

## SENIORS

## Le mauvais sommeil sous influence

Les personnes âgées souffrent fréquemment de nuits hachées par de longs éveils, qui affectent leur qualité de vie.

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est une protéine nécessaire à une régulation efficace du sommeil. Or, ses taux sont modulables par des variants génétiques et par modifications épigénétiques, comme la méthylation. **Isabelle Jaussett, Yves Dauvilliers** et leurs collègues de l'Institut des neurosciences de Montpellier se sont demandé si ces mécanismes pouvaient être associés aux nuits pertur-

bées des personnes âgées qui prennent, ou pas, des psychotropes contre la dépression par exemple. Chez celles sans traitement, deux variants du BDNF associés à de longues plages d'éveil ont été identifiés. En outre, les seniors sous psychotrope qui ont de longs éveils nocturnes présentent des niveaux de méthylation du BDNF élevés, alors qu'ils sont faibles chez ceux sans traitement et dont les éveils sont

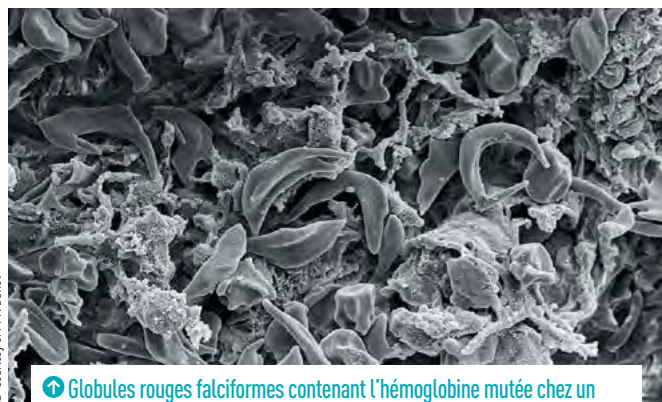
courts. Ces résultats suggèrent que si la méthylation du BDNF peut être un biomarqueur du sommeil haché des seniors, la prise de psychotropes et des variants génétiques du BDNF peuvent modifier ce lien. **F. D. M.**

🔗 **Méthylation.** Processus dans lequel certains éléments de base de l'ADN peuvent être modifiés par l'addition d'un groupement méthyle

**Isabelle Jaussett, Yves Dauvilliers** : unité 1298 Inserm/Université de Montpellier

📄 M.-L. Ancelin *et al. J Sleep Res.*, 3 février 2023 ; doi : 10.1111/jsr.13838

## Drépanocytose Cap sur l'origine de l'inflammation



© Courtesy of Pr P. Bullifet

🔗 Globules rouges falciformes contenant l'hémoglobine mutée chez un patient drépanocytaire

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. Elle est due à des mutations du gène de l'hémoglobine – la protéine chargée de transporter l'oxygène aux organes – contenue dans les globules rouges. Ces derniers se déforment et « meurent » prématurément. Les malades souffrent d'anémie, de douleurs violentes, d'une sensibilité accrue aux infections et d'une inflammation chronique dont l'origine vient d'être identifiée par **Thiago Trovati Maciel** et **Slimane Allali** de l'institut Imagine à Paris. Lorsque les globules rouges « malades » sont détruits, ils libèrent dans le sang l'hémoglobine mutée. Celle-ci se fixe alors à un récepteur présent sur les monocytes, TLR4 (pour *Toll-like receptor 4*), pour lequel elle a une grande affinité contrairement à l'hémoglobine normale. Ainsi activés, ces globules blancs libèrent à leur tour des molécules pro-inflammatoires. L'identification de ce mécanisme est une avancée majeure qui ouvre la voie à des pistes thérapeutiques pour enrayer efficacement l'inflammation, laquelle est délétère sur de nombreux organes (foie, reins, cœur...) et « *corrélée à la mortalité des patients drépanocytaires* », souligne Slimane Allali. **F. D. M.**

**Thiago Trovati Maciel, Slimane Allali** : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, équipe Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques

