

## Maladies rénales

### L'écoulement de l'urine fait réagir les cellules des reins



© Nicolas Dupont

➔ Accumulation de gouttelettes lipidiques (en jaune et en orange) dans un rein dans lequel le flux urinaire a été interrompu

Avant de rejoindre la vessie par les uretères, l'urine produite par les reins circule d'abord dans les tubules rénaux. Ces derniers sont tapissés de cellules dont le rôle est d'absorber de nombreux composés encore utiles à l'organisme : ions, acides aminés, glucose...

Une étude dirigée par **Patrice Codogno** et **Nicolas Dupont**,

de l'institut Necker-Enfants malades de Paris, vient de mettre en évidence les mécanismes qui assurent les besoins en énergie de ces cellules pour réaliser ce processus très énergivore. D'abord, le flux de l'urine dans les tubules est détecté par les cils primaires, des sortes d'antennes sensorielles situées à la surface des cellules. En réponse à ce signal, deux mécanismes cellulaires sont alors activés. Le premier stimule la formation des mitochondries, ces organites qui produisent

l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule. Le second active la production d'acides gras, un carburant utilisé par les mitochondries, à partir de gouttelettes de lipides. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour mieux comprendre certaines maladies rénales dans lesquelles le processus d'absorption moléculaire est compromis. **S. P.**

**Patrice Codogno, Nicolas Dupont** : unité 1151 Inserm/CNRS/Université de Paris

🔗 C. Miceli *et al. Nat Cell Biol.*, 31 août 2020 ; doi : 10.1038/s41556-020-0566-0

## Déclin cognitif

### De l'intérêt des lipides dans la prévention

Il semble acquis qu'une alimentation riche en acides gras insaturés<sup>❖</sup>, par exemple en oméga 3, contribue à prévenir le déclin cognitif lié à l'âge. Cependant, les mécanismes biologiques à l'origine de ce bénéfice ont été peu étudiés. L'équipe de **Nicolas Vitale** de l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives à Strasbourg s'est penchée sur la question en étudiant les formes mono-insaturées et polyinsaturées d'un lipide, l'acide phosphatidique. Celles-ci sont produites au niveau de la membrane des cellules neuroendocrines<sup>❖</sup> et des neurones lorsqu'ils sécrètent, respectivement,

neurotransmetteurs. L'équipe a observé que les acides phosphatidiques mono-insaturés contrôlent le nombre de vésicules<sup>❖</sup> qui s'arriment à la membrane, agissant ainsi sur la quantité de molécules libérées. Les formes polyinsaturées régulent quant à elles la taille du pore formé entre les vésicules et la membrane et, ce faisant, modulent la vitesse de sécrétion. Ces travaux confirment donc que certains lipides influeraient sur la communication entre les neurones, prévenant ou retardant ainsi l'apparition des troubles liés au vieillissement. **F. D. M.**

❖ **Acide gras insaturé.** Molécule qui constitue les lipides et comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone

❖ **Cellule neuroendocrine.** Cellule similaire aux neurones mais également capable de produire des hormones

❖ **Vésicule.** Organite cellulaire capable de s'allonger et d'encercler des entités présentes au sein du cytoplasme, dans le but de les éliminer

**Nicolas Vitale** : UPR 3212 CNRS/Université de Strasbourg

🔗 E. Tanguy *et al. Cell Rep.*, 18 août 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.108026

## MOTRICITÉ

### Le striatum dynamise les mouvements automatiques



© Michelangelo/Alamy Stock

➔ Le striatum dorsal est une région du cerveau importante pour gérer au mieux les dépenses énergétiques nécessaires aux mouvements.

