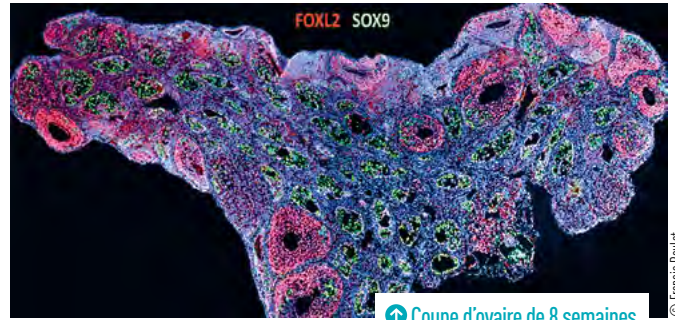


Reproduction

Ovaire ou testicule, à un gène près

Le maintien de l'identité sexuelle de l'ovaire adulte ne tient qu'à un fil, ou plutôt à une protéine. L'équipe de **Francis Poulat**, à l'Institut de génétique humaine de Montpellier, vient en effet de montrer que la protéine TRIM28 protège cet organe d'une reprogrammation en... glande masculine. Supprimez

le gène *TRIM28* dans l'ovaire de souris après leur naissance, et vous obtiendrez un pseudo-testicule. « Certains poissons peuvent changer de sexe à l'âge adulte en fonction de facteurs environnementaux ou sociaux. Si ce mécanisme n'existe pas chez les mammifères, nous avons découvert que le maintien de l'identité ovarienne adulte est attribué à une seule protéine : *TRIM28*, explique le chercheur. Désormais, nous n'excluons pas la possibilité que des molécules de l'environnement ou des médicaments puissent altérer la fertilité de femmes en perturbant l'activité de la protéine *TRIM28*



ⓘ Coupe d'ovaire de 8 semaines de souris mutante pour le gène *TRIM28*. Les follicules ovariens ovoïdes expriment encore la protéine FOXL2 (rouge), ceux de forme tubulaire expriment la protéine SOX9 (vert), typique des cellules testiculaires.

dans leurs ovaires. Une hypothèse que nous souhaitons tester », conclut-il. **A. R.**

Francis Poulat : UMR9002 CNRS/Université de Montpellier

✎ M. Rossitto et al. *Nat Commun.*, 29 juillet 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-32061-1

© Francis Poulat



© Charlotte Genestet/Oana Dumitrescu

ⓘ *Mycobacterium tuberculosis*

TUBERCULOSE

Variations génétiques et sévérité des symptômes

C'est en connaissant son ennemi qu'on peut mieux le combattre. Pour cette raison, le groupe d'**Oana Dumitrescu**, au Centre international de recherche en infectiologie de Lyon, s'est intéressé au génome de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. Les chercheurs ont montré qu'elle peut présenter des variations génétiques corrélées à la sévérité de la maladie. Pour cela, ils ont catégorisé les patients d'une cohorte en fonction de la gravité de leurs symptômes. Puis, ils ont procédé à l'analyse génétique des bactéries présentes dans les différents groupes de patients. Ces analyses suggèrent que la présence de bactéries porteuses de mutations impliquées dans l'interaction entre le pathogène et son hôte est associée à des cas moins graves. Chez les cas plus sévères, plusieurs populations bactériennes coexistent, et les bactéries caractérisées par des mutations liées à des mécanismes de régulation, notamment sur le promoteur ❖ du gène *espR* qui régule le principal facteur de virulence de la bactérie, sont présentes en plus grand nombre. À terme, ces différentes associations seront utiles pour anticiper la sévérité des symptômes chez les personnes infectées. **B. S.**

❖ **Promoteur.** Séquence d'ADN fixant la protéine responsable du démarrage de la transcription d'un gène

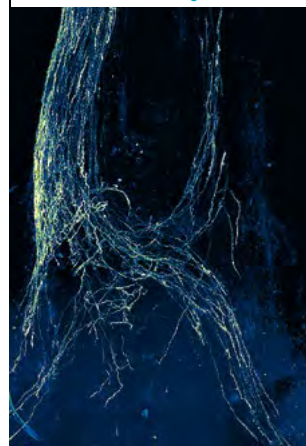
Oana Dumitrescu : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon/Université Claude-Bernard - Lyon 1

✎ C. Genestet et al. *Int J Infect Dis.*, 21 octobre 2022 ; doi : 10.1016/j.ijid.2022.10.026

Régénération

Guider la connexion des neurones vers le bon endroit

ⓘ Le chiasma optique est la partie du cerveau où les deux nerfs optiques se croisent. La modulation des facteurs de guidage permet aux axones de croiser la ligne médiane.



