

EN BREF

● GÉNÉTIQUE
L'ENVIRONNEMENT JOUE SUR LE PHÉNOTYPE

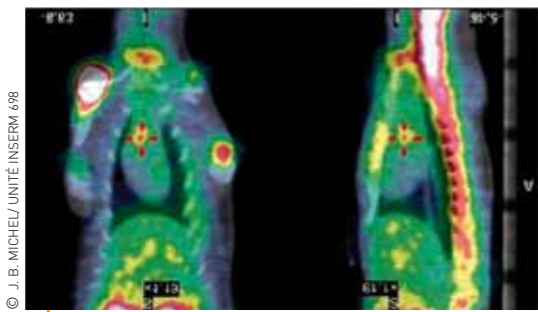
Réduire la quantité de protéines du régime alimentaire de souris pendant la gestation et la lactation aurait un impact sur l'expression des gènes chez les descendants. Une équipe de chercheurs et médecins de l'Inserm (☛), de l'INRA, du CNRS, du CEA et des Hôpitaux de Paris a montré qu'un régime alimentaire pauvre en protéines chez les mères modifie chez la nouvelle génération certaines bases de l'ADN et l'expression du gène de la leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux qui intervient dans la régulation de l'appétit et du poids corporel. Tout au long de sa vie, le groupe de souris étudié mangeait plus que le groupe témoin alors que son rapport poids/adiposité restait plus faible. Ces résultats ouvriraient-ils la voie à de nouveaux traitements des maladies nutritionnelles comme l'obésité ou le diabète de type II ? D. B.

☛ Unité 773 Inserm/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon, unité 1016 Inserm Paris 5, Institut Cochin
☛ P. Fournour et al. *FASEB J.* septembre 2011, 25, 3271-3278

● HYPERTENSION
28 RÉGIONS D'ADN IMPLIQUÉES

Alors que plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'hypertension, facteur de risque majeur de maladies cardiaques, de nouveaux marqueurs génétiques ont été identifiés. Un consortium international de chercheurs, auquel participe l'Inserm, a mené une méta-analyse sur les données génétiques de 200 000 personnes. Vingt-huit régions de l'ADN sont ainsi associées à l'hypertension. Parmi elles, 16 n'avaient jusqu'ici jamais été impliquées dans la régulation de la tension artérielle. Autant de nouvelles voies thérapeutiques à explorer ! J. C.

☛ International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. *Nature*, 11 septembre 2011 : 478 (7367) : 103-109



Visualisation d'une inflammation de la valve aortique (croix rouges) à l'aide du fucoidan

© J. B. MICHEL/UNITÉ INSERM 698

Maladies cardiovasculaires
Dépistage assisté par la marée

Extraite d'une algue marine, une molécule pourrait devenir essentielle pour la prévention cardiovasculaire. Les équipes de Jean-Baptiste Michel et Didier Letourneur (☛) ont en effet montré que le fucoidan se lie naturellement à une protéine, la P-sélectine, exprimée par les plaquettes en cas de lésion vasculaire. Couplée à un marqueur radioactif, elle permet de repérer, grâce à l'imagerie médicale, des zones vasculaires altérées, des caillots, des plaques d'athérome, ces dépôts graisseux sur les parois des artères... Avantage non négligeable : le nouvel assistant est facile à produire et à utiliser ! J. C.

☛ Unité 698 Inserm/Paris 7, Hémostase, bio-ingénierie, immunopathologie et remodelage cardiovasculaires
☛ F. Rouzet et al. *Journal of Nuclear Medicine*, septembre 2011 : 52 (9) : 1433-1440

Prostate
La prolactine (se la) joue mâle

On la connaît surtout pour son action sur les glandes mammaires. Mais la prolactine pourrait aussi jouer un rôle dans le cancer de la prostate. Son récepteur y est effectivement exprimé et la surexpression

de cette hormone, chez la souris, conduit à une désorganisation cellulaire soupçonnée de provoquer un cancer. Des essais cliniques fondés sur ces résultats sont en cours. J. C.

