

CANCERS

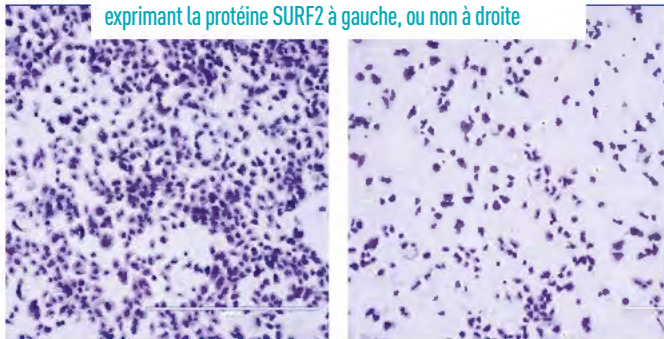
SURFer contre le stress des anticancéreux

Pour proliférer, les cellules cancéreuses produisent beaucoup de ribosomes, les « traducteurs » des gènes en protéines. Or, sous l'effet d'un « stress » notamment induit par des anticancéreux, les sous-complexes 5S constitutifs des ribosomes s'assemblent moins. Sous leurs formes libres, ils piègent alors une protéine, MDM2, ce qui laisse au suppresseur de tumeur naturel le loisir d'agir... sauf si la cellule active son plan B anti-stress, SURF2 (*Surfeit locus orotein 2*) ! **Simon Lebaron**, chercheur Inserm à Toulouse, vient en effet de démontrer que cette protéine prend la place de MDM2 dans les mêmes particules ribosomales. Bilan : MDM2 reste liée au suppresseur de tumeur et pousse à sa dégradation. Un phénomène qui peut expliquer la résistance aux traitements de certains cancers. Mais, revers de la médaille, SURF2 pourrait bien être aussi leur talon d'Achille. Et pour cause : le chercheur toulousain a observé que sans elle, les cellules cancéreuses sont hypersensibles au stress. Autrement dit, avec SURF2, une nouvelle cible thérapeutique se profile. **F. D. M.**

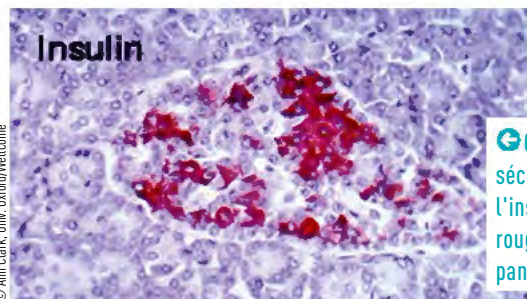
Simon Lebaron : UMR 5077 CNRS/Université de Toulouse III - Paul-Sabatier, Unité de biologie moléculaire, cellulaire et du développement (MCD)

S. Tagnières et al. *Nat Commun.*, 27 septembre 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-52659-x

↓ Effet d'un traitement par chimiothérapie (actinomycine D) sur la prolifération de cellules cancéreuses d'ostéosarcome, exprimant la protéine SURF2 à gauche, ou non à droite



© Sophie Tagnières



Cellules bêta sécrétant de l'insuline (en rouge) dans le pancréas humain

Diabète de type 2

Améliorer la sécrétion d'insuline

Aujourd'hui, près de 40 % des personnes ayant un diabète de type 2 peinent à normaliser leur glycémie, c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang censé être régulé notamment par l'insuline. Or, l'équipe d'**Amélie Bonnefond**, chercheuse Inserm de l'institut Pasteur et de l'université de Lille, vient d'identifier un acteur clé de ce diabète, le récepteur delta aux opioïdes présent dans les cellules bêta, productrices d'insuline, uniquement chez l'humain. L'analyse du gène correspondant, *OPRD1* (*opioid receptor delta 1*), chez presque 7 000 personnes

a en effet montré que les mutations qui l'empêchent de fonctionner sont associées à un risque moindre de diabète de type 2, alors que ce risque augmente avec les mutations qui l'activent. L'équipe a ensuite vérifié que l'inhibition du récepteur dans les cellules bêta « malades » améliore la sécrétion d'insuline. Enfin, elle a constaté que chez les diabétiques, le gène *OPRD1* s'exprime moins, ce qui suggère selon les chercheurs que les cellules bêta tentent « naturellement » de limiter l'effet délétère du récepteur delta ; un mécanisme qui pourrait être renforcé avec des traitements ciblant spécifiquement ce récepteur dans ces cellules. **F. D. M.**