© Julia Schierl/Norémé Vitalongue

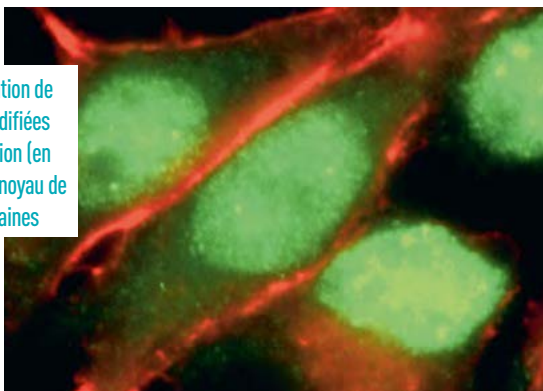
On sait déjà induire la régénération de neurones qui ont subi des dégâts, telle une section, au niveau de leurs prolongements (les axones).

En revanche, on ne sait pas encore faire en sorte que ces axones régénérés se connectent à l'endroit où ils devraient. Et lorsque ça n'est pas le cas, aucune récupération fonctionnelle n'est possible. Les équipes de **Stéphane Belin** et **Homaira Nawabi**, chercheurs Inserm à l'Institut des neurosciences de Grenoble, tentent donc de découvrir comment guider les prolongements des neurones vers leurs sites de connexion cibles. En travaillant au niveau du système visuel, ils ont notamment découvert que des molécules impliquées dans le guidage des axones lors de la formation du système nerveux sont toujours exprimées à l'âge adulte, en particulier après une détérioration des neurones. Des expériences réalisées ex vivo et in vivo indiquent que les neurones endommagés sont capables de répondre à ces signaux moléculaires. Les auteurs apportent ainsi la preuve de la faisabilité du guidage axonal lors de la régénération des neurones. **B. S.**

Stéphane Belin, Homaira Nawabi : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut des neurosciences

✎ N. Vitalongue et al. *Nat Commun.*, 13 octobre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-33799-4

➔ Accumulation de protéines modifiées par sumoylation (en vert) dans le noyau de cellules humaines



© David Ribet

Microbiote

Nos bactéries protègent notre intestin

L'intestin n'est jamais tranquille. Il subit régulièrement tout un tas d'attaques plus ou moins graves, notamment de la part de pathogènes. Or ces agressions provoquent une inflammation intestinale, qui peut parfois devenir chronique. L'équipe de **David Ribet**, à l'université de Rouen, a montré comment notre microbiote intestinal contribue à réduire cette réaction inflammatoire. Un processus biochimique qui intervient dans les cellules intestinales, la sumoylation, est au cœur de ce mécanisme. Il modifie certaines protéines pour changer leur fonction et permet ainsi, entre autres, de diminuer la réaction inflammatoire tout en préservant l'intégrité des tissus. Or cette sumoylation est favorisée par le microbiote : à partir des aliments que nous ingérons, des bactéries qui composent cette flore produisent des acides gras, dont certains augmentent la sumoylation de protéines localisées dans le noyau des cellules intestinales. Ce processus freine la réaction inflammatoire, et protège ainsi l'intestin sur le long terme. **B. S.**

David Ribet : unité 1073 Inserm/Université de Rouen, Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau

🔗 C. Ezine et al. *Gut Microbes*, 17 août 2022 ; doi : 10.1080/19490976.2022.2108280

IMAGERIE

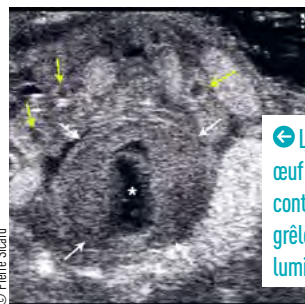
Quand l'embryon s'entraîne à digérer

La digestion repose en grande partie sur l'action de muscles du système digestif qui se contractent pour faire progresser le bol alimentaire. Cette motricité intestinale se met en place dès le stade embryonnaire, c'est-à-dire bien avant qu'elle soit sollicitée pour digérer quoi que ce soit. « Dès que les cellules musculaires du système digestif ont terminé leur différenciation, des contractions se produisent. Elles sont d'abord anarchiques, puis de plus en plus coordonnées au fur et

à mesure que les fibres musculaires s'organisent. C'est un peu comme un entraînement car, finalement, ces contractions sont tout à fait fonctionnelles au moment de la naissance », explique **Pascal de Santa Barbara**, directeur de recherche Inserm à l'université de Montpellier. Son équipe a pu observer ce phénomène in vivo au cours du développement de l'embryon de poulet, grâce à l'utilisation d'une approche d'échographie haute définition adaptée. L'objectif était de valider cette méthode d'imagerie que l'équipe va maintenant pouvoir utiliser pour tester l'impact de mutations génétiques sur la mise en place de cette motricité digestive. **A. R.**

Pascal de Santa Barbara : unité 1046 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (PhyMedExp)

🔗 P. Sicard et al. *Development*, 30 août 2022 ; doi : 10.1242/dev.200625



© Pierre Sicard

➔ L'échographie d'un embryon de poulet dans son œuf permet de visualiser la mise en place de la contraction du tube digestif (flèches jaunes : intestin grêle ; flèches blanches : estomac ; astérisque : lumière de l'estomac).

