dont **Clémence Hollande** et **Stanislas Pol**, a montré qu'en l'inactivant, on améliore la réponse antitumorale dans les cancers du sein et les carcinomes hépatocellulaires, une forme de cancer affectant le foie. Ainsi, administrer du sitagliptin, une molécule inhibitrice du DDP4, favorise le recrutement d'éosinophiles, des cellules sanguines impliquées dans le système immunitaire inné. Une fois leurs rangs étoffés par les nouvelles recrues, les éosinophiles sont en mesure de migrer en masse à l'intérieur des tumeurs. Ce n'est pas tout ! Les chercheurs ont également découvert que l'interleukine 33, exprimée par les cellules tumorales et tenant lieu de signal d'alarme, était nécessaire pour mobiliser les éosinophiles. Or, ce mécanisme contribue fortement à l'efficacité des traitements par inhibiteur de point de contrôle, des immunothérapies très prometteuses. **A. B.**

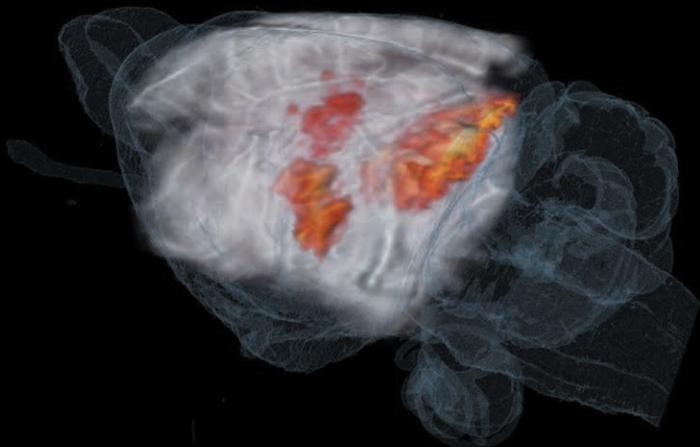
Des points de contrôle,

stimulants ou inhibiteurs, permettent ou non de poursuivre la réaction lors d'une réponse immunitaire.

Les tumeurs s'en servent aussi pour résister au système immunitaire.

Clémence Hollande, Stanislas Pol
Unité 1223 Inserm/Institut Pasteur,
Physiopathologie du système immunitaire

C. Hollande *et al.* *Nat Immunol.*, 18 février 2019 ;
doi : 10.1038/s41590-019-0321-5



L'imagerie cérébrale sans le dérangement

Depuis les années 1990, il est possible d'observer en direct l'activité d'un cerveau. Néanmoins, les techniques existantes, notamment l'IRM fonctionnelle, sont coûteuses et encombrantes. Le laboratoire Physique pour la médecine, dirigé par **Mickael Tanter** à Paris, a développé en 2011 une nouvelle technique de neuro-imagerie à base d'ultrasons. Cette imagerie fonctionnelle ultrasonore (fUS) est si sensible qu'elle permet d'examiner des variations subtiles de flux sanguin dans de minuscules vaisseaux du cerveau, en corrélation avec son activité. D'abord développée en deux, puis en trois dimensions, la fUS permet maintenant d'observer l'activité cérébrale en direct (4D), avec une résolution spatio-temporelle inégalée. Les chercheurs ont pu observer l'activation des zones du cerveau des animaux lorsqu'ils étaient stimulés de manière visuelle et tactile, et suivre en temps réel l'évolution d'une crise d'épilepsie. Cette technique s'avère précieuse pour la recherche, mais aussi en clinique. **B. S.**

Visualisation d'un cerveau de rat par échographe ultrasonore ultrarapide 4D

© Inserm/ESPCI/Physique pour la médecine

Les ultrasons

émettent des ondes comprises entre 20 kHz et 100 MHz, qui ne sont pas ionisantes et sont donc sans danger pour notre corps.



