

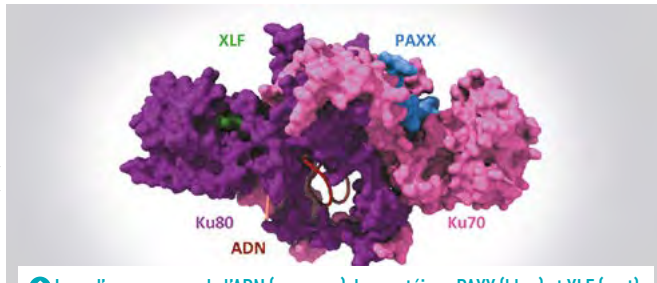
## RÉPARATION DE L'ADN

# Des protéines sauveteuses

L'ADN, molécule essentielle de notre organisme, est fragile. En cas de cassure due à des éléments extérieurs – les rayons X par exemple – l'organisme procède immédiatement à sa réparation. Une batterie de protéines s'en charge, parmi lesquelles PAXX, découverte en 2015. Plusieurs équipes anglaises et françaises, dont celle de **Patrick Calsou**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale de Toulouse, ont précisé son rôle, jusque-là flou. Quand l'ADN est cassé, une première protéine, Ku, en forme de bouée, encercle les extrémités de la cassure, et sert d'amarre pour les protéines suivantes. Grâce à des techniques sophistiquées de visualisation des protéines, les chercheurs ont capturé le moment où PAXX s'arrime à Ku et ont identifié précisément leurs zones de contact. Ils ont aussi montré que PAXX travaille en binôme avec une troisième protéine, XLF, fixée sur Ku du côté opposé. Lorsque ces sites de contact sont non fonctionnels, toute la machinerie se bloque et la réparation de la cassure n'a pas lieu. Cette découverte pourrait aider à augmenter l'efficacité des thérapies anticancéreuses dont la cible est l'intégrité de l'ADN de la tumeur. **B. S.**

**Patrick Calsou** : UMR 5089 CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier

M. Seif El-Dahan *et al.* *Science Advances*, 31 mai 2023 ; doi : 10.1126/sciadv.adg2834



© Seif-El-Dahan (ZDC)

↳ Lors d'une cassure de l'ADN (en rouge), les protéines PAXX (bleu) et XLF (vert) s'arriment respectivement aux protéines Ku 80 et Ku 70, deux sous-unités de Ku.

## MÉMOIRE

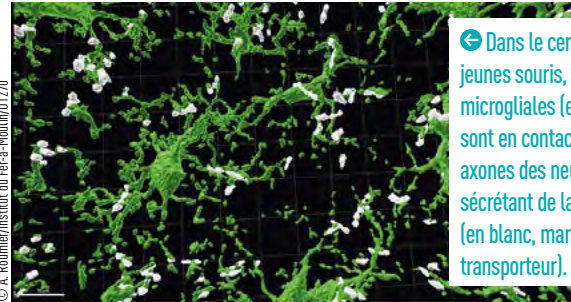
# Pourquoi le stress nous fait oublier

Suite à un stress, la mémoire retient la situation angoissante mais peut aussi « oublier » d'autres informations qui n'y sont pas associées. Cette amnésie sélective – due chez l'humain au cortisol, l'hormone du stress – est connue, mais son mécanisme vient juste d'être précisé chez la souris par l'équipe de

**Giovanni Marsicano**, directeur de recherche Inserm au Neurocentre Magendie à Bordeaux. Les chercheurs ont perturbé la mémoire des rongeurs en leur injectant de la cortisone, leur hormone du stress. Ils ont alors observé une altération des neurones responsables du stockage de l'information et de ceux

## Autisme

# Une connexion clé dans le cerveau



↳ Dans le cerveau de jeunes souris, les cellules microgliales (en vert) sont en contact avec les axones des neurones sécrétant de la sérotonine (en blanc, marquage du transporteur).

