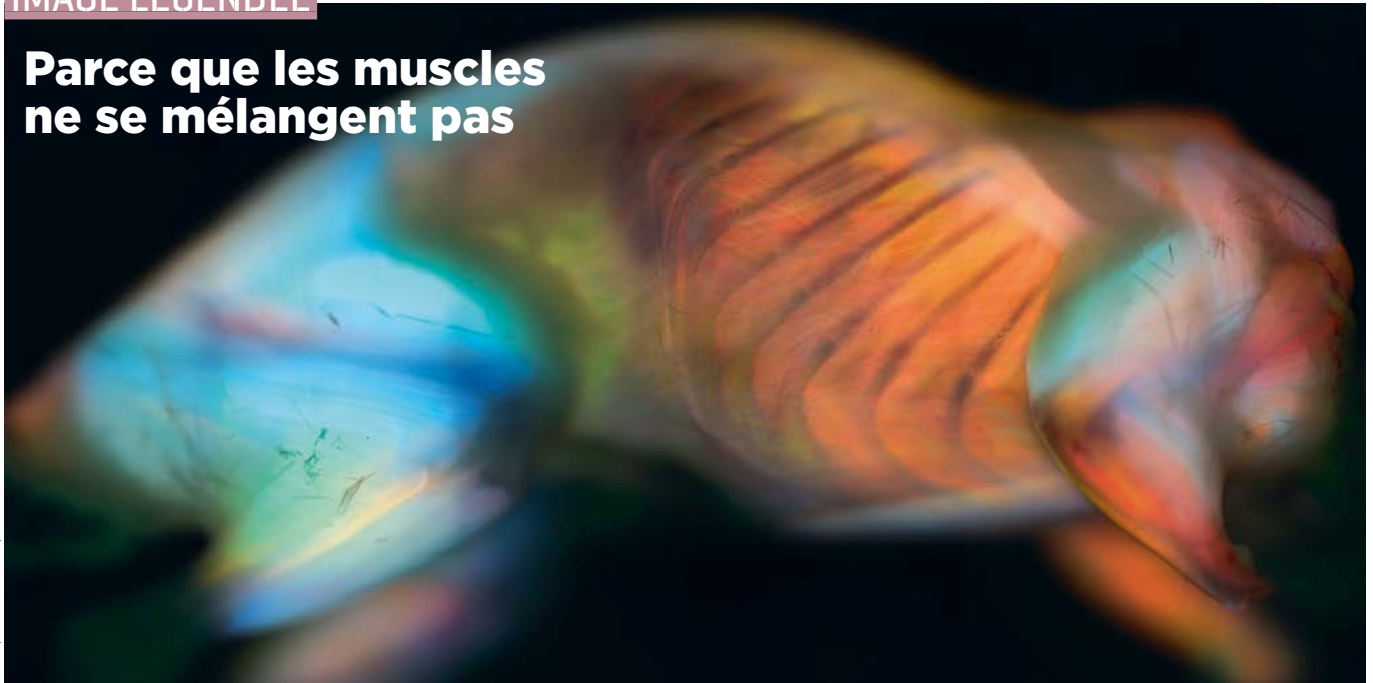


IMAGE LÉGENDEE

Parce que les muscles ne se mélangent pas



© 2022, Mathieu Dos Santos, Pascal Maire et al.

Cet animal étendu sur le côté n'est autre qu'une petite souris de cinq jours, observée à la loupe à fluorescence. Si elle apparaît multicolore, c'est parce que les chercheurs ont modifié l'ovule fécondé dont elle est issue pour y introduire trois gènes, *Myh1*, *Myh2* et *Myh4*, associés chacun à un signal fluorescent. Intégrés au génome de l'animal, ils codent pour un composant essentiel des fibres musculaires : la myosine, une molécule qui permet la contraction des muscles. En réalité, les fibres musculaires ne sont que des cellules contractiles géantes, si allongées qu'elles relient un tendon à un autre ! L'équipe de **Pascal Maire**, à l'institut Cochin à Paris, se demandait comment

la production de myosine était régulée au sein de ces fibres, dans la mesure où il existe trois formes de myosine légèrement différentes codées par les trois gènes précédemment cités. « Nous retrouvions préférentiellement certains types de myosine dans des muscles sollicités en permanence, comme ceux qui permettent la respiration, et d'autres dans les muscles utilisés ponctuellement pour un effort, comme les fessiers, explique le chercheur. Nous voulions comprendre cette répartition. » C'est le cas grâce à cette nouvelle étude. Sur l'image, les zones orangées témoignent de l'expression exclusive de *Myh1*, celles en bleu, de *Myh4* et une zone verte au niveau de la patte arrière,

de *Myh2*. « Les couleurs ne se mélangent pas : chaque fibre produit sur toute sa longueur un seul type de myosine hautement spécifique du muscle, conclut le chercheur. Cette découverte nous apprendra pourquoi certains muscles sont plus vulnérables que d'autres, notamment en cas d'atrophie musculaire liée à des maladies ou au vieillissement. Certaines atteintes neuromusculaires touchent en effet certains muscles, et pas d'autres. » À l'avenir, il faudra peut-être cibler chaque type de myosine particulier pour adapter les traitements. **A. R.**

