

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

Le placenta est-il le futur de la bio-impression 3D ?

Peu à peu, la bio-impression 3D investit le champ de la médecine. Cette technique consiste à déposer précisément couche par couche des « bio-encre », matériaux composés de cellules vivantes et de biomatériaux, afin de reproduire des tissus biologiques qui ont le potentiel de servir un jour pour des greffes. Mais pour imiter des tissus complexes, il faut trouver la bio-encre adéquate. Les équipes dirigées par **Hugo Oliveira** et **Jean-Christophe Fricain** à Bordeaux, ont découvert un candidat particulièrement intéressant : la membrane amniotique, extraite du placenta lors d'accouchements par césarienne, et déjà employée en clinique pour certaines greffes. Ici, les scientifiques ont montré qu'une « encre » dérivée de la matrice extracellulaire de ce tissu était particulièrement adaptée à la bio-impression. En particulier, les cellules survivent très bien au sein du tissu imprimé. De plus, l'encre supportait très bien l'étape de vasculogénèse, c'est-à-dire la formation des vaisseaux sanguins au sein du tissu, processus indispensable à sa viabilité dans le temps. Et dire que le placenta était jusque-là considéré comme un déchet opératoire ! **B. S.**

Hugo Oliveira, Jean-Christophe Fricain : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire

📄 L. Comperat et al. *Adv Healthc Mater.*, 9 novembre 2023 ; doi : 10.1002/adhm.202303370



🔍 La membrane amniotique humaine sert à fabriquer des encres pour la bio-impression de cellules endothéliales humaines.

© Hugo de Oliveira

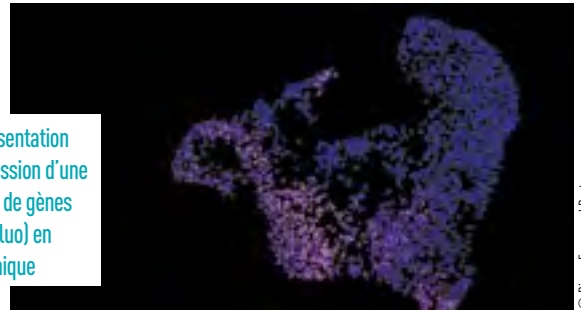
INFLAMMATION

La vitamine D : une alliée contre l'obésité

Les cellules du tissu adipeux sécrètent des petites vésicules extracellulaires qui transportent différentes molécules, dont certains lipides. Ces vésicules servent de messagers pour envoyer des signaux aux cellules voisines ou à distance dans l'organisme. Il a été montré qu'elles jouent un rôle dans l'obésité en contribuant à l'inflammation et aux désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline

chez les patients. Une équipe Inserm du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition à Marseille a regardé si la vitamine D, qui présente une activité anti-inflammatoire et améliore le profil métabolique des personnes obèses carencées, avait un impact sur ces vésicules. Pour cela, les chercheurs ont exposé in vitro des cellules d'adipocytes à ce micronutriments, dans un contexte

🔍 Représentation de l'expression d'une signature de gènes (en rose fluo) en cellule unique



© Pierre-Emmanuel Bonté

Immunité

Le rôle de l'ADN « poubelle »

Représentant jusqu'à 50 % du génome, les éléments transposables sont de petites séquences génétiques capables de se déplacer dans l'ADN. Improprement appelés « ADN poubelle », ils ont longtemps eu la réputation de ne servir à rien. Une étude de l'équipe parisienne de **Sebastian Amigorena** suggère qu'ils pourraient en fait aider à lutter contre le phénomène d'« épuisement » des lymphocytes T, qui survient lors des cancers et rend ces cellules immunitaires inefficaces contre les tumeurs. Grâce

à la technique de transcriptomique unicellulaire (qui permet d'identifier toutes les régions de l'ADN « exprimées » dans une cellule), l'équipe a noté qu'une famille particulière d'éléments transposables est réprimée dans les lymphocytes T dits « épuisés terminaux », mais pas dans les lymphocytes T « progéniteurs ». Or ces derniers conservent un certain pouvoir à tuer les cellules cancéreuses, contrairement aux premiers. D'où l'idée d'augmenter l'expression de ces éléments transposables pour reconstruire des lymphocytes T efficaces contre les cellules tumorales. **K. B.**