Certains comportements autistiques trouveraient-ils leur origine dans les défenses immunitaires du cerveau ? À première vue, cela paraît peu intuitif. C'est pourtant ce que suggèrent les résultats d'une équipe de l'Institut du Fer-à-Moulin, à Paris. En fait, ces défenses, qu'on appelle la « microglie » (une population de macrophages), sont aussi connues pour jouer un rôle dans le développement du cerveau. L'équipe d'**Anne Roumier** a montré que, chez les souris, lorsqu'on empêche ces macrophages d'interagir avec un neurotransmetteur du cerveau, la sérotonine,

et ce dès les premières semaines de vie, les circuits neuronaux ne se forment pas correctement et les animaux sont moins sociables, moins flexibles, plus sensibles à des environnements nouveaux... Autant de comportements qui rappellent les troubles du spectre autistique. On savait que la sérotonine était liée à certaines maladies psychiatriques, mais c'est la première fois qu'un mécanisme est percé à jour. **B. S.**

**Anne Roumier** : unité 1270 Inserm/Sorbonne Université

G. Albertini *et al.* *Mol Psychiatry*, mai 2023 ; doi : 10.1038/s41380-023-02048-5

chargés de la récupérer, des cellules pourtant différentes et situées à deux endroits distincts du cerveau. En outre, dans les deux cas, ce dysfonctionnement implique les récepteurs aux cannabinoïdes des mitochondries, les usines à énergie des cellules. Ces dernières ne régulent alors plus correctement le calcium, un mécanisme indispensable au bon fonctionnement des neurones. Ces résultats, qui restent à confirmer chez l'humain, ouvrent la voie à de meilleurs traitements de l'amnésie liée au stress. **F. D. M.**

**Giovanni Marsicano** : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

U. Skupio *et al.* *Neuron*, 21 juin 2023 ; doi : 10.1016/j.neuron.2023.04.001



© Charlie Padgett

## Cancer du sein

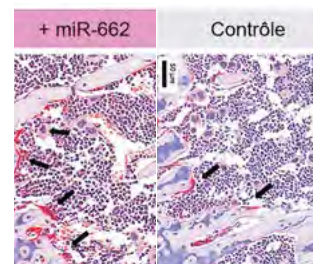
### De l'ARN anti-métastase

Environ un quart des cancers du sein métastasent, notamment dans la moelle osseuse. Les microARN, ces petites séquences d'ARN produites par les cellules et qui peuvent bloquer l'expression de certains gènes, jouent un rôle fondamental dans ce développement métastatique. Des travaux menés par **Margherita Puppo**, dans l'équipe de

**Philippe Clézardin**, directeur de recherche Inserm à l'université de Lyon, ont montré que miR-662 est le microARN le plus exprimé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont développé des métastases. De plus, chez les souris, il augmente le potentiel agressif des cellules souches cancéreuses mammaires,

les rendant encore plus plastiques et capables de s'adapter à d'autres environnements tissulaires, comme l'os. Ainsi, miR-662 pourrait non seulement servir de biomarqueur afin d'anticiper les rechutes, mais aussi devenir une cible thérapeutique dans l'avenir. **B. S.**

**Margherita Puppo, Philippe Clézardin** : unité 1033 Inserm/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Physiopathologie, diagnostic et traitement des affections du système musculosquelettique  
 M. Puppo *et al.* *Br J Cancer.*, 13 juillet 2023 ; doi : 10.1038/s41416-023-02340-9



↑ Expression de miR-662 dans les cellules métastatiques osseuses de tumeur mammaire chez des souris. La destruction du tissu osseux est indiquée par les flèches noires.

© M. Puppo

## Toxoplasmose

### Le talon d'Achille de la forme chronique identifié ?

La toxoplasmose est une maladie infectieuse fréquente, causée par un parasite nommé *Toxoplasma gondii*. Dans plus de 80 % des cas, l'infection passe totalement inaperçue ou provoque tout au plus de la fièvre et une longue fatigue. Chez un tiers de la population mondiale et sous l'influence du stress imposé par le système immunitaire, le parasite se développe sous une forme enkystée quiescente, le bradyzoïte, présente majoritairement dans les muscles et le cerveau. Pour contrer le risque de réactivation du parasite enkysté et limiter sa transmission, une équipe menée par **Sébastien Besteiro** de l'université de Montpellier, en collaboration avec **Nicolas Blanchard** de l'université de Toulouse, a mis en évidence le rôle clé de l'apicoplaste, un organe endosymbiotique dans le bradyzoïte. Cette petite structure cellulaire d'origine bactérienne est essentielle à

son fonctionnement, car elle héberge des voies métaboliques absentes chez le parasite. Pour ce faire, les scientifiques ont généré, in vitro et in vivo, chez la souris, des bradyzoïtes mutants avec des apicoplastes non fonctionnels. Résultats : les parasites enkystés n'étaient plus viables. Prochain défi pour les chercheurs ? Mettre au point un médicament qui cible l'une des voies métaboliques de l'apicoplaste. **J. P.**

**Sébastien Besteiro** : UMR 5235 CNRS/Université de Montpellier, Dynamique des interactions membranaires normales et pathologiques

**Nicolas Blanchard** : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires

S. G. Sanchez *et al.* *PNAS*, 17 août 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2309043120

↓ Kyste de cerveau de souris contenant des bradyzoïtes de *Toxoplasma gondii*. La paroi du kyste est en vert, l'apicoplaste des parasites en rouge et leur ADN en bleu.