📄 S. Allali *et al. Blood*, 3 novembre 2022 ; doi : 10.1182/blood.2021014894

## Génétique Quand la machine cellulaire redémarre

Polluants, radiations mais aussi radicaux libres et dérivés naturels de notre respiration peuvent endommager l'ADN et menacer la stabilité génomique des cellules. Ces attaques génotoxiques quotidiennes sont à l'origine de mutations impliquées dans de nombreuses maladies comme le cancer. Pour maintenir son intégrité génétique, la cellule agressée se met en pause quelques heures. Elle stoppe les processus cellulaires importants, tels que la réplication ou la transcription des gènes, pour éviter qu'ils ne soient perturbés par les lésions. Une fois l'ADN réparé et les dangers éliminés, la cellule redémarre, et ce, en partie grâce à l'enzyme EXD2, ont montré **Frédéric Coin** et ses

collègues strasbourgeois de l'équipe Expression et réparation du génome. EXD2 s'associe à l'ARN polymérase II, qui reprend alors son activité de transcription et de production d'ARN messagers (ARNm). Dans le détail, EXD2 vient dégrader les ARNm en cours de synthèse lors de l'attaque génotoxique et encore bloqués dans la machine de production. Dégagee, l'expression génétique reprend normalement. **M. R.**

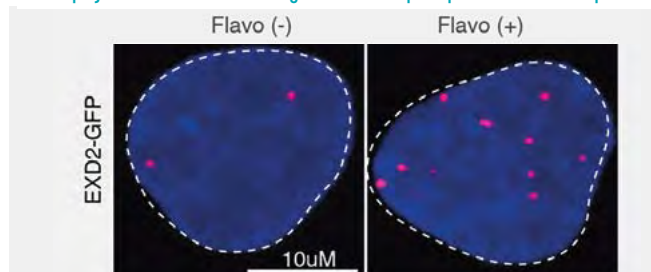
🔗 **Transcription.** Première étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de l'ADN.

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

**Frédéric Coin** : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

📄 J. Sandoz *et al. Nat Commun.*, 20 janvier 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-35922-5

🔗 Immunomarquage mettant en évidence une interaction (en rose) entre EXD2 et l'ARN polymérase II suite à un blocage de la transcription par l'inhibiteur flavopiridol



© Frédéric Coin/IGBMC

## HÉPATITE C

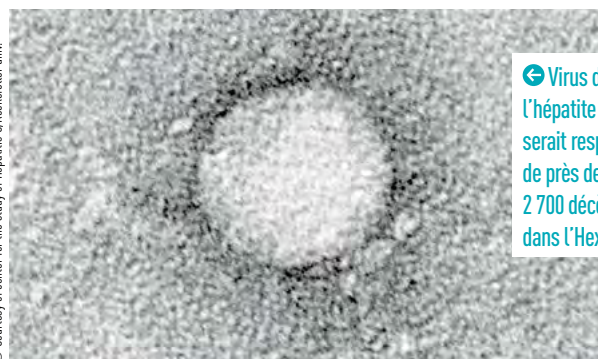
# Le lieu de réplication du virus déniché

Une proportion importante de malades de l'hépatite C n'élimine pas le virus (VHC) dès l'infection et développe une maladie chronique qui conduit généralement à une cirrhose. Identifier comment et où le virus se réplique est donc capital. Une question à laquelle **Birke Bartosch** du Centre de recherche en cancérologie de Lyon répond pour partie. Elle confirme qu'un élément clé de la réplication du VHC est le point de jonction entre deux organites de la cellule : la mitochondrie et le réticulum endoplasmique. De fait, dans les cellules infectées, des

protéines du VHC s'associent à ce point de jonction. En outre, le virus semble détourner à son profit l'un des canaux qui contribue normalement au bon fonctionnement de la mitochondrie. Néanmoins, le virus a besoin que l'intégrité de la jonction soit préservée, faute de quoi sa réplication diminue. Il reste maintenant à étudier si le virus influe sur l'activité de ce point de jonction et/ou des mitochondries. **F. D. M.**

**Birke Bartosch** : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre Léon-Bérard/Université Claude-Bernard - Lyon 1

↳ S. Duponchel *et al.* *JHEP Rep.*, 9 décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.jhepr.2022.100647



↳ Virus de l'hépatite C qui serait responsable de près de 2 700 décès par an dans l'Hexagone.

© Courtesy of center for the study of Hepatitis C/flickr/feller.univ

## RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

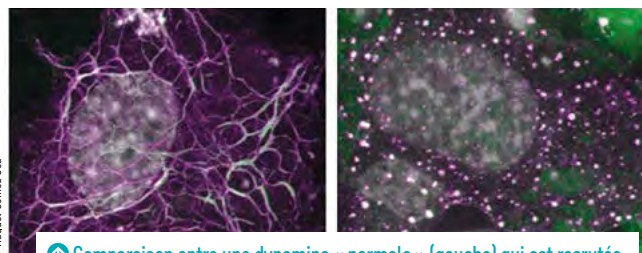
# Le gras au secours des muscles ?