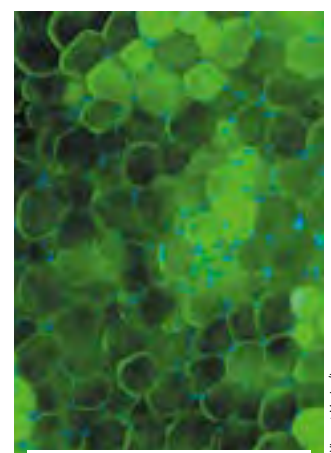
Sebastian Amigorena : unité 932 Inserm/Institut Curie, Immunité et cancer ; CIC 1428 Inserm/Institut Gustave-Roussy

📄 P.-E. Bonté et al. *Sci Immunol.*, 27 octobre 2023 ; doi : 10.1126/sciimmunol.adf8838

d'inflammation typique de l'obésité. Ils ont constaté une modification des quantités de certaines espèces lipidiques dans les vésicules sécrétées par ces cellules, avec par exemple plus de cholestérol. « *Nous n'en connaissons pas encore les retombées sur le métabolisme et l'inflammation mais cela permet de mieux comprendre les effets de la vitamine D sur le tissu adipeux* », explique **Thomas Payet**, le premier auteur de ces travaux. **A. R.**

Thomas Payet : unité 1263 Inserm/INRAE/Aix-Marseille Université

📄 T. Payet et al. *Mol Nutr Food Res.*, 15 septembre 2023 ; doi : 10.1002/mnfr.202300374



🔍 Tissu adipeux viscéral de souris. Les noyaux des cellules graisseuses sont colorés en bleu.

© Vincent Mairion/Inserm

Leucémie myéloïde aiguë

La synténine, une arme anticancer ?

La synténine est une protéine cellulaire qui facilite la communication entre les cellules. Selon plusieurs travaux, une concentration élevée de cette protéine favorise l'agressivité de nombreuses tumeurs ; d'où l'idée de développer des molécules pour la bloquer. Or,

la synténine produite par les cellules saines qui entourent la tumeur aurait à l'inverse... un effet antitumoral ! C'est ce que concluent **Pascale Zimmermann, Raphaël Leblanc** et leurs collègues à Marseille, après plusieurs expériences sur des cellules

en culture et chez des souris atteintes de leucémie myéloïde aiguë, un cancer du sang au pronostic sombre. Il est apparu que les cellules leucémiques réduisent la production de synténine par les cellules environnantes. Cela, par le biais d'une petite molécule, miR-155, qui est un microARN, à savoir un petit ARN qui inhibe l'expression de certains gènes. Or la baisse d'expression de la synténine entraîne l'accumulation d'une

autre molécule à la surface des cellules qui entourent la tumeur : le récepteur endogline. Lequel, au final, stimule la survie des cellules leucémiques et augmente leur agressivité. De quoi aider à affiner les thérapies anti-synténine en cours de développement. **K. B.**

Pascale Zimmermann, Raphaël Leblanc : unité 1068 Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université /Institut Paoli-Calmettes, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