Le striatum dorsal est une région du cerveau située sous le cortex cérébral. Il serait nécessaire à la formation et à l'expression de la mémoire procédurale, qui permet l'automatisation des actions quotidiennes. En endommageant le striatum dorsal de rats qui avaient appris une routine pour accéder à une récompense, l'équipe de **David Robbe** de l'Institut de neurobiologie de la méditerranée à Marseille s'attendait à ce que les rongeurs ne sachent plus l'exécuter. Surprise : la plupart d'entre eux y sont parvenus malgré tout ! Cependant, la vitesse d'exécution de la routine a été irréversiblement réduite, et ce d'autant plus que la lésion était importante. L'analyse fine de leur comportement, associée à un travail de modélisation, suggère que les lésions ont rendu les animaux plus fatigables en cas d'effort, sans perte de mémoire. Le striatum dorsal serait donc impliqué dans l'optimisation des dépenses énergétiques liées aux mouvements. Ce résultat permet de mieux comprendre la lenteur des gestes observés chez les patients qui souffrent de la maladie de Parkinson et dont le striatum dysfonctionne. **S. P.**

**David Robbe** : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université

🔗 M.-T. Jurado-Parras *et al. Curr Biol.*, 17 septembre 2020 ; doi : 10.1016/j.cub.2020.08.049

## Cancer de la tête et du cou

### Aux origines de la résistance

La ténascine C (TNC) est une protéine de la matrice extracellulaire – cet échafaudage qui relie les cellules entre elles. Déjà connue pour favoriser la progression des cancers, son implication a également été identifiée récemment dans des processus immunitaires. Or, ces deux rôles seraient liés, comme l'ont montré, grâce à des tissus humains et un modèle murin du cancer de la tête et du cou, **Gertraud Orend** de l'Institut d'hématologie et d'immunologie à Strasbourg, **Ellen Van Obberghen-Schilling** à Nice et **Fabienne Anjuère** à Valbonne. Normalement, quand des cellules dendritiques<sup>❖</sup> identifient une tumeur, elles avertissent le système immunitaire pour qu'il intervienne. Dans cette tâche, elles sont guidées par une molécule, CCL21, qui se fixe aux récepteurs CCR7 situés à leur surface. Or les chercheurs ont observé que dans le stroma tumoral – le « nid » de la tumeur –, la ténascine C « détourne » CCL21 afin de piéger les cellules dendritiques. Ce phénomène pourrait expliquer qu'à ce jour, 80 % des malades atteints de ce cancer sont résistants aux immunothérapies<sup>❖</sup>. Fait encourageant : chez les souris, l'inhibition de la TNC ou des CCR7 réduit la croissance tumorale et la formation de métastases ; une inhibition qui pourrait donc améliorer l'efficacité des traitements. **F. D. M.**

❖ **Cellule dendritique.** Cellule présentatrice d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire adaptative

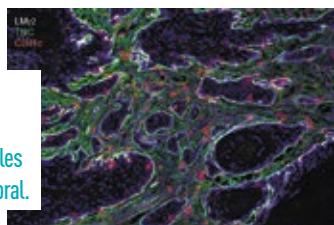
❖ **Immunothérapie.** Traitement qui pousse le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses

**Gertraud Orend :** unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg

**Ellen Van Obberghen-Schilling :** unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis, Institut de Biologie Valrose

**Fabienne Anjuère :** UMR 7275 CNRS/Université Nice Sophia Antipolis, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire

📄 C. Spentlé *et al.* *Cancer Immunol. Res.*, 14 juillet 2020 ; doi : 10.1158/2326-6066.CCR-20-0074



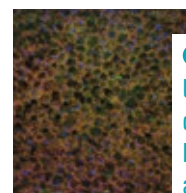
➔ **Tumeur de la langue induite chez la souris.** Les rails de matrice riches en ténascine C (vert) immobilisent les cellules dendritiques (rouge) dans le stroma tumoral.

© Caroline Spentlé

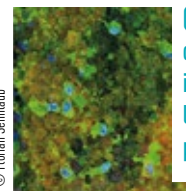
## VISION

### Lorsque la rétine dégénère

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est une inflammation de la rétine de l'œil assez courante chez les personnes âgées. Cette maladie, qui occasionne une perte de la vision centrale<sup>❖</sup>, présente une forte composante héréditaire. Le principal facteur de risque génétique correspond à un haplotype<sup>❖</sup> courant situé sur le chromosome 10. Le rôle de ce groupe de gènes dans le développement de la DMLA vient d'être décrit dans une étude coordonnée par **Florian Sennlaub**, de l'Institut de la vision de Paris. Les chercheurs y démontrent que l'haplotype à risque augmente l'expression d'une enzyme, la peptidase HTRA1, dans des cellules du système immunitaire, les macrophages. Cette surexpression de HTRA1 déclenche une cascade d'interactions moléculaires qui aboutit à la sécrétion



➔ En haut, aspect de l'épithélium pigmentaire d'un sujet sain. En bas, chez un patient atteint de DMLA, HTRA1 (vert) est exprimé dans des macrophages qui infiltrent l'espace entre l'épithélium et les photorécepteurs.



