

## IMAGERIE

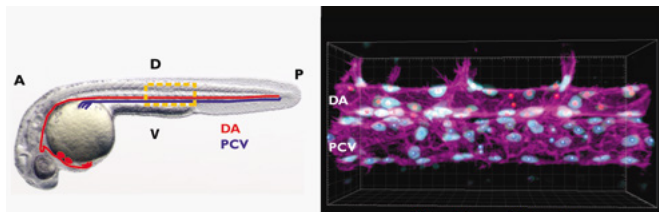
# Quantifier la formation des vaisseaux en 3D

Pour comprendre la formation du système vasculaire chez l'embryon, il est nécessaire de disposer d'outils d'imagerie capables de suivre et de quantifier les paramètres des cellules qui le composent. Or, si de tels outils existent pour des structures simples de type épithélium<sup>❖</sup>, il y a en revanche pénurie pour les structures plus complexes, de type tubulaire, comme les vaisseaux. L'équipe de **Julien Vermot**, à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch, a mis au point un protocole qui permet d'acquérir et de traiter des images de ce type de tissus. Elle a ainsi pu obtenir des images des vaisseaux sanguins d'embryons de poisson-zèbre à haute résolution à différents stades du développement embryonnaire. L'analyse quantitative des images a ensuite permis de retracer le développement des structures en 3D. Le protocole détaillé fourni par les chercheurs fait appel à des logiciels communément utilisés dans les laboratoires. Une opportunité pour tous de mieux comprendre comment les tissus de forme tubulaire s'assemblent et grandissent lors d'embryogenèses normale ou pathologique. **B. S.**

❖ **Épithélium.** Tissu de revêtement de toutes les surfaces externes (peau) et internes (plèvre, péritoine, paroi intestinale...) du corps, composé de cellules étroitement juxtaposées

**Julien Vermot** : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

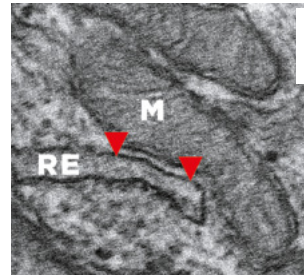
✍ P. Campinho *et al.* *Philos Trans Royal Soc B*, 24 septembre 2018 ; doi : 10.1098/rstb.2017.0332



⬆ **Vue de côté d'un embryon de poisson-zèbre de 24 h (à gauche) et organisation cellulaire (à droite) de la région de l'aorte dorsale (DA) délimitée en jaune, montrant les cellules de l'aorte (points rouges) au-dessus de la veine postérieure cardinale (PCV, noyaux en bleu).**

## Syndrome de Wolfram

### Qui veut la peau des mitochondries ?



⬆ **Contacts entre réticulum endoplasmique (RE) et mitochondrie (M)**

© Marc Thiry

C'est une découverte qui pourrait expliquer pour de bon le mécanisme du syndrome de Wolfram, une maladie génétique neuro-dégénérative qui provoque le dysfonctionnement des mitochondries, et donc la mort des cellules. **Cécile Delettre** et **Benjamin Delprat** de l'Institut des neurosciences de Montpellier et leurs collègues ont en effet identifié un acteur crucial de cette pathologie : la protéine NCS1. La maladie est causée par des mutations du gène *WFS1* qui code pour une protéine, la wolframine, mais le mécanisme, jusqu'à présent, restait flou. Des travaux réalisés in vitro ont montré que NCS1 interagit avec la wolframine pour moduler

les échanges de calcium – vitaux pour la cellule – entre les mitochondries<sup>❖</sup> et le réticulum endoplasmique<sup>❖</sup>, et que cette interaction est altérée chez les patients. Plus important encore : il existe un lien causal entre le niveau d'expression de NCS1 et la sévérité de la maladie : une surexpression artificielle de NCS1 permet d'éviter les anomalies mitochondriales chez les patients touchés. De quoi envisager de nouvelles voies thérapeutiques. **B. S.**

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

❖ **Réticulum endoplasmique.** Réseau membranaire à l'intérieur de la cellule, dans lequel s'effectue, entre autres, la synthèse des protéines

**Cécile Delettre, Benjamin Delprat** : unité 1051 Inserm/Université de Montpellier

✍ C. Angebault *et al.* *Sci Signal*, 23 octobre 2018 ; doi : 10.1126/scisignal.aag1380