La régénération d'un muscle squelettique lésé fait intervenir diverses cellules, dont des progéniteurs fibro-adipogéniques, qui forment une « niche » dans laquelle les cellules

souches du muscle œuvrent à sa régénération. De récentes études ont montré que plusieurs sous-types de ces progéniteurs interviennent, mais les avis divergent quant à leur origine. Selon l'équipe Stromagics de **Coralie Sengenès** de l'université de Toulouse, les progéniteurs retrouvés un jour après la lésion viennent du tissu adipeux sous-cutané. Les chercheurs ont en effet observé que ce tissu renferme des cellules leur ressemblant fortement : les

## Myopathies

# Dynamine 2 : une double casquette inattendue



© Raquel Gomez-Oca

↳ Comparaison entre une dynamine « normale » (gauche) qui est recrutée sur des tubules membranaires et une dynamine avec une mutation de patient avec myopathie qui coupe ces tubules membranaires (droite)

La dynamine 2 (DNM2) est une protéine impliquée dans plusieurs myopathies congénitales, des maladies génétiques du muscle. Ainsi, quand elle est mutée dans la myopathie centronucléaire, elle devient à tort « hyperactive », tandis qu'elle est surexprimée dans sa forme « normale » dans la myopathie myotubulaire liée à l'X. L'équipe de **Jocelyn Laporte** de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch avait montré que diminuer son expression corrige les atteintes musculaires chez des modèles murins de ces maladies, une piste thérapeutique prometteuse. Mais l'affaire pourrait se révéler plus complexe. Les chercheurs viennent d'observer que deux formes de dynamine 2 cohabitent dans le muscle – une spécifique au muscle (M-DNM2) et une ubiquitaire (Ub-DNM2), présente également dans d'autres tissus – et qu'elles n'y ont pas les mêmes effets pathologiques. L'Ub-DNM2 mutée est plus délétère pour le muscle que son homologue musculaire. De même, l'Ub-DNM2 « normale » est un facteur plus aggravant de la myopathie myotubulaire liée à l'X que la M-DNM2. Ces résultats suggèrent que les futurs traitements de ces myopathies devront cibler la dynamine 2 ubiquitaire présente dans le muscle, tout en l'épargnant dans les autres organes. **F. D. M.**

**Jocelyn Laporte** : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

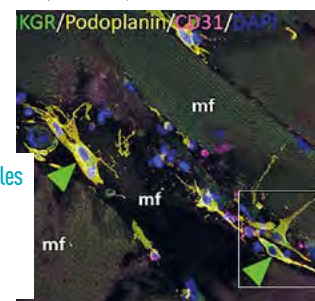
↳ R. Gómez-Oca *et al.* *Nat Commun.*, 11 novembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-34490-4

cellules stromales adipeuses. De plus, ils ont montré que la graisse libère ces dernières dès qu'un muscle est blessé pour le coloniser. Si cette libération est empêchée, le muscle lésé est moins bien régénéré. Ces travaux soulèvent également des questions sur la façon dont le vieillissement peut affecter la régénération mus-

culaire, en lien avec la composition du tissu adipeux. **F. D. M.**

**Coralie Sengenès** : unité 1301 Inserm/CNRS/EFES/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Restore

↳ Q. Saastourné-Arrey *et al.* *Nat Commun.*, 5 janvier 2023 ; doi : 10.1038/s41467-022-35524-7



↳ Libération de cellules stromales adipeuses (flèches vertes) entre des fibres musculaires endommagées chez la souris

© M. Mahieu, C. Barreau/Stromagics Institut Restore

## MALADIE DE NASH

# Mauvais rôle des vésicules extracellulaires

Les bactéries du microbiote dialoguent en continu avec l'organisme via des molécules libérées et transportées dans des vésicules extracellulaires elles-mêmes absorbées par l'intestin. Un déséquilibre de la flore intestinale chamboule cette conversation, non sans conséquences. Cette dysbiose est notamment observée chez les patients atteints de la maladie de Nash (aussi appelée « maladie du foie gras » ou « maladie du soda »), qui connaissent une accumulation excessive de graisses dans leur foie. L'équipe de **Ramaroson Andriantsitohaina** à Montpellier a montré que des agents pathogènes, envoyés via ces vésicules, sont impliqués dans les dégâts hépatiques chez ces malades. Ces vésicules augmentent la perméabilité intestinale et entraînent à terme une inflammation et des lésions hépatiques. Leur composition, qui évolue avec la progression de la pathologie, pourrait servir de biomarqueur. Pour l'avenir, les chercheurs envisagent un nouveau type de prébiotique spécifique, composé de vésicules bénéfiques, dans l'espoir d'inverser ces lésions. **M. R.**