Pascal Maire : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

M. Dos Santos et al. *Nat Commun.* ; doi : 10.1038/s41467-022-28666-1

Parkinson

Sous tutelle de nanoparticules acides

Bien que la maladie de Parkinson n'ait pas encore livré tous ses secrets, deux phénomènes particuliers semblent tirer les

ficelles en coulisses... Dans les neurones de certains malades, l' α -synucléine (α -syn), une protéine qui participe à leur bonne communication, est mal repliée. En parallèle, les lysosomes, normalement chargés de l'élimination des protéines mal formées, dysfonctionnent : leur acidité interne est trop basse. Bilan ? L' α -syn mal repliée s'accumule et forme des agrégats qui participent à la mort progressive des neurones.

Or, **Benjamin Dehay** et ses collègues à l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux ont réussi à réactiver les « éboueurs » cellulaires défaillants. Pour cela, ils ont utilisé des nanoparticules acides qui pénètrent dans les lysosomes et augmentent leur acidité. Injectées dans le cerveau d'animaux modèles de la maladie de Parkinson, elles ont considérablement limité la mort des neurones. Forts

de ces résultats, les chercheurs dessinent une nouvelle piste thérapeutique porteuse d'espoir pour cette pathologie, mais aussi pour d'autres maladies neurodégénératives dues à l'accumulation anormale de protéines, comme la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique. **F. D. M.**

Benjamin Dehay : unité 5293 Inserm/CNRS

M. L. Arotcarena et al. *Aging Cell*, 23 mars 2022 ; doi : 10.1111/acel.13584

Cancer

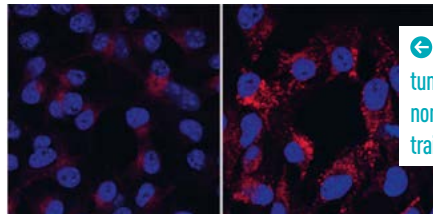
Des exosomes savamment piratés

Le cholestérol a souvent mauvaise presse. Pourtant, un de ses dérivés, la dendrogénine A (DDA), deviendra peut-être un anticancéreux multitâche, et très efficace. En effet, l'équipe de **Sandrine Silvente-Poirot**, du Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, a montré que ce lipide était capable de reprogrammer les cellules tumorales en cellules quasi normales – un mécanisme associé à la présence accrue de cellules immunitaires dans les tumeurs traitées. Les chercheurs ont même identifié l'origine de ce phénomène ! Ils montrent que les tumeurs ordinaires secrètent des exosomes tumoraux, des vésicules chargées de véhiculer des messages dont l'effet immédiat est de modifier l'environnement de la tumeur à son profit. Cette dernière peut ainsi se développer, et la propagation de métastases s'en trouve facilitée. À l'inverse, une tumeur traitée par DDA continue à libérer des exosomes... mais ceux-ci sont reprogrammés : leurs messages indiquent au système immunitaire qu'il y a une tumeur à détruire. Ces résultats ouvrent la voie à une utilisation de la DDA en tant qu'anticancéreux, seul ou en complément des immunothérapies (utilisées contre le mélanome ou le cancer du sein, par exemple). Des pistes que l'équipe explore maintenant dans des modèles murins porteurs de tumeurs variées, avant de les évaluer chez des malades. **F. D. M.**

Sandrine Silvente-Poirot : unité 1037 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

↳ P. de Medina *et al. Nat Commun*, 14 mai 2013 ; doi : 10.1038/ncomms2835

↳ M. Record *et al. J Extracell Vesicles*, avril 2022 ; doi : 10.1002/jev2.12211



↳ À gauche, cellules tumorales contrôles non traitées, à droite traitées pas la DDA

© Communication CRCT

GYNÉCOLOGIE

Un environnement en constante évolution

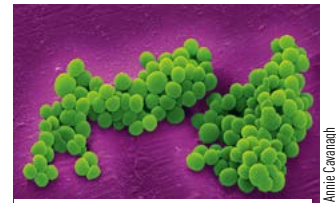
Chez les femmes, la lutte du corps contre les infections sexuellement transmissibles (IST) débute au niveau de l'appareil reproducteur : grâce à la muqueuse qui le tapisse, mais aussi aux interactions entre les cellules immunitaires locales et le microbiote vaginal, composé d'un vaste ensemble de micro-organismes. Au cours du cycle menstruel, cet environnement évolue consi-

dérablement, ce qui influe sur la sensibilité aux IST. Or, les changements de la muqueuse utérine à l'origine des règles – destruction, reconstitution, destruction de nouveau... – sont bien connus. Mais comment se comportent les autres acteurs de la lutte au cours du cycle ? C'est la question à laquelle l'équipe d'**Élisabeth Menu** à l'institut Pasteur de Paris vient de