☛ V. Goffin et al. *Nature Review Urology*, 4 octobre 2011 ; doi : 10.1038/nrurol.2011.143

38,2 %

C'est la proportion annuelle d'Européens affectés par des troubles neurologiques ou une maladie mentale, soit 165 millions de personnes. Un résultat annoncé par le Collège européen de neuropsychopharmacologie lors de son 24^{ème} congrès en septembre 2011. Arrivent en tête de cette enquête réalisée dans une trentaine de pays les troubles de l'anxiété (14 %), l'insomnie (7 %) et la dépression majeure (6,9 %). La démence touche majoritairement les plus de 85 ans. M. L.

VIH/Tuberculose
Quand débuter les antirétroviraux ?

Après cinq ans d'essais, les résultats de l'étude CAMELIA (☛), réalisée au Cambodge, sont sans appel. Chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose, le traitement antirétroviral doit être commencé de façon très précoce, deux semaines après le démarrage des antituberculeux. La mise en place rapide de mesures thérapeutiques pourrait réduire de 50 000 à 100 000 le nombre de décès. Une révision des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé est prévue dans ce sens pour 2012. J. C.

☛ CAMELIA : Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretroviral drugs, promu par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, en partenariat avec les National Institutes of Health (États-Unis) et les autorités cambodgiennes.

☛ F. X. Blanc et al. *New England Journal of Medicine*, 20 octobre 2011 : 365 (16) : 1471-1481

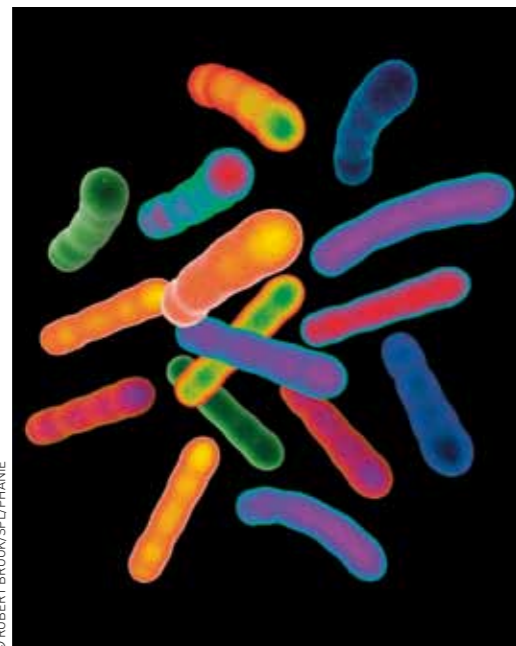


Image de synthèse de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*

© ROBERT BROOK/SPL/PHANIE

OPTOGÉNÉTIQUE

La lumière à tout faire

Soigner les diabétiques, rendre la vue aux aveugles, faire marcher les paralysés : voici les promesses de l'optogénétique. Un nouveau domaine de recherche, associant l'optique à la thérapie génique, qui révolutionne les neurosciences.



© MARTIN FUSSENEGGER

Sous l'effet de la lumière, des souris diabétiques produisent de l'insuline.

☛ Cônes

Cellules photoréceptrices de la rétine responsables de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle au centre du champ visuel

☛ Transgénèse

Technique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant, afin d'étudier leur fonctionnement ou créer des nouvelles variétés (OGM).

