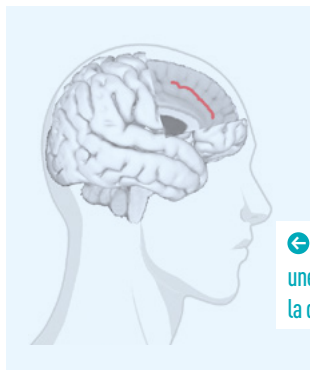


SCHIZOPHRÉNIE

Dans le sillon des hallucinations auditives



Dans le cerveau, il existe un système qui permet de distinguer les signaux tangibles qui proviennent de notre environnement, et les informations issues de notre imagination : c'est ce que

↩ Le sillon paracingulaire (en rouge) est une structure cérébrale impliquée dans la distinction entre imaginaire et réalité.

© Mélanie Perret

l'on appelle la « mémoire de réalité ». Son dysfonctionnement serait à l'origine des hallucinations auditives que l'on rencontre parfois chez les personnes atteintes de schizophrénie. Or, des travaux antérieurs chez des sujets sains indiquent un lien entre une structure cérébrale spécifique, appelée sillon paracingulaire, et la capacité à discriminer la réalité et l'imagination. Pour cette raison, **Mélanie Perret** et **Marine Mondino** au Centre hospitalier Le Vinatier à Bron ont étudié cette structure chez des patients atteints

de schizophrénie. Une IRM effectuée chez 35 d'entre eux révèle une corrélation étroite entre la petite taille de ce sillon, et de moins bonnes performances à des tests de mémoire de réalité. Un travail qui annonce des progrès dans la connaissance des anomalies structurelles liées à cette maladie, et dans l'identification de marqueurs précoces. **A. R.**

Mélanie Perret, Marine

Mondino : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1/Université Saint-Étienne Jean-Monnet, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

✉ M. Perret et al. *Eur Psychiatry*, 22 septembre 2021 ; doi : 10.1192/j.eurpsy.2021.2234

Cancer du foie

Un nouveau modèle du foie pour tester des traitements

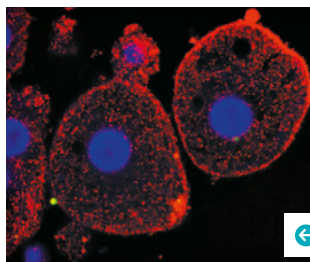
Le cancer du foie est l'un des plus mortels, et il n'existe que peu de traitements efficaces actuellement. Pour en découvrir, encore faut-il pouvoir les tester sur des modèles de foies qui miment le développement de la maladie... C'est la mission de l'équipe strasbourgeoise de **Thomas Baumert**, à l'Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques. En collaboration avec des chercheurs américains, ils ont mis en culture des cellules du foie qui expriment une signature génétique spécifique (constituée de 186 gènes) capable de prédire l'évolution de la maladie et le risque de cancer

à long terme. À partir de ce modèle, les chercheurs ont réalisé le criblage à haut débit de composés susceptibles de bloquer une possible évolution pathologique au niveau de cet organe. Ils ont ainsi identifié la nizatidine, habituellement utilisée comme antihistaminique. Cette molécule inhibe une voie de signalisation menant au développement de la fibrose du foie et à la formation de tumeur. Cette découverte et, plus largement, la mise au point du modèle, ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques. **B. S.**

⚡ **Criblage à haut débit.** Technique qui permet d'identifier, parmi des milliers de molécules naturelles ou synthétiques, celles qui possèdent un effet intéressant sur les cellules

Thomas Baumert : unité 1110 Inserm/Université de Strasbourg

✉ É. Crouchet et al. *Nature Commun.*, 17 septembre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-25468-9

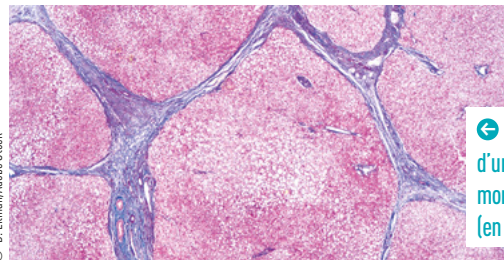


↩ Cellules hépatiques humaines

© Emilie Crouchet

ENVIRONNEMENT

Prédire la toxicité à moindre frais



↩ Biopsie hépatique d'un patient cirrhotique montrant une fibrose (en bleu)