© A. Cerutti



## VAISSEaux SANGUINS

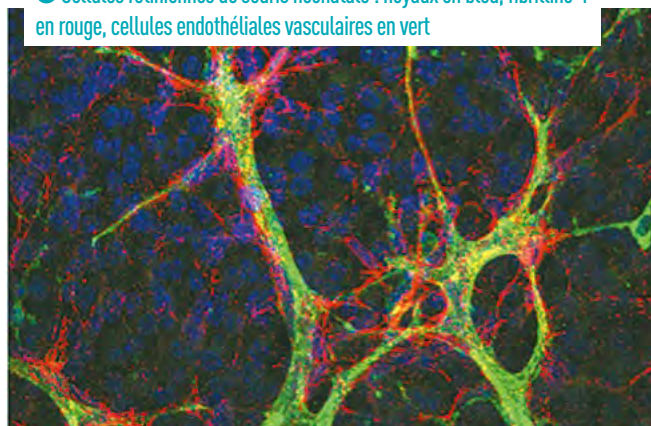
### La fibrilline-1 booste leur « pousse »

La fibrilline-1 est une protéine de structure de divers tissus. Or, en étudiant des souris modèles du syndrome de Marfan, une maladie rare due à des mutations de cette protéine, **Florian Alonso** dans l'équipe d'**Élisabeth Génot**, directrice de recherche Inserm du laboratoire Biotis à Bordeaux, a établi que la fibrilline-1 est aussi une actrice clé de la formation des capillaires sanguins. Elle influence la migration des cellules endothéliales indispensables à ce processus d'angiogenèse. Suite à ce constat, les chercheurs ont injecté un dérivé de fibrilline-1 aux souris mutantes et réussi à restaurer l'angiogenèse. Son mode d'action reste à préciser, mais d'ores et déjà un brevet a été déposé en vue de développer cette molécule à des fins thérapeutiques pour des maladies dans lesquelles l'angiogenèse est médiocre, par exemple l'insuffisance coronarienne, ou en médecine régénérative. **F. D. M.**

**Florian Alonso, Élisabeth Génot** : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire (Biotis)

F. Alonso *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA.*, 6 juin 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2221742120

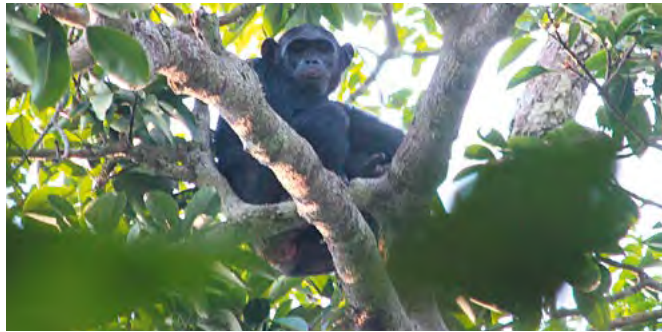
↓ Cellules rétinienne de souris néonatale : noyaux en bleu, fibrilline-1 en rouge, cellules endothéliales vasculaires en vert



© Florian Alonso

## Virus

### Quels lieux d'échange entre primates et humains ?



© Victor Narat

Identifier dans quel contexte humains et animaux échangent des virus est un des enjeux de la prévention des maladies émergentes (Ebola, Covid-19, Zika...). C'est dans cet esprit que, lors d'un projet de l'institut Pasteur à Paris, **Maud Salmona**, virologue, et **Victor Narat**, primatologue, ont comparé les viromes – tous les virus – intestinaux de chimpanzés, de gorilles et d'humains en contact avec eux. Contre toute attente, il a été observé plus de similitudes entre ceux des gorilles – et non des chimpanzés – et des agriculteurs au Cameroun, qu'entre ceux des primates et de leurs soigneurs au zoo malgré des contacts quoti-

diens. Ces résultats auraient une origine comportementale. Au Cameroun, les gorilles sont plus nombreux que les chimpanzés et dévastent davantage les jardins forestiers. Bilan : les agriculteurs les chassent plus, manipulent leur viande et sont plus exposés à leurs selles présentes dans les champs. Les échanges de virus sont ainsi renforcés, tandis qu'au zoo, le lavage des mains et l'absence de contact physique avec les singes les limitent. **F. D. M.**