© Florian Sennlaub

d'ostéopontine, une molécule pro-inflammatoire qui favorise l'agrégation des macrophages : c'est l'accumulation au niveau de la rétine de ces globules blancs chargés d'absorber et de digérer les corps étrangers qui induit l'inflammation chronique responsable de la DMLA. Agir sur les protéines qui participent à ces interactions moléculaires pourrait donc se révéler une stratégie prometteuse dans le traitement de cette maladie hautement handicapante. **S. P.**

❖ **Vision centrale.** Angle de vision le plus net, situé au centre du champ visuel

❖ **Haplotype.** Ensemble de gènes situés côte à côte sur un chromosome et généralement transmis ensemble à la génération suivante

**Florian Sennlaub :** unité 968 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

📄 F. Beguier *et al.* *Immunity*, 18 août 2020 ; doi : 10.1016/j.immuni.2020.07.021

## Génétique

### En direct de la chaîne d'assemblage bactérienne

Chez les bactéries, les deux étapes de décodage de l'information génétique – la transcription<sup>❖</sup> et la traduction<sup>❖</sup> – sont dites couplées, car elles se produisent simultanément : l'ARN messenger, transcrit à partir de l'ADN par l'ARN polymérase, est traduit progressivement en protéine grâce à la petite

machine moléculaire dont c'est la fonction, le ribosome. Lors de ce processus, il se forme un complexe appelé « expressome ». Celui-ci associe l'ADN bactérien, l'ARN polymérase, l'ARN messenger et le ribosome. De récents travaux de l'équipe d'**Albert Weixlbaumer** de l'Institut de génétique et

de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch décrivent son assemblage chez la bactérie *Escherichia coli*, grâce à la cryomicroscopie électronique à particule unique. Cette technique permet d'observer des composés biologiques dans leur « état naturel ». Ces chercheurs ont notamment réussi à visualiser comment une protéine, le facteur de transcription NusG, forme un pont entre l'ARN polymérase et le ribosome pour stabiliser l'expressome,

et ainsi faciliter le décodage de l'ADN. Ces travaux ouvrent des perspectives pour mieux comprendre l'expression des gènes chez ces micro-organismes. **S. P.**

❖ **Transcription.** Première étape de synthèse des protéines au cours de laquelle un segment d'ADN est « copié » en ARN

❖ **Traduction.** Deuxième étape de synthèse des protéines à partir de l'information génétique contenue dans les ARN messagers

**Albert Weixlbaumer :** unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

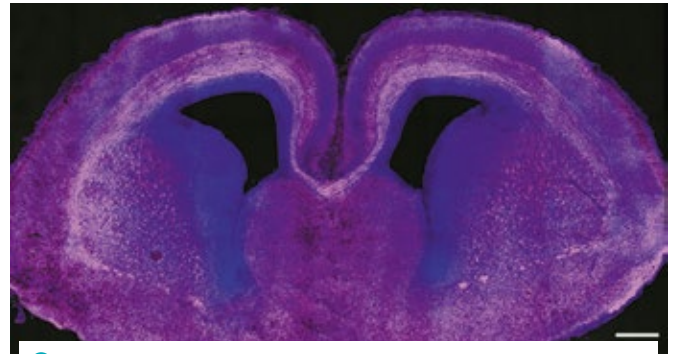
📄 M. W. Webster *et al.* *Science*, 11 septembre 2020 ; doi : 10.1126/science.abb5036

## CERVEAU

# Quand la migration neurale s'emporte et déraile

Comme tout chantier, la migration des neurones dans le cerveau nécessite le transport de molécules sur des « rails », appelés microtubules, qui parcourent l'ensemble de la cellule. Tout le long, des moteurs moléculaires, tels que KIF21B, alimentent le mouvement. Afin de contrôler leur vitesse, certains moteurs se replient sur eux-mêmes pour freiner. On parle d'auto-inhibition. Mais un défaut dans le trafic cellulaire peut avoir

de lourdes conséquences. « *Accélérer ou freiner l'activité de ce moteur bouleverse le transport des molécules, empêche la migration des neurones et peut conduire à des maladies neurodéveloppementales* », explique **Juliette Godin**, chercheuse Inserm à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch. Les travaux de son équipe ont en effet montré que plus les molécules prennent de la vitesse, plus les pathologies sont sévères.