## Syndrome de l'intestin irritable

### L'aluminium, un facteur de risque ?

L'aluminium, le métal le plus abondant de notre planète. Mais, une fois dans notre assiette, il peut provoquer des douleurs viscérales et une inflammation, qui peut induire un syndrome de

l'intestin irritable. Une nouvelle étude de **Cécile Vignal** et **Mathilde Body-Malapel** du Centre international de recherche sur l'inflammation de Lille (LIRIC) l'identifie comme premier facteur

alimentaire à risque pour cette maladie chronique qui affecte entre 10 et 25 % de la population mondiale. À des doses cohérentes avec une exposition humaine, l'ingestion d'aluminium induit chez le rat et la souris une hypersensibilité de l'intestin qui perdure dans le temps, et plus particulièrement chez la femelle. Ce phénomène passe par l'activation de mastocytes, des globules blancs du système immunitaire, ainsi que par la stimulation de

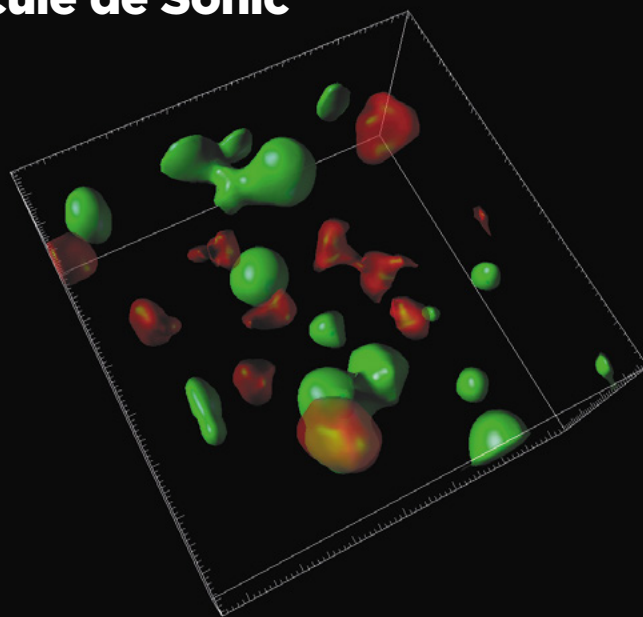
la molécule PAR2, qui sont ensuite capables d'exciter les récepteurs de la douleur. « *La majeure partie de l'aluminium que nous ingérons se présente sous forme d'additifs intégrés à l'alimentation lors de processus industriels et s'accumule dans le corps* », souligne Cécile Vignal. **M. R.**

**Cécile Vignal, Mathilde Body-Malapel** : unité 995 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille

✍ N. Esquerre *et al.* *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 20 septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2018.09.012

## CERVEAU

## La vésicule de Sonic



© Raphaël Gaudin

**Est-ce de la pâte à modeler, des gouttes de peinture en suspens, ou la dernière pièce perdue des *Expansions* du sculpteur César ?** Aucune des trois ! L'image présente en réalité une reconstruction 3D des interactions entre deux protéines du cerveau : *Charged multivesicular body protein 1A* ou CHMP1A (en rouge), et Sonic Hedgehog ou SHH (en vert), ainsi nommée en référence au personnage de jeu vidéo Sonic le hérisson. Cette découverte de **Raphaël Gaudin** et son équipe de l'Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques à Strasbourg, en collaboration avec la Harvard Medical School à Boston, répond à une question datant de 2012 : comment une mutation du gène responsable de la production de CHMP1A peut-elle conduire à

l'hypoplasie cérébelleuse, une anomalie du développement qui se traduit par un cerveau plus petit que la normale et un déficit intellectuel et moteur ?

En examinant le cerveau de patients ainsi que le développement de souris génétiquement modifiées, les chercheurs strasbourgeois ont découvert que CHMP1A est responsable de la sécrétion de SHH, qui joue elle-même un rôle majeur dans le développement neuronal. Plus précisément, ils ont identifié un nouveau type de vésicules, ces petites bulles de lipides et de protéines relarguées par les cellules, qui leur permettent de communiquer entre elles. Baptisées ART-EV, elles transportent SHH de cellule à cellule à travers le cerveau pour lui permettre d'agir sur les neurones éloignés. Or, en l'absence de CHMP1A fonctionnelle, les ART-EV

ont du mal à se former et à remplir leur fonction, avec des conséquences délétères pour le cerveau en manque de SHH.