**Maud Salmona** : unité 976 Inserm/Université Paris Cité, Immunologie humaine, physiopathologie et immunothérapie

**Victor Narat** : UMR 7206 CNRS/MNH/Université Paris Cité, Éco-anthropologie

↳ V. Narat *et al. Nat Commun.*, 21 juin 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-39455-9

## RÉGÉNÉRATION NEURONALE

### Le rôle insoupçonné du ribosome

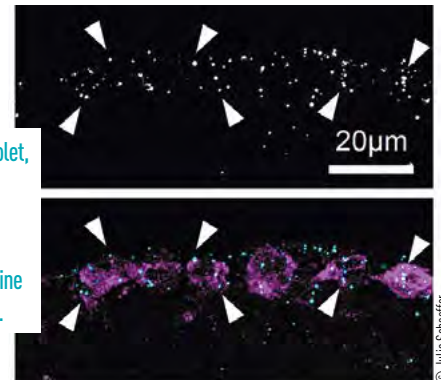
Dans les cellules, même les structures les plus connues recèlent encore des secrets. Ainsi, on sait depuis les années 1950 que le ribosome est la machine qui fabrique les protéines. Mais les équipes d'**Homaira Nawabi** et de **Stéphane Belin**, chercheurs Inserm à l'institut des neurosciences de Grenoble, ont découvert qu'il peut jouer un rôle clé dans le processus de régénération des neurones. Dans le nerf optique des souris, lorsque le ribosome interagit avec certaines protéines, comme la huntingtine, il se met à traduire de façon spécifique les ARN messagers qui permettent de fabriquer des protéines pro-régénératives. Cette découverte est cruciale car les neurones du nerf optique sont incapables de se régénérer. Les patients qui souffrent de neuropathies ou de glaucomes perdent donc irrémédiablement la vue. La découverte de ce mécanisme va ainsi permettre d'explorer une nouvelle voie, afin de mettre au point des techniques de thérapie régénérative non seulement pour restaurer la vision mais également pour réparer les lésions du cerveau et de la moelle épinière. **B. S.**

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

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

↳ J. Schaeffer *et al. Neuron.*, 7 juillet 2023 ; doi : 10.1016/j.neuron.2023.06.005

↳ Coupe de rétine : en violet, les neurones qui forment le nerf optique. Les points blancs et bleus montrent que le gène de la huntingtine interagit avec le ribosome.



© Julia Schaeffer

QESACO

## Postbiotique

Après les prébiotiques, qui nourrissent le microbiote intestinal, et les probiotiques, les micro-organismes vivants (bactéries, levures...) qui le constituent, la mode est aux postbiotiques. Ces composés stables (glucose, acides aminés, lipides...) sont issus de la transformation d'une molécule habituellement sécrétée par un micro-organisme. Leur intérêt ? Ils rééquilibrent la flore intestinale, tout comme leurs parents probiotiques utilisés en quantités adéquates, mais sans leurs potentiels effets indésirables (troubles digestifs,

risques d'infection). Plus que de simples compléments alimentaires, les postbiotiques sont aussi bénéfiques pour les systèmes immunitaire et neurologique. Administrés par voie orale ou autre, ils pourraient conduire à une nutrition préventive personnalisée et à des traitements innovants contre les maladies chroniques, tels le diabète de type 2 ou les douleurs viscérales chroniques. À l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse, **Claude Knauf** et **Nicolas Cenac** dans l'équipe de **Gilles Dietrich** se sont intéressés aux peptides et aux molécules lipidiques que produit le microbiote

intestinal. Résultat ? Leur administration régule le taux de glucose dans le sang, mais aussi l'homéostasie, le processus qui, par un jeu d'équilibre, garantit le fonctionnement normal de l'intestin. **A. M.**

↳ **Peptide**. Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

**Claude Knauf, Nicolas Cenac, Gilles Dietrich** : unité 1220 Inserm/INRAE/ENVT/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

↳ A. Abot *et al. Gut*, 5 octobre 2020 ; doi : 10.1136/gutjnl-2019-320230

↳ J. Pujot *et al. Gut*, 25 septembre 2020 ; doi : 10.1136/gutjnl-2020-321173

↳ C. Petitfils *et al. Gut*, mai 2023 ; doi : 10.1136/gutjnl-2022-328084