INFECTION

L'immuno-nutrition contre le sepsis

Le sepsis est une infection grave qui provoque un dysfonctionnement généralisé des organes et qui est responsable d'un décès sur cinq dans le monde. Or, l'équipe de **Jean-Marc Tadié** du service des maladies infectieuses et réanimation médicale de Rennes a identifié un mécanisme clé de ce phénomène, et un moyen de le contrecarrer. L'infection entraîne la prolifération des MDSC (pour *myeloid-derived suppressor cells*), des cellules immunosuppressives ; celles-ci « musèlent » le système immunitaire en privant les lymphocytes T – les cellules chargées de la lutte contre les virus et les bactéries – d'arginine, un acide aminé indispensable à leur bon fonctionnement. Ainsi affamés, les lymphocytes T ne se multiplient plus et meurent, laissant le champ



↳ Bactéries *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline

© Annie Caranagh

libre aux microbes. La stratégie thérapeutique proposée par l'équipe consiste donc à les réalimenter. Petite difficulté : l'arginine est dégradée très vite par le foie. Les chercheurs ont donc opté pour la citrulline, son précurseur qui, lui, passe rapidement dans le sang. De fait, des souris modèles du sepsis soumises à cette supplémentation en citrulline ont vu leur taux d'arginine augmenter, et leurs lymphocytes T retrouver leur fonction normale. Suite à ces travaux, l'équipe rennaise a évalué ce traitement chez les malades atteints de Covid-19 et victimes de sepsis. Les résultats sont en cours d'analyse. **F. D. M.**

Jean-Marc Tadié : unité 1236 Inserm/EFS/Université de Rennes 1, Microenvironnement et lymphocytes B : immunopathologie, différenciation cellulaire et cancer ; CIC Inserm 1414/Université de Rennes 1

↳ F. Reizine *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 22 février 2022 ; doi : 10.1073/pnas.2115139119

répondre. Elle a étudié l'évolution, jusque-là inconnue, de l'environnement de l'appareil reproducteur de macaques femelles. Son constat : lors des menstruations, c'est-à-dire au début du cycle, l'inflammation augmente, les globules blancs – la première ligne de défense contre les infections – s'accumulent, et la composition du microbiote vaginal est modifiée. À l'avenir, selon les scientifiques, les recherches sur les IST, menées chez les animaux femelles ou chez les femmes, devront tenir compte du cycle menstruel. Il sera aussi néces-



↳ Microbiote vaginal chez une femelle macaque pendant les menstruations. En violet, une cellule épithéliale et, autour, des bactéries.

© Unité 1184, Inserm/CEA

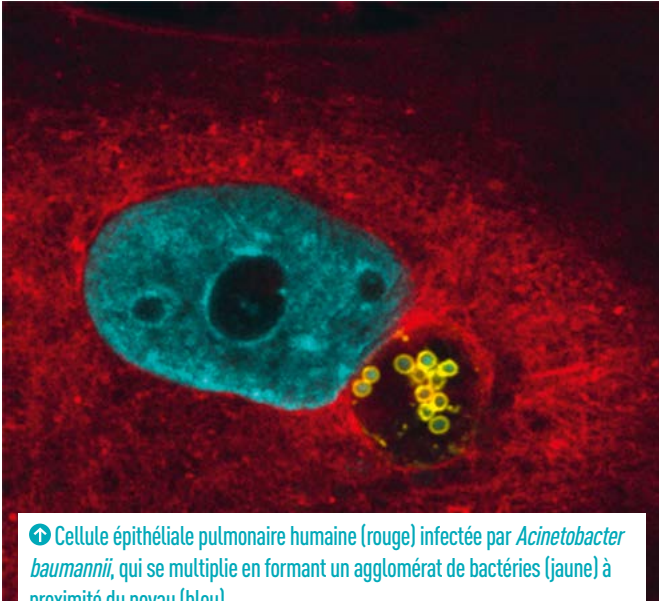
saire de comprendre l'impact de l'activité hormonale sur l'immunité locale et le microbiote vaginal. **F. D. M.**

Élisabeth Menu : unité 1184 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay, Immunologie des maladies virales, auto-immunes, hématologiques et bactériennes