↑ Coupe de cerveau de souris au stade E14,5 – étape clé de la neurogenèse – avec la protéine KIF21B en magenta et les noyaux des cellules en bleu

© Laura Asselin

Des mutations du gène *KIF21B*, qui desserrent plus ou moins le frein, sont en particulier responsables d'anomalies structurales du cerveau (microcéphalie, lissencéphalie) et de déficiences intellectuelles. Ces résultats mettent ainsi en lumière des mécanismes clés du développement cérébral

et apportent un outil de diagnostic génétique pour les malformations du cerveau qui touchent 2,5 % de la population mondiale. **M. R.**

**Juliette Godin** : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

↳ L. Asselin *et al. Nat Commun.*, 15 mai 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-16294-6

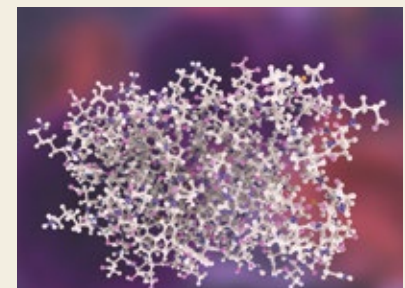
QUESACO

## Interféron

Protéines spécifiques à chaque espèce, les interférons sont produits par des cellules infectées en réaction à l'intrusion d'un virus dans l'organisme. Ils sont absorbés par les cellules voisines saines et vont, comme leur nom l'indique, « interférer » avec la multiplication du virus. Ils bloquent pour ce faire la reproduction de l'ARN viral. La présence excessive des interférons (IFN), en particulier de type 1, est ainsi un des indicateurs possibles d'une infection virale. L'équipe de **Frédéric Rieux-Laucat** à l'Institut Imagine à Paris pensait donc en trouver en grand nombre dans le sang des patients qui souffrent de formes graves de Covid-19. Or c'est tout le contraire ! Leurs travaux, menés avec des chercheurs de l'AP-HP et de l'Institut Pasteur, montrent que la production et l'activité des IFN de type 1 sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères. Une étude dirigée par le CNRS observe

une déficience similaire dans les poumons. La charge virale qui persiste dans le sang des patients indique en outre que leur système immunitaire contrôle mal la réplication du SARS-CoV-2. Un mécanisme qui conduit à une réaction inflammatoire exacerbée, le fameux « orage cytokinique ». Chaque stade de la maladie serait même caractérisé par des taux différents d'IFN de type 1 circulant, les plus bas étant observés dans les formes les plus graves. L'origine de ce phénomène reste inconnue. Des études américaines sur modèles cellulaires et animaux montrent que le SARS-CoV-2 pourrait inhiber la production d'IFN. Les comorbidités et des facteurs génétiques pourraient aussi entrer en jeu. Quelle qu'en soit la cause, ce déficit pourrait permettre de prédire l'évolution de la maladie et d'identifier les populations à haut risque. L'administration d'interférons en association avec une thérapie anti-inflammatoire ou

des corticoïdes pourrait dès lors prévenir l'apparition de formes sévères. **A. M.**



↑ Image de synthèse représentant la molécule de l'interféron-alpha

© Katerina Konrad/Adobe-Stock

⚡ **ARN viral.** Matériel génétique du virus qui lui permet de se répliquer

**Frédéric Rieux-Laucat** : unité 1163 Inserm/Université de Paris

↳ J. Hadjadj *et al. Science*, 13 juillet 2020 ; doi : 10.1126/science.abc6027

↳ P. Bost *et al. Cell*, 8 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.cell.2020.05.006

↳ D. Blanco-Melo *et al. Cell*, 15 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.cell.2020.04.026