© D. Litzman/Adobe Stock

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont des contaminants issus notamment de la cuisson de viandes ou de poissons, et des gaz d'échappement. L'équipe de **Sophie Langouët**, à l'université de Rennes, a déjà étudié dans le foie humain l'activation métabolique et la génotoxicité, c'est-à-dire la capacité de modifier l'ADN, de trois d'entre eux. Mais il en existe une trentaine à passer à la loupe... Pour gagner du temps, les chercheurs rennais ont imaginé, en collaboration avec une équipe de l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires, un modèle qui permet de prédire des effets toxiques. Cette approche consiste à identifier les profils d'enzymes les plus susceptibles de transformer chacune des 30 AHA en molécules (métabolites) capables de se fixer à l'ADN – un phénomène qui peut entraîner des cancers. Mais pourquoi s'intéresser à ces contaminants en premier lieu ? Très surveillés, ils ont un rôle dans le développement de la fibrose hépatique, une maladie qui précède le cancer du foie. Or, cette approche très performante pourra s'appliquer à d'autres classes de contaminants, dans des maladies variées. **B. S.**

Sophie Langouët : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/EHESP, Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irsset)

✉ M. Conan et al. *BMC Bioinformatics*, 21 septembre 2021 ; doi : 10.1186/s12859-021-04363-6

COVID-19

En attendant l'attaque du SARS-CoV-2

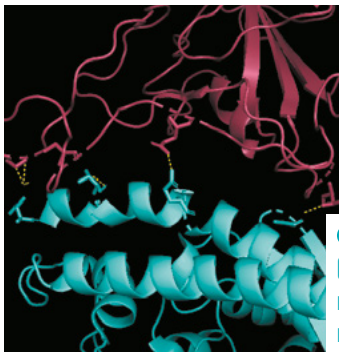
La liaison entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et la membrane des cellules humaines constitue un moment clé, à l'origine de l'infection dans la Covid-19. Mieux comprendre ce qui se joue à cet instant précis, ainsi que l'environnement cellulaire propice à cette interaction, s'avère crucial... si l'on espère développer des traitements. Les récents travaux de **Ralf Jockers** et son équipe de l'institut Cochin à Paris apportent une contribution importante dans ce domaine. Les chercheurs ont

adapté une technique existante afin de détecter la liaison entre la protéine Spike et ACE2, la protéine membranaire humaine à laquelle s'accroche le virus. Appelée « transfert d'énergie par résonance de fluorescence en temps résolu », elle permet d'observer un signal lorsque les deux protéines sont en contact, et ce, en conditions réelles. Or, les méthodes de mesure précédentes ne fonctionnaient que sur des modèles in vitro très simplifiés. Ici, il sera possible de valider ou non, très rapidement et de manière fiable, si des composés à visée thérapeutique sont capables de bloquer la liaison entre la protéine Spike et la membrane cellulaire. **B. S.**

Ralf Jockers : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

↳ E. Cecon *et al. Cell Chem. Biol.*, 2 juillet 2021 ; doi : 10.1016/j.chembiol.2021.06.008

↳ Liaison entre Spike (rose) et ACE2 (bleu). Les interactions entre les résidus importants pour la liaison sont représentées par les pointillés jaunes.