Amélie Bonnefond : unité 1283 Inserm/CHU de Lille/Institut Pasteur/Université de Lille, (Epi)génomique fonctionnelle du métabolisme et de ses anomalies dans le diabète de type 2 et maladies associées

S. Meulebrouck et al. *Nat Commun.*, 5 août 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-51004-6

COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Après l'effort le réconfort

Se jeter sur une barre chocolatée ou des chips après un effort intellectuel intense est un grand classique. Une équipe du Laboratoire de

neurosciences expérimentales et cliniques à Poitiers a étudié ce comportement chez l'animal et chez l'humain. Elle montre que l'effort intellectuel augmente l'appétence pour des substances agréables ou stimulantes, du chocolat aux drogues dures. Des rats soumis à des exercices cognitifs consomment ainsi davantage de cocaïne si elle leur est proposée juste après cet effort. En

revanche, après un repos de deux à quatre heures, le niveau de consommation est comparable à celui de rats non stimulés intellectuellement. Chez l'humain, ce sont les chips et le chocolat qui sont consommés en excès après avoir planché sur un exercice complexe. Cette étude n'a pas permis d'observer des changements au niveau du cerveau. Mais **Marcello Solinas**, auteur de ces travaux,

pose cette hypothèse : « L'effort cognitif intense génère un stress et pour réduire ce stress, les circuits neuronaux impliqués dans l'appréciation des substances seraient davantage activés en guise de réconfort. » Le chercheur voudrait maintenant vérifier cette hypothèse. **A. R.**

Marcello Solinas : unité 1084 Inserm/Université de Poitiers

M. Wahab et al. *PNAS Nexus*, 22 octobre 2024 ; doi : 10.1093/pnasnexus/pgae432



© Dracovsky/Adobe Stock

➔ Placenta humain dans un récipient

Pré-éclampsie Un placenta au ralenti

La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse qui survient dans environ 5 % des cas. Elle résulte

du dysfonctionnement du placenta, cet organe éphémère qui assure des fonctions essentielles pour

le développement du fœtus. Les conséquences sont une hypertension maternelle, une accumulation de protéines dans les urines et un retard de développement intra-utérin. Dans un cas sur dix, les conséquences sont graves pour la mère ou le fœtus. « Il a été montré que le flux sanguin est diminué dans le cordon ombilical ou encore dans les artères utérines qui entourent le placenta. Mais jusque-là, les techniques ne permettaient pas de savoir ce qu'il en était au sein du placenta lui-même. C'est chose faite grâce à l'IRM

de perfusion, qui permet de suivre la circulation d'un produit injectable dans l'organisme. Nous montrons aujourd'hui, dans un modèle murin de pré-éclampsie, que le flux sanguin est réduit d'un tiers dans cet organe », explique **Hélène Collinot**, chercheuse Inserm à l'institut Cochin à Paris. Reste à évaluer les conséquences de ce phénomène et son incidence sur les symptômes de la maladie. **A. R.**

Hélène Collinot : unité 1016 Inserm/ CNRS/Université Paris-Cité

➔ H. Collinot et al. *Placenta*, 5 octobre 2024 ; doi : 10.1016/j.placenta.2024.10.004

CANCER

S'attaquer à l'environnement tumoral

Des traitements contre le cancer peuvent être très efficaces dans les modèles de recherche, mais beaucoup moins lorsqu'ils sont administrés à l'humain. Cela s'explique par la difficulté qu'ont certaines molécules à se frayer un chemin dans le milieu dans lequel baignent les cellules cancéreuses.

Gertraud Orend, chercheuse Inserm à Strasbourg, étudie ce microenvironnement tumoral depuis plusieurs années. Elle s'intéresse en particulier à la ténascine-C, une molécule qui favorise la progression du cancer, notamment en immobilisant les cellules immunitaires infiltrées dans la tumeur pour la combattre. Son équipe a donc développé un fragment de protéine baptisé Maremo qui l'empêche de



© Irena Rappaport

➔ En ciblant, dans le microenvironnement tumoral (vert), la matrice tumorale avec le peptide Maremo, les cellules T cytotoxiques (rouge) s'infiltrent dans les cellules tumorales (blanc).