R. Leblanc *et al.* *EMBO Mol Med.*, 11 octobre 2023 ; doi : 10.15252/emmm.202317570

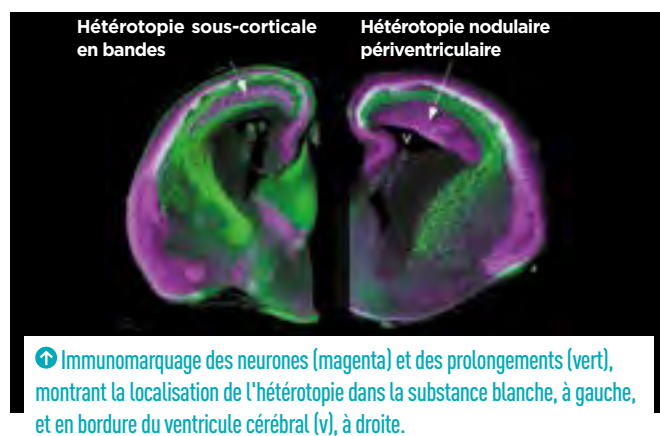
Neurobiologie

Un trouble aux deux visages bien distincts

Les hétérotopies de la matière grise (HMG) sont des malformations de la substance grise, la partie du cerveau qui contient les neurones. Elles touchent moins de 0,05 % de la population et sont dues à une mauvaise migration des neurones lors du développement embryonnaire. Il en existe deux sous-types : l'hétérotopie sous-corticale en bandes (HSB), caractérisée par des bandes de substance grise dans la substance blanche (partie du cerveau constituée des prolongements des neurones) ; et l'hétérotopie nodulaire périventriculaire (HNPV), où des grosseurs anormales (nodules) tapissent les ventricules latéraux, des cavités dans les hémisphères cérébraux. Ces deux formes provoquent très fréquemment une épilepsie qui ne répond pas aux traitements, chez l'enfant et l'adolescent. Mais jusque-là, les scientifiques ignoraient si les réseaux de neurones impliqués dans ces troubles étaient les mêmes ou non. Chez la souris, le chercheur Inserm **Jean-Bernard Manent** et ses collègues marseillais ont étudié l'activité électrique et la structure des neurones caractérisant le HSB et le HNPV. Résultats : ces cellules présentent des caractéristiques morphologiques et électriques bien distinctes. **K. B.**

Jean-Bernard Manent : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université, Institut de neurobiologie de la Méditerranée

J.-Ch. Vermoyal *et al.* *Brain*, 19 septembre 2023 ; doi : 10.1093/brain/awad318



© Aurélien Fortoul

CANCER DU SANG

Comment l'arsenic guérit

L'arsenic est certes un puissant poison, mais il a aussi un pouvoir guérisseur. Il est en effet capable de venir à bout de la leucémie aiguë promyélocytaire, une forme grave de cancer du sang. Cette maladie est provoquée par l'action d'une oncoprotéine, synthétisée en raison d'une altération génétique. Cette protéine conduit à la désorganisation de compartiments situés dans le noyau de la cellule appelés « corps nucléaires PML », formés par la protéine éponyme (PML), et à la prolifération des cellules cancéreuses. La réparation des corps nucléaires, impliqués dans la mort cellulaire et la sénescence, est indispensable à la guérison des malades. Après avoir montré comment l'arsenic dégrade cette oncoprotéine, l'équipe de **Valérie Lallemand-Breitenbach** et de **Hugues de Thé** à Paris a cette fois-ci découvert comment il induit la réorganisation des corps nucléaires PML. Chez les sujets sains, les protéines PML se lient en trios par un domaine appelé « boîte B2 »,



© Pierre Bercier, Equipe Ude Thér/Lallemand

↑ En haut, cellule exprimant l'oncoprotéine PML-RARA responsable de la leucémie aiguë promyélocytaire. En bas, cellule traitée avec du trioxyde d'arsenic, qui répare les corps nucléaires PML. La protéine PML, dans le noyau, est marquée en vert.

dont les auteurs révèlent la structure 3D, pour former ces compartiments. En situation pathologique, malgré la présence de l'oncoprotéine, l'arsenic s'accroche au cœur de ces trios et provoque la solidification et le rétablissement de la structure saine des corps nucléaires et de leur fonction. Ces découvertes pourraient ouvrir la voie à de nouveaux anticancéreux. **B. S.**

Valérie Lallemand-Breitenbach, Hugues de Thé : unité 1050 Inserm/CNRS/Collège de France, Centre de recherche interdisciplinaire en biologie

P. Bercier *et al.* *Cancer Discov.*, 1^{er} septembre 2023 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-23-0453

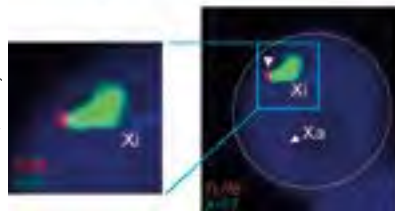
M. Jeanne *et al.* *Cancer Cell*, 13 juillet 2010 ; doi : 10.1016/j.ccr.2010.06.003

Immunité

TLR8, une affaire de sexe

Lymphocytes T CD4⁺ (XX)

© A. Youness, J.-C. Guéry/Inserm U1279/Infinity



☞ Noyau (bleu) d'un lymphocyte T de femme. Les transcrits de TLR8 (rouge) près du X inactif, repérable à l'ARN non codant XIST (vert), confirment que le gène échappe à l'inactivation de l'X. Les gènes de ménage (violet) sont exprimés uniquement sur le X actif (Xa).