**Ramaroson Andriantsitohaina** : unité 1046 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, équipe Vésicules extracellulaires et maladies métaboliques

L. Fizanne et al. *J Extracell Vesicles*, 28 janvier 2023 ; doi : 10.1002/jev2.12303

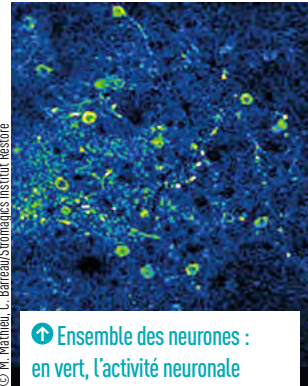


⬆️ Tissu d'un foie atteint de la maladie de Nash. Les taches blanches sont des gouttelettes de graisse en excès qui remplissent les cellules hépatiques (hépatocytes).

© Richard Boyce

## Neurones

# Chez la souris, le sommeil « déconnecte » le cerveau



© M. Mahieu, C. Barreau/Synapses Institut Pasteur

⬆️ Ensemble des neurones : en vert, l'activité neuronale (bleu/noir : inactif). Les cellules sont les cercles, les fils sont les axones et dendrites.

Dans le cerveau, les neurones fonctionnent en petites troupes, appelées « assemblées » par les scientifiques. « Nous voyons en effet qu'un ensemble de neurones s'active localement, puis un autre, explique **Rosa Cossart**, directrice de l'Institut de neurologie de la Méditerranée à Marseille et Prix Recherche Inserm 2016. Avec **Richard Boyce**, nous souhaitons établir – chez des

souris éveillées ou naturellement endormies placées sous un microscope, ce qui est une première – si ces changements d'assemblées se reflétaient sur l'activité globale du cerveau. » Il s'avère que ce n'est pas le cas en toutes circonstances. En état de veille calme, l'activité cérébrale et les changements d'assemblées sont coordonnés, mais pas au cours du sommeil. « Il y a alors une sorte de déconnexion du cerveau », précise la chercheuse. L'équipe va maintenant vérifier si cela s'applique chez l'Homme. Si oui, « il sera intéressant d'établir si des dysfonctionnements de cette règle pourraient être associés à des états pathologiques, comme la schizophrénie », conclut Rosa Cossart.

**F. D. M.**

**Rosa Cossart, Richard Boyce** : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université

R. Boyce et al. *Cell Rep.*, 29 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.celrep.2023.112053

QUESACO

## Connectome

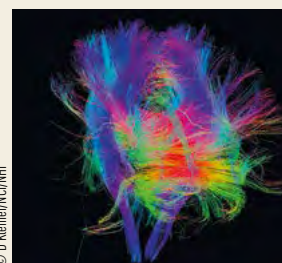
Plusieurs projets tentent d'établir une carte détaillée des connexions neuronales du cerveau, ou connectome, grâce à l'imagerie et à la neurochirurgie. En décembre 2022, une équipe du département de zoologie de l'université de Cambridge, au Royaume-Uni, a publié un plan en trois dimensions du cerveau de la mouche à fruit (*Drosophila melanogaster*), qui compte 3 013 neurones et 544 000 synapses. D'autres initiatives, plus ambitieuses, espèrent modéliser les quelque 70 millions de neurones de la souris dans une dizaine d'années, grâce aux progrès constants des traitements de données. Mais le projet le plus fou vise à cartographier le cerveau humain, avec plus de 100 milliards de neurones et 10 000 fois plus de connexions... « C'est un défi colossal, car cet organe est connu pour sa plasticité et donc son évolution permanente », explique **Hugues Duffau**, neurochirurgien et chercheur à l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier. L'enjeu est primordial : « Mieux comprendre la communication

entre neurones et les interactions entre zones cérébrales permet déjà de mieux opérer les patients souffrant de tumeurs ou d'épilepsie. À terme, cela pourrait faciliter la détection d'anomalies de connectivité dans les maladies psychiatriques, comme la schizophrénie ou l'autisme. » Avec l'espoir d'améliorer la qualité de vie des patients. **A. M.**

**Hugues Duffau** : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

M. Winding et al. *BioRxiv*, 28 novembre 2022 ; doi : 10.1101/2022.11.28.516756

G. Herbet, H. Duffau. *Physiol Rev.*, 20 février 2020 ; doi : 10.1152/physrev.00033.2019



© D. Klémer/NCI/NH

⬆️ Carte de la matière blanche qui entoure les fibres nerveuses, dans un cerveau humain, colorisée selon la direction des fibres