© Erika Cecon

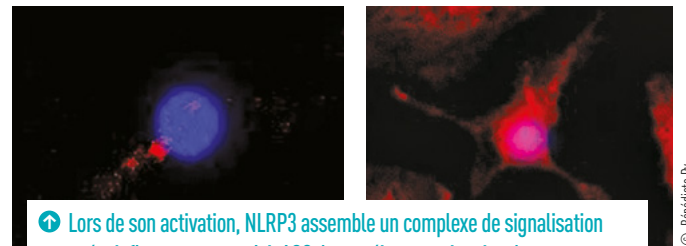
Maladies inflammatoires

La protéine NLRP3 sur la sellette

La protéine NLRP3 joue un double-jeu... Impliquée dans la réponse immunitaire innée qui permet de lutter contre des agents infectieux, elle contribue aussi à entretenir l'inflammation chronique dans de nombreuses maladies neurodégénératives, dans le diabète de type 2 ou encore l'athérosclérose. **Bénédict Py** et son équipe du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon ont tenté de comprendre comment son activité – bien ambivalente ! –, est régulée. Or, les chercheurs viennent de découvrir trois sites clés sur la protéine. Ceux-ci sont fortement impliqués dans l'activation de NLRP3 : pour qu'elle s'active, il faut qu'ils reçoivent du phosphate. L'enzyme responsable de cette « phosphorylation » ? La kinase **CK1alpha**. En bloquant l'activité de cette dernière, les scientifiques espèrent limiter le niveau d'inflammation dans plusieurs maladies, et réduire leur progression sans pour autant affecter la réponse immunitaire innée. **A. R. Kinase.** Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre pour l'activer

Bénédict Py : unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/École normale supérieure de Lyon/CNRS

↳ T. Niu *et al. Nature Commun.*, 6 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26142-w



↳ Lors de son activation, NLRP3 assemble un complexe de signalisation nommé « inflammasome ». Ici, ASC, la protéine constitutive de l'inflammasome (à gauche, en rouge), déclenche un signal d'inflammation visible sur la seconde photo à droite.

© Bénédict Py

Maladies neurodégénératives

La sclérose latérale amyotrophique, une histoire d'agrégats



↳ Les formes mutées de TDP-43 forment des agrégats, en rouge, au niveau du noyau et du cytoplasme.

© 2021, Rengifo-Gonzalez et al.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui conduit à une paralysie progressive, et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. **David Pastré** et son équipe au sein du laboratoire Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques à Évry, s'y intéresse par l'intermédiaire de la protéine TDP-43 – qui est retrouvée

sous forme d'agrégats dans les neurones touchés, et contribue à leur mort. En situation normale, TDP-43 se lie à des ARN dans le noyau des neurones, et participe à leur maturation. Les chercheurs ont étudié de près la structure du complexe TDP-43/ARN et constaté que la liaison elle-même prévenait la formation d'agrégats, empêchant certaines régions de TDP-43 de s'assembler les unes avec les autres. À l'inverse, chez les malades, il se pourrait que des mutations sur TDP-43 fragilisent ce lien... et favorisent donc les agrégats. L'équipe a développé un outil breveté par

Inserm Transfert **TS**, « MT Bench », pour mesurer précisément l'impact de différentes mutations sur TDP-43, et tester des molécules destinées à renforcer la liaison TDP-43/ARN. À terme, ils espèrent découvrir des candidats médicaments pour ralentir la progression de la maladie. **A. R.**

ARN. Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

Inserm Transfert. Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales

David Pastré : unité 1204 Inserm/Université Paris-Saclay

↳ J.C. Rengifo-Gonzalez *et al. eLife*, 7 septembre 2021 ; doi : 10.7554/eLife.67605

Migraine

À bas l'aura !

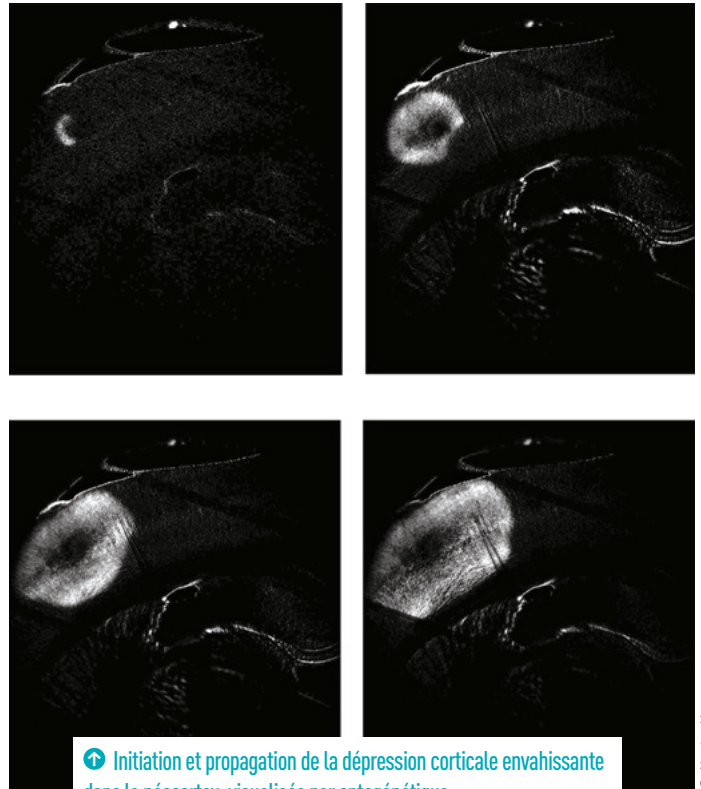
La migraine avec aura – une maladie particulièrement pénible qui combine céphalées et troubles neurologiques – est caractérisée par une vague d'hyperexcitation des neurones, suivie d'une chute brutale de leur activité : c'est ce que l'on appelle la dépression corticale envahissante (DCE).

