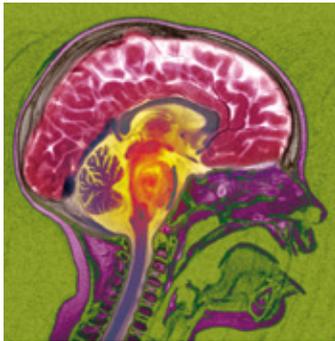


Cancer du cerveau Un modèle porcin du glioblastome

© SIMON FRASER / SPL/PHANIE



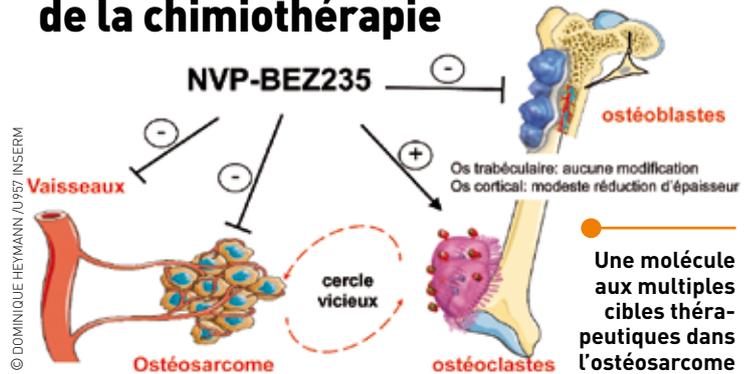
Une tumeur des cellules gliales, ou glioblastome, vue par IRM (en orange)

tel dispositif chez les malades, il est indispensable de l'évaluer dans un modèle animal. À cette fin, l'équipe de François Berger (☛), neuro-cancérologue à Grenoble, a développé des cochons atteints de glioblastome en leur greffant des cellules tumorales humaines. Les cerveaux humains et porcins présentant des similitudes, notamment au niveau de la taille, l'évaluation de l'injection intracrânienne des traitements anticancéreux va donc pouvoir débiter. **F. D. M.**

☛ François Berger : unité 836 Inserm - Université Joseph-Fourier, Institut des neurosciences
 ■ L. Selek et al. *Journal of Neuroscience Methods*, 15 janvier 2014 ; 221 : 159-65

Les traitements de chimiothérapie du glioblastome, un cancer du cerveau, se heurtent à la barrière hémato-encéphalique qui limite leur passage du sang vers le cerveau. Pour gagner en efficacité, il faudrait les injecter, en continu et très lentement, directement dans le cerveau. Mais avant d'implanter un

Ostéosarcome Augmenter l'efficacité de la chimiothérapie



Malgré des progrès dans les traitements de l'ostéosarcome, un cancer des os, la chimiothérapie n'est pas totalement efficace. L'unité Inserm et équipe labellisée Ligue nationale contre le cancer 2012, dirigée par Dominique Heymann (☛) à Nantes, a montré dans des modèles murins, que le NVP-BEZ235, une molécule qui inhibe le métabolisme cellulaire (☞), ralentit la progression des tumeurs et améliore la durée de vie des souris. En cours d'évaluation chez des malades pour d'autres cancers, cette molécule pourrait être proposée en complément de la chimiothérapie de l'ostéosarcome. **F. D. M.**

☛ Dominique Heymann : unité 957 Inserm - Université de Nantes, Physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives
 ■ B. Gobin et al. *Cancer Letters*, 28 mars 2014 ; 344 (2) : 291-8

☞ Métabolisme cellulaire
 Ensemble des réactions qui se produisent dans une cellule

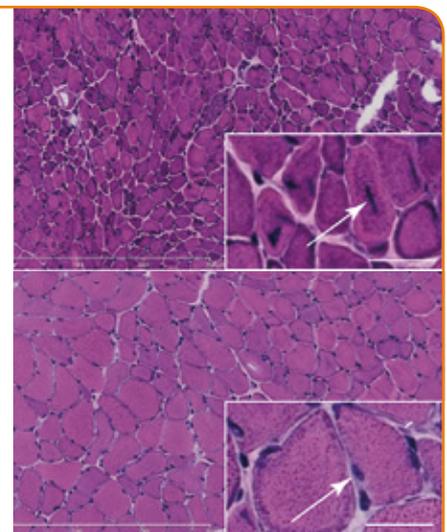
Myopathies centronucléaires

Deux gènes mutés se compensent

La myopathie myotubulaire est due à des anomalies du gène de la myotubularine. Elle se manifeste, dès la naissance, chez un nourrisson sur 50000 et entraîne le décès dans l'enfance. C'est donc la forme la plus sévère des myopathies centronucléaires (☞), qui implique deux autres gènes : celui de l'amphiphysine 2 et de la dynamine 2. Autre point commun : la myotubularine et la dynamine 2 sont des protéines qui interviennent dans l'organisation des cellules musculaires. On supposait donc que leur fonctionnement était lié. Restait à le prouver. L'équipe de Jocelyn Laporte (☛), à Illkirch, a observé, dans les cellules de malades et chez des souris modèles de cette myopathie, que la quantité de dynamine 2 est supé-