Place au pansement nouvelle génération

Les pansements ne se collent pas uniquement sur la peau ! L'équipe de **Nadia Benkirane-Jessel**, qui dirige l'unité Nanomédecine régénérative à Strasbourg, a créé un implant que l'on applique directement sur des lésions du cartilage, des atteintes que l'on rencontre dans certains cas d'arthrose notamment. L'implant, baptisé ARTiCAR, est composé de deux couches que les chirurgiens posent successivement sur le cartilage défectueux : la première est une membrane contenant des facteurs de croissance favorisant la cicatrisation et la régénération de l'os sous-chondral (la colle entre l'os et le cartilage) ; la deuxième est constituée de cellules souches préalablement prélevées sur le patient, pour régénérer le cartilage. Cette couche contient également de l'acide hyaluronique, qui lubrifie l'articulation. La technique présente de nets avantages par rapport aux méthodes actuelles (injection d'anti-inflammatoires, de cellules souches, greffes, prothèse) : elle est indolore pour le patient et ne traite pas que les symptômes. L'innocuité d'ARTiCAR a été montrée sur le rat et la brebis et des essais cliniques vont débiter prochainement sur l'humain. **B. S.**

^
Fissuration superficielle
du cartilage arthrosique
© Inserm/Mitrovic, Dragoslav

En France, environ
4,6
millions de personnes
souffrent d'arthrose.



Région corticale du rein

© Inserm/Oriol, Rafael

Halte aux rejets de greffe!

Lors d'une greffe de rein, il existe toujours des risques de rejet, dont les formes et les causes sont très diverses. Le rejet médié par anticorps fait partie des plus sévères : les anticorps du patient identifient les antigènes du donneur, ce qui déclenche immédiatement le processus – dont les mécanismes sont encore mal connus. Une équipe franco-belge, qui compte les chercheurs **Pierre Marquet** et **Olivier Thauinat**, a découvert qu'un certain type de cellules immunitaires, les lymphocytes NK, sont fortement impliqués dans cette affaire. Après avoir analysé des biopsies de greffons afin de comparer les gènes exprimés dans deux cas – lorsque le greffon est bien toléré, ou lorsqu'il est rejeté –, ils ont observé que, lors d'un rejet médié par anticorps, une plus grande quantité de lymphocytes NK s'infiltrerait dans le greffon. Ce phénomène permet donc de prédire le résultat de la greffe, et on peut imaginer que le contrôle de l'activité de ces cellules constitue une future cible thérapeutique contre les rejets. **B. S.**

En 2018, en France,
5781 greffes ont été
réalisées, dont

3546

du rein. Environ 10 %
des opérations se
soldent par un rejet.