DIABÈTE DE TYPE 2

On sait comment le traitement marche

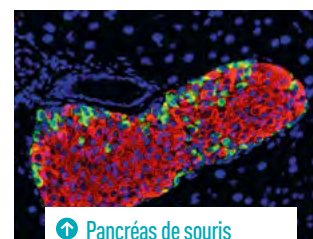
Le diabète de type 2 est une maladie qui se caractérise par un taux trop élevé de glucose dans le sang, et ce de manière chronique. En cause : une trop faible production d'insuline, une hormone qui régule la glycémie. Depuis quelques années, un traitement s'avère particulièrement efficace : l'administration d'analogues du GLP-1 (pour *glucagon-*

like peptide 1), par exemple celle d'exénatide. Sa fixation au récepteur membranaire de GLP-1 induit ainsi une hausse de la production d'insuline. L'équipe de **Jean-Sébastien Annicotte**, chercheur Inserm à l'institut Pasteur de Lille, a voulu en savoir plus sur ce mécanisme d'action. Ces scientifiques ont découvert le rôle clé

d'une protéine, E2F1. Celle-ci régule l'expression du gène des récepteurs à GLP-1. Quand son action est inhibée, les récepteurs ne sont pas synthétisés et le médicament ne peut donc pas se fixer à la cellule. Il est alors inefficace et la production d'insuline est à nouveau pathologique. Ces travaux élargissent les connaissances sur le diabète de type 2 et offrent potentiellement une nouvelle voie thérapeutique, en particulier pour les patients qui répondent mal aux traitements actuels. **B. S.**

Jean-Sébastien Annicotte : unité 1167 Inserm/Institut Pasteur/Université de Lille/CHU de Lille, Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement

🔗 C. Bourrouh et al. *Cell reports*, 9 août 2022 ; doi : 10.1016/j.celrep.2022.111170



➔ Pancréas de souris montrant les cellules produisant de l'insuline (rouge), du glucagon (vert) et les noyaux des cellules (bleu)

© Jean-Sébastien Annicotte

Équilibre hydrique

Des protéines concurrentes

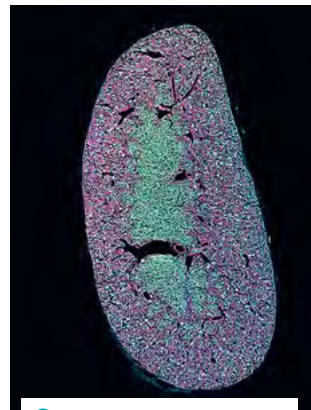
Dans le rein, sur la membrane des cellules principales du tube collecteur des urines, le récepteur V2R joue un rôle crucial : il régule l'équilibre hydrique de notre organisme. Pour entraîner un effet anti-diurétique, c'est-à-dire réduire la production d'urine, il doit interagir avec une hormone, la vasopressine, et se coupler à une protéine nommée Gs. Toutefois, une autre protéine, la bêta-arrestine, est connue pour réduire l'activation du V2R et inhiber la voie de signalisation associée à la protéine Gs. Grâce à la cryomicroscopie électronique, qui permet de visualiser des structures en trois dimensions, les équipes montpelliéraines de **Bernard Mouillac** et de **Sébastien Granier**, avec celle de **Patrick Bron**, ont relevé un défi technologique de taille : observer précisément les complexes moléculaires formés par V2R lorsqu'il est lié à la vasopressine et couplé à la bêta-arrestine ou à la protéine Gs. Les chercheurs ont ainsi découvert que la bêta-arrestine et la protéine Gs se fixent au même endroit sur V2R

et entrent donc en compétition. Ces découvertes sont capitales car des dysfonctionnements dans la régulation hormonale du V2R sont à l'origine de plusieurs troubles de l'équilibre hydrique (comme le diabète insipide ou l'incontinence urinaire). **B. S.**

Bernard Mouillac, Sébastien Granier : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle

Patrick Bron : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Centre de biochimie structurale