Les femelles mammifères sont dotées de deux chromosomes sexuels XX alors que les mâles sont XY. Théoriquement, les protéines issues de l'expression des gènes situés sur le chromosome X devraient donc se retrouver en quantité double chez la femelle par rapport au mâle. Pour contrer ce phénomène, l'évolution a opté pour l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez la femelle dès le début du développement embryonnaire et pour le restant de la vie. Plusieurs gènes échappent toutefois à cette inactivation. Parmi eux TLR7, un gène impliqué dans la réponse immunitaire. L'équipe de **Jean-Charles Guéry** à Toulouse s'est demandée si TLR8, situé à proximité sur le chromosome X et jouant éga-

lement un rôle dans l'immunité, suivait la même destinée. Leurs travaux montrent qu'en effet TLR8 échappe à l'inactivation du chromosome X chez les femmes et que la protéine TLR8 est présente en quantité supérieure par rapport aux hommes. « Ces résultats pourraient expliquer certains biais de sexe dans plusieurs contextes, estime le chercheur. TLR8 joue un rôle dans la réponse vaccinale, dans la réactivation des réservoirs latents de VIH, dans l'élimination des bactéries intracellulaires ou encore dans la sclérodémie, une pathologie auto-immune », illustre-t-il. **A. R.**

Jean-Charles Guéry : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires

☞ A. Youness *et al.* *Biol Sex Differ.*, septembre 2023 ; doi : 10.1186/s13293-023-00544-5

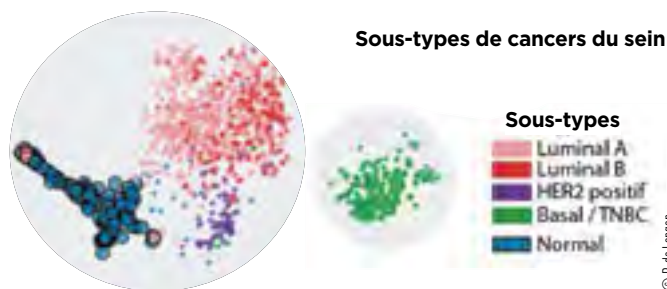
CANCER

La transcription cachée du génome

Dans le génome, il n'y a pas que les gènes qui sont intéressants. L'ADN localisé entre les gènes, dit « intergénique », joue également un rôle essentiel grâce à la transcription non codante (qui ne servira pas à synthétiser des protéines). Par des approches bioinformatiques, l'équipe de **Benoît Ballester**, chercheur Inserm à Marseille, a découvert qu'elle pouvait fournir des informations cruciales, notamment dans le cadre de cancers. En exploitant des ressources massives de séquençage, ces chercheurs ont analysé la transcription de 180 000 régions intergéniques, ce qui leur a permis de construire un atlas. Ce dernier a mis en évidence que la transcription intergénique porte une signature : les données issues de tissus cancéreux se distinguent ainsi nettement de celles des tissus sains. Mieux, ces signatures permettent de différencier certains types de cancers. Ainsi, la transcription intergénique apparaît comme un biomarqueur innovant pour ces cancers, et fournit également des informations sur la survie des patients. **B. S.**

Benoît Ballester : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Théories et approches de la complexité génomique

☞ P. de Langen *et al.* *Cell Genom.*, 29 septembre 2023 ; doi : 10.1016/j.xgen.2023.100411



☞ La transcription intergénique de tissus cancéreux présente des signatures différentes selon les sous-types de cancer du sein.

© P. de Langen

QESACO

TasP

Identifié il y a 40 ans, le virus responsable du sida, le VIH, contamine encore plus d'un million de personnes dans le monde chaque année. Une solution thérapeutique efficace existe cependant : le traitement comme prévention (TasP, de l'anglais *treatment as prevention*), qui évite aux personnes déjà infectées de transmettre le virus. Après plus de six mois de prise d'antirétroviraux, si la personne séropositive a poursuivi son traitement correctement et

que la charge virale est devenue indétectable, le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel non protégé est en effet quasi nul (moins de 0,01 %). Or, ces aspects préventifs du traitement sont parfois méconnus des populations à risque, comme celles originaires d'Afrique subsaharienne, qui représentaient en 2018 environ un tiers des découvertes de séropositivité en France. **Annabel Desgrées du Loû**, démographe à l'Institut de recherche pour le développement, et ses collègues de l'unité Inserm Santé, genre et vulnérabilités au Sud, se

sont donc intéressés aux migrants subsahariens en situation précaire en Île-de-France. Leurs travaux montrent le bénéfice de campagnes d'information sur les traitements préventifs. À l'issue de l'étude Makasi, les immigrants interrogés étaient en effet davantage en mesure d'agir en faveur de leur santé sexuelle. **A. M.**

Annabel Desgrées du Loû : unité 1244 Inserm

☞ K. Koulibaly *et al.* *SSM Popul Health.*, septembre 2023 ; doi : 10.1016/j.ssmph.2023.101468

En savoir plus : projet-makasi.fr