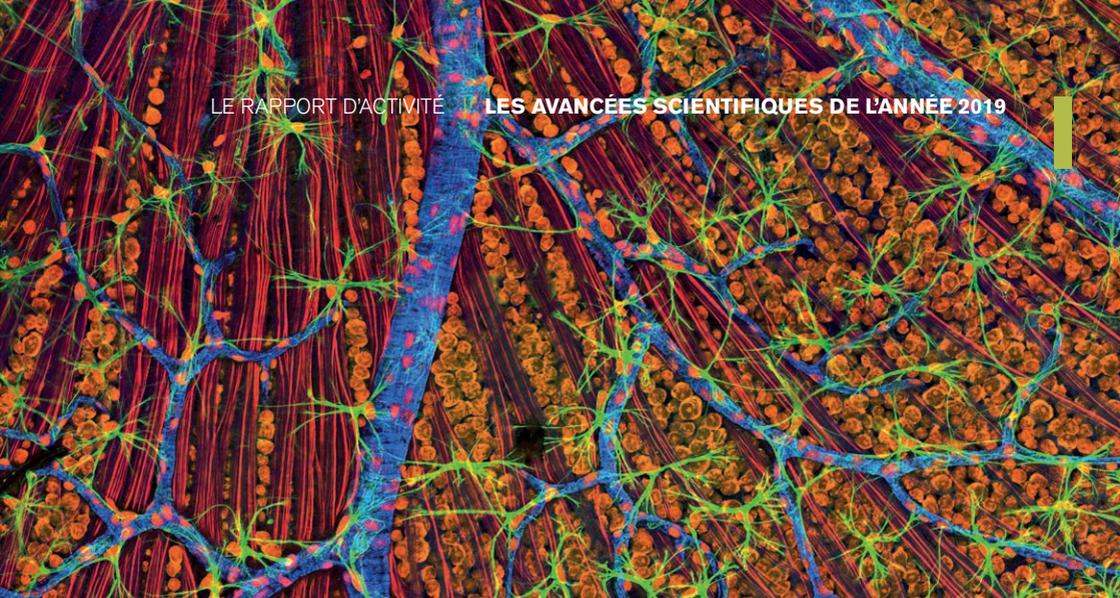
Pierre Marquet

Unité 1248 Inserm/Université de Limoges/CHU de Limoges, Ciblage individuel et prévention des risques de traitements immunosuppresseurs et de la transplantation

Olivier Thauinat

Unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/ENS/CNRS, Centre international de recherche en infectiologie

S. Yazdani *et al.* *Kidney Int.*, 3 novembre 2018 ;
doi : 10.1016/j.kint.2018.08.027



Les (super) pouvoirs de SpiderMass

Imaginez un appareil capable de révéler précisément la composition moléculaire d'un tissu, sans même le toucher. C'est exactement ce que permet SpiderMass, une innovation technologique conçue grâce aux travaux du laboratoire PRISM, dirigé par **Michel Salzet** et **Isabelle Fournier** à Lille. Grâce à ce petit appareil qui tient dans la main, il suffit de scanner un tissu pour obtenir des données sur sa composition. L'appareil envoie un faisceau laser sur l'échantillon, ce qui excite les molécules d'eau et permet un micro-échantillonnage de la région irradiée. Dans le même temps, un tube aspire la matière échantillonnée, et l'envoie à un spectromètre de masse, afin d'identifier les molécules détectées : protéines, lipides... Il est ainsi possible de procéder à une analyse précise, de manière mini-invasive (sans biopsie), en temps réel et *in vivo*. SpiderMass a déjà fait ses preuves pour caractériser des tumeurs et connaître leur grade. Aussi, il servira bientôt d'outil d'assistance à la chirurgie des cancers. Mais ses applications s'annoncent bien plus larges, en sciences de l'environnement et même en médecine légale. **B. S.**

Michel Salzet, Isabelle Fournier

Unité 1192 Inserm/Université de Lille/Institut de recherche sur le cancer de Lille/CHRU de Lille, Protéomique, réponse inflammatoire et spectrométrie de masse

Tumeurs du nerf optique

© National Center for
Microscopy and Imaging
Research

Pour identifier
les molécules, un
**spectromètre
de masse**

mesure la masse de
composés chargés, ou
ions.



L'hormone du sommeil préfère rester dans l'ombre

La sécrétion de l'« hormone du sommeil », la mélatonine, commence en début de nuit pour permettre l'endormissement. L'équipe de **Claude Gronfier**, chercheur Inserm à Lyon, a découvert que la production de mélatonine est extrêmement sensible à la lumière : cette dernière peut la bloquer entièrement en agissant notamment sur la mélanopsine, un photopigment contenu dans les cellules ganglionnaires de la rétine, soit la couche de photopigments nichée au fond de l'œil. L'analyse des taux sanguins de mélatonine chez 85 personnes volontaires exposées à des lumières de différentes longueurs d'ondes durant la nuit a montré que la production de mélatonine s'interrompt exclusivement sous des éclairages stimulant la mélanopsine, et non les deux autres photopigments présents dans la rétine : l'iodopsine des cellules dites « cônes » et la rhodopsine des « bâtonnets », impliqués dans la vision. La suppression de la mélatonine s'est produite à des intensités lumineuses très faibles, dès 1,5 lux mélanopiques (nous en recevons 100 000 avec la lumière naturelle à midi). Ces résultats tendent à confirmer qu'utiliser des écrans le soir peut nuire au sommeil. **K. B.**