J. Bous *et al.* *Science Advances*, 2 septembre 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abo7761

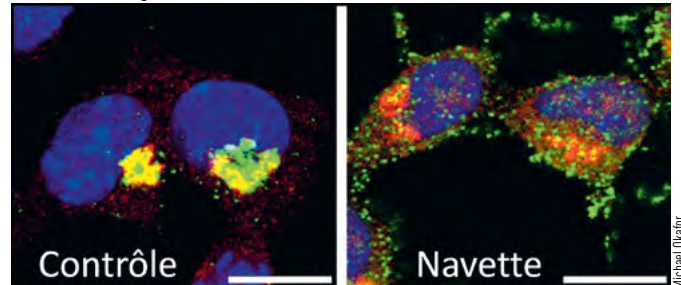


↑ Coupe d'un rein de souris : médullaire (vert au centre), noyaux (bleu), membranes cellulaires (vert), actine (rouge)

© K. Macdonald/Univ. Aberdeen - CC BY 4.0

ALZHEIMER

Remettre le cuivre à sa place



↑ Biodisponibilité du cuivre dans un modèle neuronal après traitement avec une navette pour le cuivre. Le transporteur du cuivre (vert) passe de l'appareil de Golgi (rouge) vers des vésicules proches de la membrane cellulaire.

© Michael Okafor

La lutte contre la maladie d'Alzheimer piétine. À Strasbourg, l'équipe de **Nicolas Vitale** propose de s'attaquer à cet Everest par le versant cuivre. « Chez les malades, ce métal s'accumule sur les plaques amyloïdes, toxiques pour le cerveau. Le cuivre les stabilise et provoque la production de substances délétères pour les neurones. À l'inverse, ces derniers sont appauvris en cuivre, nécessaire à de nombreux processus », explique-t-il. Pour rétablir un équilibre normal, son équipe a développé un transporteur, capable d'arracher le cuivre des plaques amyloïdes et de le faire rentrer dans les cellules. « Il montre une bonne efficacité dans des cultures cellulaires mais il faut confirmer son effet sur des coupes de cerveau dans lesquelles une organisation plus complexe est préservée. Il faudra aussi l'améliorer de sorte qu'il puisse franchir la barrière hématoencéphalique pour agir spécifiquement dans le cerveau humain, en espérant un bénéfice pour les patients », prévoit-il. **A. R.**

↑ **Barrière hématoencéphalique.** Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central

Nicolas Vitale : UPR 3212 CNRS, Institut des neurosciences cellulaires intégratives

M. Okafor *et al.* *Chem Sci*, 21 septembre 2022 ; doi : 10.1039/D2SC02593K

QUESACO

Pré-éclampsie

Maladie qui affecte 2 à 8 % des femmes enceintes, la pré-éclampsie se traduit par une hypertension artérielle et l'apparition de protéines dans les urines et induit des anomalies cardiovasculaires chez la mère, ainsi qu'un retard de croissance du fœtus une fois sur trois. Dans les cas sévères (10 %), la seule façon de sauver la patiente consiste à extraire le placenta et le fœtus, parfois avant que la viabilité du nouveau-né soit assurée. Il est donc primordial d'être en mesure de prolonger la grossesse le plus longtemps possible pour éviter une trop grande prématurité. La prise préventive d'aspirine à faible dose, pour les patientes à risque, a un effet démontré uniquement avant la 16^e semaine de grossesse, soit avant l'apparition de symptômes, ce qui limite son utilisation. L'équipe de **Daniel Vaiman**, à l'institut Cochin, en collaboration avec des équipes du CNRS, de l'institut

Pasteur et du Mississippi, a donc étudié, sur des modèles pré-éclamptiques de souris et de rates, la production de monoxyde d'azote, qui dilate les vaisseaux sanguins du placenta, ici défaillants. Les chercheurs ont découvert que sa modulation par le BH4 (tétrahydrobioptérine), une molécule qui contribue en cascade à la synthèse du monoxyde d'azote, restaurait un fonctionnement placentaire normal. Ce traitement rétablit ainsi le poids fœtal et corrige chez les mères les défauts artériels et cardiovasculaires ainsi que la concentration de protéines dans les urines. C'est donc une nouvelle piste thérapeutique qu'il faut désormais valider par des études cliniques, en association avec l'effet préventif de l'aspirine. **A. M.**

Daniel Vaiman : unité 1016 Inserm/CNRS Université Paris-Cité, institut Cochin, équipe Des gamètes à la naissance : génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction

L. Chatre *et al.* *Redox Biol.*, 30 juillet 2022 ; doi : 10.1016/j.redox.2022.102406