☛ Claire Wyart : lauréate ATIP-Avenir 2010, unité 975 Inserm/Paris 6, Centre de recherche en neurosciences de la Pitié-Salpêtrière
☛ Mathias Fradot, José-Alain Sahel et Serge Picaud : unité 968 Inserm/Paris 6, Institut de la vision

La technique consiste à modifier génétiquement des cellules afin de les rendre sensibles à la lumière. Le but : activer ou inhiber leur fonctionnement. La cible privilégiée : le neurone, dont on peut ainsi contrôler l'activité électrique à distance. Et comme nos cellules nerveuses sont impliquées dans presque toutes les fonctions biologiques de l'organisme, les champs d'application sont vastes. Ce qui a convaincu la revue *Nature Methods* de sacrer l'optogénétique « Méthode de l'année 2010 ».

« Notre compréhension des circuits neuronaux est fondée sur l'analyse des activités cérébrales, via l'imagerie médicale, ou les enregistrements électriques des neurones. Jusqu'à présent nous avons essayé d'établir le rôle de structures cérébrales en corrélant un comportement, une pensée ou un trouble neurologique avec l'activité neuronale correspondante, explique Claire Wyart (☛), chef d'équipe au Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris. L'optogénétique nous permet de cibler des neurones spécifiques, et de tester leurs rôles en les activant ou en les inhibant pendant une tâche comportementale ou l'apparition d'un trouble. » Depuis cinq ans, la chercheuse explore ainsi les arcanes des

circuits neuronaux impliqués dans la locomotion dans un petit vertébré transparent, le poisson-zèbre. Et les résultats sont encourageants. « Nous avons mis en évidence la fonction de neurones spécifiques dans la moelle épinière et les circuits qu'ils activent. L'enjeu est, à long terme, de pouvoir stimuler les circuits qui perdurent après une lésion, afin de développer des interfaces moelle/machine chez l'homme. »

Au niveau thérapeutique, cette technique ouvre de multiples perspectives. L'équipe de Martin Fussenegger à l'École polytechnique fédérale de Zurich soigne des souris diabétiques en alliant l'optogénétique à la biologie synthétique, qui permet de constituer des lignées de cellules aux fonctions biologiques choisies. Des cellules modifiées comportant une protéine photosensible et une autre qui stimule la production d'insuline leur ont été implantées. Résultat : sous l'effet de la lumière, les souris malades produisent de l'insuline !

Mais les avancées les plus spectaculaires sont réalisées à l'Institut de la vision, à Paris, où Mathias Fradot, José-Alain Sahel et Serge Picaud (☛) posent les jalons de traitements d'avenir de la cécité, en collaboration avec le groupe de Boton Roska, au *Friedrich Miescher Institute* à Bâle. En introduisant dans la rétine une protéine photosensible, l'halorhodopsine, ils ciblent les cônes (☛) endommagés pour les rendre à nouveau capables de répondre aux stimulations lumineuses. « Les tests sur la souris et la rétine humaine post mortem mettent en évidence une réelle récupération. Mais il faut encore confirmer que les signaux générés par la rétine pour le cortex visuel sont similaires à ceux d'une vision normale », précise Mathias Fradot. Du reste, cette méthode permet pour l'instant de ne restituer qu'une vision de faible sensibilité, et en noir et blanc. « L'enjeu sera d'introduire d'autres protéines de différentes sensibilités au spectre lumineux pour rétablir une vision en couleur. » L'optogénétique n'a donc pas fini de déclarer les travaux des neurobiologistes. ■ Betty Mamane

Genèse d'une idée lumineuse

L'optogénétique est née à la fin des années 1990 grâce aux travaux de Peter Hegemann, Ernst Bamberg et Georg Nagel à l'Institut Max Planck de Francfort. Les chercheurs allemands ont montré que le déplacement d'une algue unicellulaire grâce à de la lumière bleue était dû à l'expression d'une protéine photosensible, la channelrhodopsine. Ed Boyden, du MIT, et Karl Deisseroth, de l'université Stanford, ont ensuite eu l'idée de modifier des neurones animaux par transgénèse (☛) pour qu'ils expriment cette protéine et deviennent ainsi contrôlables par la lumière. Depuis, l'optogénétique ne cesse de trouver des applications diverses et variées.