se lier à d'autres molécules. Dans un modèle murin de cancer du sein, son utilisation a éradiqué un tiers des tumeurs et ralenti la croissance des autres et l'apparition de métastases. « Nous avons obtenu des résultats étonnants en l'utilisant Maremo seul. Cependant, pour obtenir une véritable guérison, il faudra peut-être l'associer avec des immunothérapies, une radiothérapie ou une chimiothérapie », conclut la chercheuse. **A. R.**

Gertraud Orend : unité 1109 Inserm/ Université de Strasbourg, Immunologie et rhumatologie moléculaire

➔ L. Chengbei et al. *PNAS*, 9 octobre 2024 ; doi : 10.1073/pnas.2404485121

Méningite néonatale Une bactérie double passe-muraille !

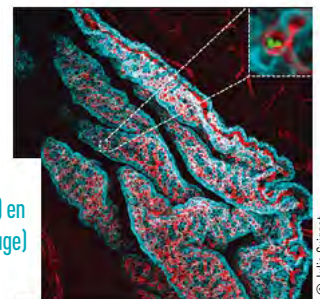
Pour se protéger des éléments pathogènes qui circulent dans le sang, le cerveau est doté de deux barrières de cellules et de capillaires sanguins qui forment la barrière hémato-encéphalique et les plexus choroïdes. L'équipe de **Julie Guignot**, chercheuse Inserm de l'institut Cochin à Paris, et ses collaborateurs du Centre de recherche en neurosciences de Lyon ont démontré comment la virulente lignée CC17 du streptocoque du groupe B à l'origine de la méningite néonatale déjoue cette double protection en traversant successivement les cellules qui la composent. La bactérie utilise tout d'abord son adhésine Srr2 (*serine-rich repeat*). Cette protéine lui permet de se fixer sur des protéines fortement exprimées chez les nouveau-nés à la surface des cellules de la barrière hémato-encéphalique. Puis, grâce à une autre adhésine, HvgA (*Hypervirulent GBS adhesin*), elle colonise les cellules des plexus choroïdes. Cette ultime traversée déclenche une forte réponse immunitaire et l'inflammation du système nerveux central. La découverte de ces liens privilégiés entre la bactérie et ces cellules ouvre la voie à des pistes thérapeutiques de cette méningite néonatale extrêmement sévère. **F. D. M.**

Julie Guignot : unité 1016 Inserm/ CNRS/Université Paris-Cité

➔ R. Deshayes de Cambronne et al. *J Clin Invest.*, 1^{er} mars 2021 ; doi : 10.1172/JCI136737

➔ E. Aznar et al. *Fluids Barriers CNS*, 16 août 2024 ; doi : 10.1186/s12987-024-00564-

➔ Coupe de cerveau de souris montrant la présence de streptocoque du groupe B (vert) en cours de franchissement depuis le sang (rouge) vers les plexus choroïdes (turquoise)



© Julie Guignot

Artères bouchées

Des contributions intestinales

L'athérosclérose ou, dit plus trivialement, le fait que les artères se bouchent est à l'origine de nombreuses maladies cardiovasculaires. Un phénomène que l'équipe de **Soraya Taleb**, chercheuse Inserm du Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (Parcc), a associé à des déséquilibres du métabolisme intestinal du tryptophane. Cet élément des protéines, apporté par l'alimentation, est « transformé » dans l'intestin en trois composés, dont des dérivés indoles produits par les bactéries du microbiote et qui ont notamment un effet anti-inflammatoire, et la sérotonine qualifiée d'« hormone du bonheur » ; des « destins » dont l'équilibre dépend de l'activité optimale de l'enzyme IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygénase 1). De fait, selon les travaux des chercheurs menés chez des souris, l'augmentation de l'activité d'IDO1 avec un régime riche en graisses et surtout pauvre en fibres entrave la synthèse des indoles, ce qui favorise l'athérosclérose, tandis qu'inhiber l'IDO1 intestinale augmente celle de la sérotonine avec la même conséquence fâcheuse sur les artères. Question traitement, trouver le juste équilibre pour IDO1 semble délicat, mais chez les souris, une supplémentation en indoles et une inhibition partielle de la synthèse de la sérotonine ont limité l'apparition de l'athérosclérose. **F. D. M.**

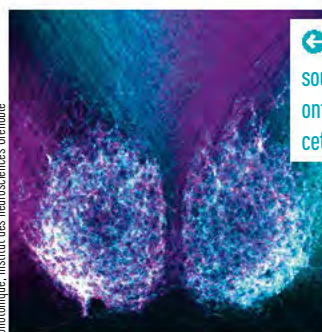
Soraya Taleb : unité 970 Inserm/Université Paris-Cité

M. Chajadine et al. *Nat Commun.*, 29 juillet 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-50807-x



⬆ Coupe de côlon de souris invalidées pour l'enzyme IDO1. Les bactéries (en rouge) sont très proches des cellules intestinales (noyau en bleu), une intrusion délétère pour les artères.