Massimo Mantegazza et son équipe, à Nice, tentent de comprendre l'origine de ce phénomène. Pour cela, ils travaillent sur une forme rare de migraine, dite « hémiplégique familiale de type 3 », qui résulte de mutations du gène *SCN1A* affectant une protéine située sur les neurones à GABA (le nom de leur neurotransmetteur). Ils ont découvert que la DCE est

déclenchée dans le cortex cérébral par l'hyperexcitation de ces neurones... Or ce phénomène serait lié à l'augmentation de la concentration du potassium à l'extérieur des cellules. Massimo Mantegazza espère que limiter l'hyperexcitabilité des neurones à GABA et l'augmentation pathologique du taux de potassium extracellulaire permettra de réduire le risque de crise migraineuse. Ce qui pourrait être utile pour d'autres maladies qui déclenchent une DCE, comme l'accident vasculaire cérébral. Reste à trouver comment ! **A. R.**

Massimo Mantegazza : UMR 7275 CNRS/Université Nice-Sophia-Antipolis

↳ O. Chever *et al.* *J Clin Invest.*, 7 septembre 2021 ; doi : 10.1172/JCI142203



↳ Initiation et propagation de la dépression corticale envahissante dans le néocortex, visualisée par optogénétique

© Massimo Mantegazza

QUESACO

Auxologie

Non, l'auxologie n'est pas une énième science obscure mais simplement l'étude de la croissance des êtres vivants, en particulier des enfants. Les médecins, soucieux de détecter d'éventuelles anomalies liées par exemple à un déficit en hormone de croissance ou à des syndromes génétiques rares, suivent en effet les mensurations des jeunes grâce aux courbes du carnet de santé. Or, jusqu'en 2018, leur tracé résultait de mesures de croissance prises sur quelque 500 enfants nés dans les années... 1950 ! Le **Centre de recherche épidémiologie et statistiques** (Cress) à Paris s'est donc attelé à leur mise à jour. Avec l'aide de l'Association française de pédiatrie ambulatoire et de l'entreprise CompuGroup

Medical, fournisseur de logiciels métier pour les médecins, les chercheurs ont analysé le poids, la taille et le périmètre crânien de 261 000 enfants de métropole de la naissance à 18 ans. Résultat ? Les nouvelles générations sont bien plus grandes que leurs aïeux, avec, entre 1 mois et 12 ans, des différences médianes de taille variant de 0,7 à 4,4 cm pour les filles et de 0,8 à 4,7 cm pour les garçons. Même si ces écarts ont tendance à se réduire en fin de croissance, cette mise à jour était primordiale pour un meilleur suivi. La prise en compte de la taille cible parentale est également recommandée pour détecter plus tôt et avec plus de précision des pathologies qui affectent la croissance. **A. M.**

Cress : unité 1153 Inserm/INRAE/Université de Paris/Sorbonne Université

↳ B. Heude *et al.* *Lancet Digital Health*, 7 novembre 2019 ; doi : 10.1016/S2589-7500(19)30149-9

↳ M. Bergerat *et al.* *Lancet Regional Health – Europe*, 5 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.lanep.2021.100114

↳ Les nouvelles courbes de croissance s'appuient sur l'analyse de plus de 5 millions de mesures.



© Flore Miram