L'intérêt d'une telle recherche ? Eh bien, outre une meilleure compréhension de l'hypoplasie, cette découverte ouvre de nouveaux horizons dans la lutte contre les cancers. « *SHH est souvent impliqué, car il favorise la prolifération de cellules cancéreuses*, précise Raphaël Gaudin. *En connaissant son mode de transport, nous pouvons envisager de cibler les ART-EV pour limiter cet effet de SHH, ou encore d'utiliser ces vésicules comme marqueur pour repérer les cancers plus tôt.* » Un enjeu de taille donc, et une affaire à suivre de près.

**Simon Bourdin**

**Raphaël Gaudin** : unité 1110 Inserm/Université de Strasbourg

M. E. Coulter *et al.* *Cell Rep.* 24 juillet 2018 ; doi : 10.1016/j.celrep.2018.06.100

EN  
BREF

Syndrome  
néphrotique

## Les reins, cibles d'une maladie immunitaire ?

Le syndrome néphrotique idiopathique est la première cause d'affection rénale chez les enfants entre 1 et 9 ans. Cette maladie rare se caractérise par des œdèmes et une mauvaise filtration du sang par les reins, qui laissent ainsi s'échapper de grosses quantités de protéines dans les urines.

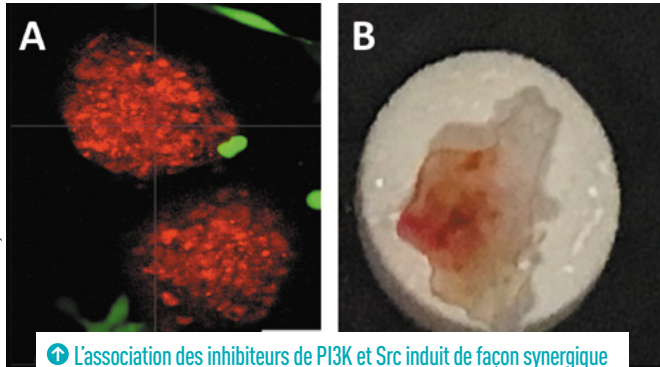
Les équipes de **Hanna Debiec** et **Pierre Ronco** ont voulu identifier des variants de gènes dits « à risque » qui favoriseraient le développement de cette maladie. Résultats : ils ont découvert trois gènes localisés à proximité de régions qui codent pour les antigènes des leucocytes humains (ou HLA) présents à la surface de la plupart de nos cellules et permettant leur identification par le système immunitaire. Ces variants sont associés à un plus jeune âge de survenue de la maladie, une meilleure réponse au traitement à base de corticoïdes et une baisse de l'expression de gènes HLA au niveau du glomérule, la structure du rein qui assure la filtration du sang. Cette nouvelle découverte, qui suggère des anomalies de la réponse immunitaire, promet de futures avancées dans la compréhension de la maladie, peut-être via la production d'anticorps. **S. D.**

**Hanna Debiec, Pierre Ronco** : unité 1155 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Des maladies rares aux maladies fréquentes, remodelage et réparation

H. Debiec *et al.* *JASN*, 14 juin 2018 ; doi : 10.1681/ASN.2017111185

## CANCER DU REIN

# Une synergie contre les formes résistantes



↑ L'association des inhibiteurs de PI3K et Src induit de façon synergique la mort des cellules de carcinomes rénaux : (A) cultivées in vitro sous forme de sphéroïdes (rouge) en présence de cellules endothéliales (vert) ; (B) apparaissant in vivo sur une coupe de tumeur du rein.