↳ C. Adapen *et al. Front Immunol*, 25 mars 2022 ; doi : 10.3389/fimmu.2022.841723

ANTIBIORÉSISTANCE

Un cache-cache bactérien très invasif



© Tristan Rubio

➔ Cellule épithéliale pulmonaire humaine (rouge) infectée par *Acinetobacter baumannii*, qui se multiplie en formant un agglomérat de bactéries (jaune) à proximité du noyau (bleu)

Les souches d'*Acinetobacter baumannii*, multirésistantes aux antibiotiques, provoquent une mortalité élevée chez les malades hospitalisés les plus vulnérables. Véritables fléaux pour les hôpitaux du monde entier, ces bactéries sont l'ennemi public numéro un de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Jusqu'ici, elles étaient considérées comme extracellulaires : la majorité reste en surface des cellules, et la faible proportion qui y pénètre n'y survit pas longtemps. Néanmoins, **Suzana P. Salcedo**, du laboratoire Microbiologie moléculaire et biochimie structurale de Lyon, vient de découvrir que certaines de ces souches font exception... Lorsqu'elles entrent dans

les cellules, elles s'y cachent dans des sortes de vacuoles ; cela leur permet d'échapper au système de dégradation cellulaire, et ainsi de proliférer en toute quiétude. Selon les chercheurs, ce phénomène pourrait expliquer la persistance de ces bactéries très invasives, la récurrence des infections et la mortalité accrue des malades. Les traitements à venir devront tenir compte de ce cache-cache bactérien mortel. En attendant, des analyses microscopiques capables de détecter ces isolats au sein même des cellules pourraient aider à orienter le diagnostic.

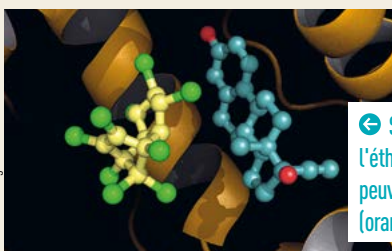
F. D. M.

Suzana P. Salcedo : unité mixte de recherche 5086 CNRS/Université de Lyon

🔗 T. Rubio *et al.* *mSystems*, 22 février 2022 ; doi : 10.1128/mSystems.00488-21

Xénoœstrogène

La presse évoque régulièrement les xénoœstrogènes, ces composés chimiques d'origine végétale ou synthétique qui ressemblent aux œstrogènes sécrétés par les ovaires ou formés à partir de la testostérone chez l'homme. De nombreux présumés existent ainsi sur les effets néfastes des isoflavones du soja, en particulier sur les cancers du sein ou de l'utérus liés aux hormones chez la femme mais aussi sur la fertilité masculine ou encore sur la puberté précoce chez l'enfant. À l'inverse, d'autres avancent les bienfaits de la sauge



© William Bourguet

➔ Structure cristallographique montrant comment l'éthinylestradiol (bleu) et le transnonachlore (jaune) peuvent se fixer simultanément sur un même récepteur (orange), ce qui peut induire un effet cocktail.

pour soulager les effets de la ménopause. Que sait-on vraiment sur les xénoœstrogènes naturels ou industriels ? En se fixant sur les récepteurs des œstrogènes dans le noyau des cellules, ils peuvent bloquer ou activer l'expression de gènes sous le contrôle de ces hormones selon l'organe et selon leur concentration. Ce sont à ce titre des perturbateurs endocriniens. Or, ils sont présents en grand nombre dans notre environnement et dans certains produits alimentaires, cosmétiques ou médicamenteux. C'est pourquoi l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier et le Centre de biologie structurale ont lancé un vaste programme pour étudier leurs associations. **Patrick Balaguer** et **William Bourguet**

avaient ainsi déjà démontré en 2015 une synergie exceptionnelle entre un œstrogène de synthèse utilisé dans certaines pilules contraceptives, le 17 α -éthynylestradiol, et un pesticide organochloré interdit mais persistant dans les sols, le transnonachlore. « *Nous supposons que dans la famille des 48 récepteurs qui réagissent aux hormones, certains pourraient être la cible d'un effet cocktail : plusieurs substances sans danger individuellement deviendraient nocives lorsqu'elles sont mélangées* », détaille Patrick Balaguer. De quoi mieux comprendre les conséquences controversées des xénoœstrogènes et autres perturbateurs endocriniens. **A. M.**

Patrick Balaguer : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier/Centre de lutte contre le cancer de Montpellier/Institut du cancer de Montpellier

William Bourguet : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

🔗 V. Delfosse *et al.* *Nat Commun.*, 3 septembre 2015 ; doi : 10.1038/ncomms9089

🔗 V. Delfosse *et al.* *PNAS*, 5 janvier 2021 ; doi : 10.1073/pnas.2020551118