© Julia Schaefer, Homaira Nawabi / Centre d'imagerie photonique, Institut des neurosciences Grenoble



⬆ Noyau suprachiasmatique chez une souris âgée de 6 semaines. Les chercheurs ont réussi à reconnecter le nerf optique à cette petite zone du cerveau.

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Guider les nerfs

Les lésions traumatiques ou les maladies neurodégénératives induisent une destruction des nerfs, ce qui conduit à une paralysie ou encore à une cécité. Les scientifiques savent faire « repousser » ces nerfs en activant des voies cellulaires spécifiques. Malheureusement cela ne suffit pas pour récupérer les fonctions perdues. « Les nerfs repoussent bien mais ne se reconnectent pas à leurs cibles d'origine », explique **Homaira Nawabi**, chercheuse Inserm à l'Institut des neurosciences de Grenoble. Pour résoudre ce problème, son équipe a eu

l'idée de guider les extensions neuronales (axones) comme cela se fait pendant le développement embryonnaire. « Chez l'embryon, des signaux moléculaires orientent les extrémités nerveuses pour créer les bonnes connexions dans l'organisme. Puis, une fois le système en place, ces signaux s'éteignent. L'idée est de les réactiver chez l'adulte. » En travaillant chez la souris dans un modèle de lésion du nerf optique, l'équipe a retrouvé et modulé par thérapie génique ⚡ l'un de ces signaux appelé Robo/Slit. Elle est ainsi parvenue à reconnecter le nerf optique à sa cible d'origine dans le cerveau et à restaurer son activité. « C'est une première qui confirme la pertinence de notre stratégie », conclut **Homaira Nawabi**. **A. R.**

⚡ **Thérapie génique.** Thérapie qui consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie

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

⬆ C. Delpech et al. *Dev Cell.*, 16 décembre 2024 ; doi : 10.1016/j.devcel.2024.09.005

QUESACO

Chemsex

Médiatisé lors de surdoses mortelles, le *chemsex*, de l'anglais *chemical* (« produit chimique ») et *sex*, consiste en une utilisation de drogues (essentiellement les nouveaux produits de synthèse) à visée sexuelle pour initier, faciliter, prolonger ou améliorer les rapports. Cette tendance prend son essor en France vers 2010 chez les hommes ayant des relations avec des hommes, en lien avec les applications de rencontre géolocalisées. Elle concernerait entre 100 000 et 200 000 personnes dans le pays. Cette pratique peut altérer la

sexualité et engendrer un isolement social, une addiction, des troubles psychiatriques, neurologiques ou cardiovasculaires, mais aussi des complications infectieuses. Elle est donc souvent abordée sous le prisme du risque. Afin de proposer des dispositifs de prévention et de soin adaptés, **Christel Protière, Perrine Roux** et leurs collègues du laboratoire Sesstim à Marseille ont mis en évidence cinq rapports types au chemsex. Si tous considèrent possible de mettre en œuvre des stratégies de réduction des risques pendant les sessions, ils divergent par leurs motivations et leurs rapports à la drogue et à la sexualité.

Les scientifiques plaident donc en faveur de stratégies pluridisciplinaires (psychologues, infectiologues, addictologues, généralistes, acteurs communautaires...) centrées sur la trajectoire singulière de chaque chemsexeur et déployées notamment lors des consultations autour du VIH ou de la PrEP, traitement préventif contre ce virus. **A. M.**

Christel Protière, Perrine Roux : unité 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (Sesstim)

⬆ A. Benyamina, « Rapport Chemsex » rendu au ministre de la Santé, 2022

⬆ C. Protière et al. *Arch Sex Behav.*, 15 octobre 2024 ; doi : 10.1007/s10508-024-03007-z