Coupe de rétine humaine

© Inserm/Nguyen-Legros,
Jeanine

Un photopigment

est un pigment protéique capable de capter l'énergie lumineuse et de la convertir en signal nerveux transmis au cerveau.

Claude Gronfier

Unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne - Jean-Monnet/Université Claude Bernard Lyon 1, Centre de Recherche en neurosciences de Lyon

A. S. Prayag et al. *J Pineal Res.*, 1^{er} mars 2019 ;
doi : 10.1111/jpi.12562

Comment les tumeurs manipulent les macrophages

Les macrophages sont des globules blancs capables de « manger » les agents pathogènes et de déclencher une réponse immunitaire afin de les mettre hors d'état de nuire. Au sein des tumeurs, ces cellules, que l'on nomme alors « macrophages associés aux tumeurs » (MAT), perdent ce super pouvoir : à l'inverse, elles favorisent le développement des cancers. Une équipe internationale menée par **Toby Lawrence** à Marseille a découvert la cause de cet étrange phénomène. Chez des souris présentant un cancer de l'ovaire, il apparaît que les cellules tumorales extraient le cholestérol membranaire des MAT : cet « efflux de cholestérol » fournit non seulement du cholestérol pour nourrir les tumeurs, mais rend également les MAT insensibles aux sollicitations du système immunitaire – elles contribuent alors au développement de la tumeur. La suppression génétique de molécules impliquées dans cet efflux, les transporteurs ABC, a permis de restaurer le potentiel anti-tumoral des MAT. D'où, l'idée de bloquer le flux de cholestérol dans les MAT pour réduire la progression de la tumeur. **K. B.**

^
Lipoprotéines de basse densité transportant le cholestérol

© Inserm/Renaud, Serge

Le cholestérol membranaire

est un lipide (graisse) présent dans la membrane cellulaire de toutes les cellules animales, où il est associé à des phospholipides (d'autres graisses) et à des protéines.

Toby Lawrence

Unité 1104 Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université,
Centre d'immunologie de Marseille-Luminy