Le cancer du rein est connu pour être plutôt résistant aux traitements chimiothérapeutiques classiques. La quête de nouvelles solutions est

donc continue. Une équipe grenobloise de chercheurs Inserm, dirigée par **Odile Filhol**, a mis le doigt sur deux protéines dont l'inhibition

empêche la prolifération des cellules cancéreuses et, encore mieux, provoque leur mort. Il s'agit de PI3K et Src, deux protéines kinases qui ont suscité l'intérêt des scientifiques parce qu'elles sont surexprimées dans certains cancers du rein. Les chercheurs les ont ainsi bloquées de façon combinée, grâce à leurs inhibiteurs chimiques respectifs, in vitro sur des cultures de tissus cancéreux et in vivo sur des tumeurs humaines greffées sur des souris. L'association de ces deux inhibiteurs a mis en lumière une synergie pour stopper la prolifération de certains cancers rénaux. **B. S.**

⚡ **Kinase.** Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre et dont le rôle est de réguler l'activité de la cellule

**Odile Filhol :** unité 1036 Inserm/Université Grenoble-Alpes/CEA/CNRS, Biologie du cancer et de l'infection

📄 C. Roelants et al. *Oncotarget*, 10 juillet 2018 ; doi : 10.18632/oncotarget.25700

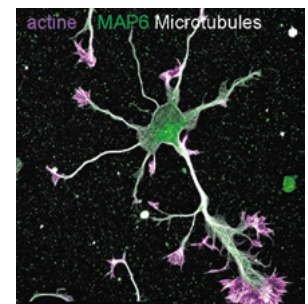
## Cerveau

# La molécule de la stabilité

Si les neurones peuvent s'adapter, c'est grâce à leur échafaudage interne structurel et dynamique, le cytosquelette. **Annie Andrieux** et son équipe du Grenoble Institut des neurosciences se sont intéressés de près à la contribution jusqu'alors floue de MAP6 à la plasticité des neurones. Cette molécule associée aux microtubules, un des composants du squelette des cellules, est capitale pour les fonctions mentales supérieures (mémoire, attention...). Or il s'avère que MAP6 est cruciale pour le bon fonctionnement des neurones en se fixant sur l'actine, autre composant du cytosquelette. De fait, elle améliore et protège le montage et le démontage des tiges d'actine, et agit sur leur conformation en les organisant et les cimentant de manière ordonnée, précise et unique. C'est ainsi un élément clé de communication entre les éléments du cytosquelette et qui pourrait avoir un intérêt thérapeutique notamment pour la schizophrénie ou les troubles du spectre autistique. **M. R.**

**Annie Andrieux :** unité 1216 Inserm/CEA Université Grenoble Alpes

📄 Lécia Pérès et al. *Nat Commun.*, 17 septembre 2018 ; doi : 10.1038/s41467-018-05869-z



↑ Neurone d'embryon de souris. MAP6 (vert) se fixe sur les microtubules (blanc) et les tiges d'actine (violet).

QUESACO

## Étiopathie

Inventée dans les années 1960, l'étiopathie s'inspire de la tradition des rebouteux. Cette thérapie manuelle a pour postulat de « *prioriser la détermination de la cause d'une pathologie plutôt que d'en supprimer directement les effets.* » Aucune étude n'avait encore évalué son intérêt dans ses nombreuses indications (troubles articulaires, digestifs, ORL, génitaux, urinaires...) ni la sécurité de sa pratique. C'est désormais chose faite. En effet, des chercheurs de l'unité Inserm **Santé mentale et santé publique** à Paris viennent de publier, à la demande du ministère de la Santé, un rapport d'évaluation qui est sans appel : « *L'interrogation de la littérature scientifique médicale et la consultation des documents fournis*

*par les étiopathes n'ont pas permis d'identifier d'études apportant des données probantes quant à la validité du diagnostic étiopathique ou à l'efficacité thérapeutique ou à la sécurité de l'étiopathie.* » Le rapport insiste par ailleurs sur les événements indésirables rares mais graves, tels que des accidents vasculaires, qui peuvent survenir lors de manipulations cervicales ainsi que sur les risques de manipulations mentales liés à l'emprise de certains praticiens sur leurs patients. **M.-C. F.**

**Santé mentale et santé publique :** unité 1178 Inserm/Université Paris-Sud/Université Paris Descartes

**Pour en savoir plus**

📄 S. Ben Khedher Balbolta et al. *Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'étiopathie*, septembre 2018

Rapport téléchargeable sur :

[www.inserm.fr/information-en-sante/rapports-thematiques](http://www.inserm.fr/information-en-sante/rapports-thematiques)