P. Goossens *et al.* *Cell Metab*, 29 mars 2019 ;
doi : 10.1016/j.cmet.2019.02.016



Le processus d'autophagie est crucial pour la mémoire

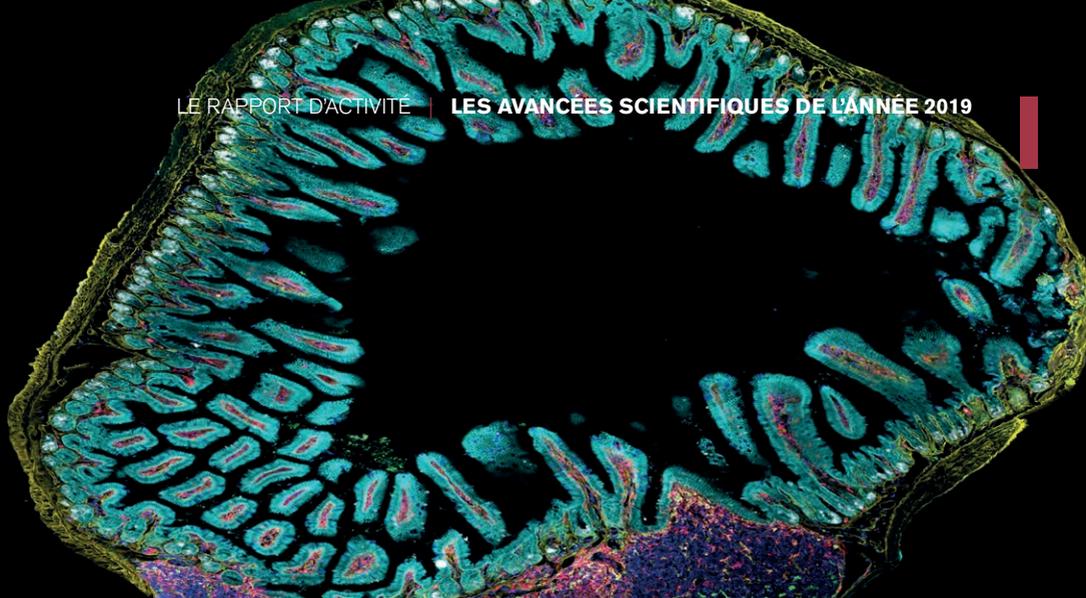
Souvent assimilée à de l'« autocannibalisme », l'autophagie est un processus intracellulaire grâce auquel les cellules dégradent leurs propres constituants cellulaires altérés (protéines, mitochondries...); ce qui leur permet de rester fonctionnelles. Deux équipes de l'Institut Necker Enfants-Malades, dirigées par **Patrice Codogno** et **Franck Oury**, ont montré que, chez la souris, l'autophagie joue un rôle crucial dans le maintien des fonctions cérébrales. Plus précisément, elle permet la formation de nouveaux souvenirs au niveau de la région de l'hippocampe. Les chercheurs ont aussi découvert que l'autophagie des cellules neuronales est réduite lors du vieillissement et que l'injection de molécules qui la stimulent est suffisante pour restaurer le déclin de la mémoire lié à l'âge. Cette étude ouvre d'importantes perspectives thérapeutiques pour prévenir et ou remédier à la diminution de nos capacités cognitives lors du vieillissement. **K. B.**

Analyse en microscopie électronique du processus autophagique

© Inserm/Jammart, Baptiste

L'hippocampe

est une structure cérébrale nichée au cœur du cerveau, impliquée dans la formation et la consolidation de la mémoire.



La migration des cellules intestinales, un processus dynamique

L'épithélium intestinal est la couche de cellules qui recouvre les villosités de l'intestin. Tout au long de la vie, ce tissu se renouvelle en permanence via des cellules qui naissent au niveau de zones dites « cryptes » et migrent ensuite vers le sommet des villosités, où elles mourront sans bruit après avoir rempli leur mission. Jusqu'ici, les biologistes pensaient que cette migration était passive, et liée à une simple poussée vers le haut exercée par les cellules sous-jacentes nouvellement formées. Or, des travaux publiés par l'équipe de **Danijela Matic-Vignjevic**, directrice de recherche Inserm à Paris, montrent qu'il n'en est rien. En analysant différents modèles d'épithélium intestinal (modèles murins, fragments tissulaires et modèle mathématique), les chercheurs ont découvert que la migration des cellules intestinales est réalisée par des protrusions cellulaires développées du côté ventral (ou basal) des cellules. Ces protubérances sont remplies d'un réseau de filaments protéiques dit « cytosquelette d'actine », qui permet de tirer vers le haut des villosités les cellules. **K. B.**

^
Mosaïque d'une coupe de tissu intestinal marquée pour l'épithélium

© CIML/Inserm/CNRS/Lelouard, Hugues

Les villosités intestinales,

dites aussi villi, correspondent aux nombreux replis de la paroi interne de l'intestin.

Danijela Matic-Vignjevic

UMR 144 CNRS/Sorbonne Université, Institut Curie, Biologie cellulaire et cancer

D. Krndija *et al.* *Science*, 16 août 2019 ;
doi : 10.1126/science.aau3429

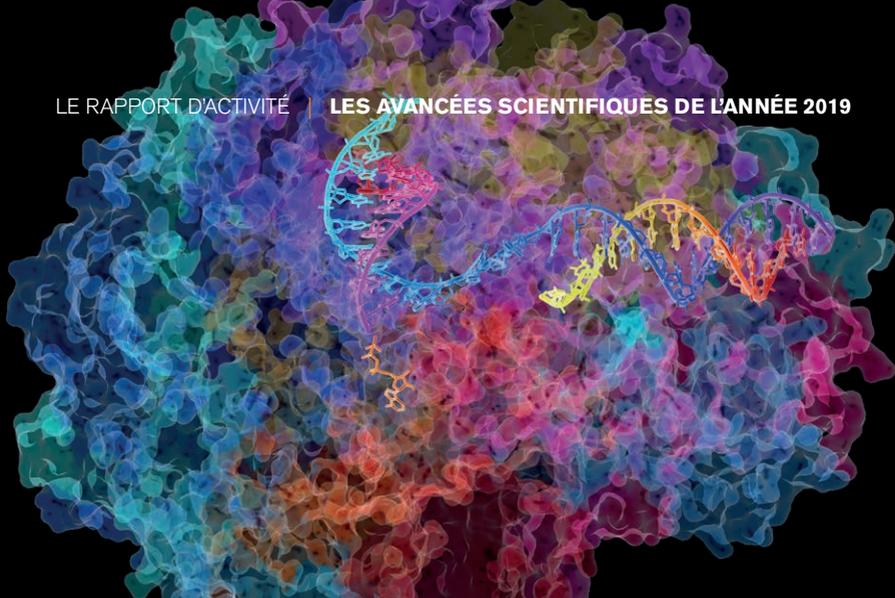
Les gènes sauteurs attrapés en plein vol

Si notre génome évolue au fil des générations, c'est en partie à cause des rétrotransposons, aussi appelés « gènes sauteurs ». Ces petits fragments d'ADN sont en effet capables de se multiplier et de s'insérer dans nos chromosomes. Mais cette intégration se fait-elle au hasard ? Apparemment non, d'après une étude de l'équipe de **Gaël Cristofari** à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement de Nice. Ces chercheurs ont en effet réussi à capturer, grâce à une technique de séquençage à haut débit, le déplacement de certains d'entre eux, les rétrotransposons L1. Et bien que ces gènes sauteurs ciblent toutes les régions de notre génome, ils s'insèrent de façon préférentielle à la suite de courtes séquences spécifiques d'ADN. Des résultats qui permettent de mieux comprendre l'influence de ces gènes sauteurs sur notre patrimoine génétique et son évolution. **S. P.**

^
Séquençage d'ADN,
génomique humaine
© Inserm/Depardieu, Michel

Le séquençage à haut débit

permet de déterminer rapidement l'ordre des briques – les bases nucléotidiques – qui constituent l'ADN.



Les maillons faibles du génome ont un petit problème de stabilité

La réplication de l'ADN et sa transcription sont deux mécanismes indispensables à nos cellules. Le premier permet de dupliquer les chromosomes avant la division cellulaire, tandis que le second est essentiel à l'expression, plus ou moins forte, des gènes. Hélas, la transcription peut perturber la réplication et occasionner des cassures dans l'ADN, notamment au niveau des sites fragiles communs (SFC) qui hébergent les plus longs gènes. En manipulant des cellules humaines et de poulet, **Benoît Le Tallec** de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure de Paris et ses collègues ont constaté que la stabilité des SFC dépendait du niveau de transcription des longs gènes qu'ils contiennent. Ainsi, une faible transcription déstabilise les SFC, alors qu'une forte transcription atténue leur instabilité en donnant plus de temps aux cellules pour terminer leur réplication. Ces résultats remettent en cause l'idée que l'étape de la transcription constitue toujours une menace pour l'intégrité du génome. **S. P.**

ARN polymérase II, l'enzyme des cellules de mammifère qui catalyse la transcription de l'ADN en ARN messenger

© David Bushnell, Ken Westover and Roger Kornberg, Stanford University

L'expression des gènes

est le processus par lequel la cellule traduit l'information génétique pour former les protéines essentielles à son fonctionnement.



Cancer de la vessie

© Inserm/Belin, Marie-Françoise

Pas moins de six types moléculaires dans les tumeurs de la vessie

Les carcinomes urothéliaux sont les cancers de la vessie les plus fréquents. Afin de mieux les caractériser, **Jean-Paul Thiery** de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif et ses collaborateurs ont analysé l'expression des gènes de plus de 2 400 tumeurs. Ces dernières étaient soit « non infiltrantes », c'est-à-dire localisées au niveau de la muqueuse de la vessie, soit « infiltrantes » car elles ont envahi la paroi musculaire. Cette analyse a mis en évidence six profils moléculaires distincts de carcinomes urothéliaux. Par ailleurs, environ 20 % des tumeurs non infiltrantes analysées sont susceptibles de se développer hors de la vessie car elles présentent des profils similaires aux tumeurs infiltrantes du muscle. La caractérisation moléculaire des cancers de la vessie pourrait permettre à terme de personnaliser la prise en charge des patients en leur offrant des thérapies ciblées. **S. P.**

Le cancer de la vessie,

le septième le plus courant en France, touche majoritairement des hommes.

Jean-Paul Thiery

Unité 1186 Inserm/Université Paris-Sud 11/Institut Gustave Roussy/EPHE, Immunologie intégrative des tumeurs et génétique oncologique

T. Z. Tan *et al.* *European Urology*, mars 2019 ; doi : 10.1016/j.eururo.2018.08.027



IQSEC2 : une déficience intellectuelle plus sévère chez les garçons

Certaines mutations rares du gène *IQSEC2*, localisé sur le chromosome X, occasionnent des déficiences intellectuelles, et chez les personnes affectées, garçons ou filles, on observe généralement des crises d'épilepsie. Pour déterminer si ces symptômes sont tout de même influencés par le sexe, **Cyril Mignot** et **Christel Depienne**, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris, en collaboration avec des équipes de recherche européennes et américaines, ont collecté et analysé les données de 47 patients dont 25 garçons. Ces travaux montrent que le retard de développement et les déficiences intellectuelles sont plus marqués chez ces derniers. Par ailleurs, les crises épileptiques se déclarent plus tôt chez les garçons et sont plus fréquentes. Des résultats qui confirment le rôle crucial de la protéine IQSEC2 dans le développement du cerveau. **S. P.**

Hippocampe d'un enfant épileptique, autoradiographie des récepteurs à l'acide kainique

© Inserm/Represa: Bermejo, Alphonso

La protéine IQSEC2

codée par le gène du même nom est très présente au niveau des synapses, ces interfaces entre neurones qui leur permettent de communiquer.

Décembre 2019

Directeur de la publication : Gilles Bloch

Direction de la communication : Priscille Rivière

Ont collaboré : Kheira Bettayeb, Alice Bomboy,
Gabrielle Merite, Simon Pierrefixe, Bruno Scala

Coordination éditoriale : Yann Cornillier, Marie Simon

Direction artistique : Myriem Belkacem

Secrétariat de rédaction : Marie-Charlotte Ferran,
Annie Metais

Assistante d'édition : Annie Metais

Iconographie : Marie Simon

Design : Luciole

Photo de couverture : Cultures primaires de cellules
gliales de rat, © Inserm/Debeir, Thomas

Impression : Inserm ADS/reprographie

101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
inserm.fr

L'Inserm est le seul organisme
de recherche public français
entièrement dédié à la santé humaine.
Notre objectif : améliorer la santé de
tous par le progrès des connaissances
sur le vivant et sur les maladies,
l'innovation dans les traitements
et la recherche en santé publique.