rieure à la normale, comme si elle n'était plus régulée faute de myotubularine. Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs ont alors généré des souris à la fois sans myotubularine et dont l'expression de la dynamine 2 est diminuée. Alors que les souris uniquement sans myotubularine meurent au bout de 1 à 3 mois, celles-ci ont recouvré une force musculaire normale et ont vécu deux ans, espérance de vie habituelle de ces animaux. Autrement dit, la myopathie myotubulaire a été « guérie » grâce à la diminution de la dynamine 2 pourtant à l'origine d'une autre myopathie. Des résultats certes surprenants, mais très encourageants, qui ouvrent la voie à une thérapie de la myopathie myotubulaire fondée sur une inhibition de la dynamine 2. **F. D. M.**

☛ Jocelyn Laporte : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch
 ■ B. S. Cowling et al. *The Journal of Clinical Investigation*, 24 février 2014 (en ligne) doi : 10.1172/JCI71206



© BELINDA S. COWLING / I.G.B.M.C

En haut : fibres musculaires petites avec des noyaux centraux (souris myopathes sans myotubularine), en bas : retour à la normale après réduction de la dynamine 2

☞ Myopathie centronucléaire

Myopathie caractérisée par des noyaux situés au centre des cellules musculaires au lieu d'être en périphérie

PALUDISME

Méthode contre les rechutes

Une équipe de chercheurs coordonnée par Dominique Mazier (☛) et Georges Snounou (☛), à Paris, est parvenue à cultiver durant 40 jours des cellules hépatiques infectées par la forme dormante de *Plasmodium cynomolgi*, espèce de parasite responsable du paludisme chez le singe. Nommée hypnozoïte, cette forme du parasite provoque une infection sanguine lors de son « réveil » et donc une crise de paludisme. Mettre en culture les hypnozoïtes aussi longtemps a permis, pour la première fois, de les analyser. En identifiant une nouvelle molécule capable de les réveiller, les chercheurs ont également élaboré une nouvelle stratégie « *Wake & Kill* » [« Réveiller et tuer »] pour éliminer les rechutes de paludisme, associant cette molécule (*Wake*) aux traitements disponibles et efficaces contre le parasite en cours de multiplication (*Kill*). **L. L.**

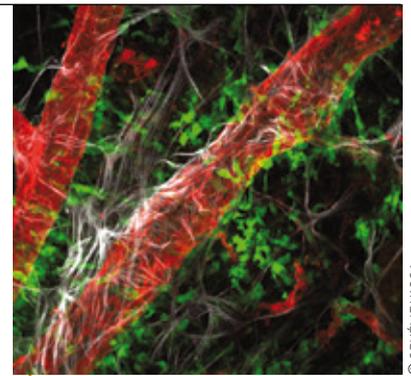
☛ Dominique Mazier, Georges Snounou : unité 1135 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses

☛ L. Dembélé, J.-F. Franetich et al. *Nature Medicine*, 9 février 2014 (en ligne) doi:10.1038/nm.3461

Rétinopathies
La thérapie génique possible

La barrière hémato-rétinienne (BHR) contrôle les échanges entre le sang et la rétine. Or, sa rupture est associée à diverses pathologies comme la rétinopathie diabétique ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Deniz Dalkara (☛) et ses collègues de l'Institut de la vision ont montré, chez des souris modèles de ce phénomène de perméabilité pathologique de la BHR, que la rétine devient plus perméable

aux vecteurs viraux (☛) de type AAV (pour *Adeno Associated Virus*), mais que la rupture de la BHR n'entraîne pas leur fuite vers le sang. Un bon point puisque cela limite la diffusion de ces vecteurs vers des tissus autres que la rétine malade. « Ces résultats indiquent que les thérapies géniques de pathologies liées à la rupture de cette barrière sont envisageables, » conclut la chercheuse. **F. D. M.**



Vecteur viral AAV (en vert) au niveau de la barrière hémato-rétinienne

☛ Deniz Dalkara : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie
☛ O. Vacca et al. *Glia*, mars 2014 ; 62 (3) : 468-76

Vecteur viral

Virus modifié qui sert à apporter un gène thérapeutique aux cellules.

QUESACO ?
comme Quinolone

Dérivées de l'acide nalidixique, découvert en 1962, les quinolones forment une grande famille de molécules de synthèse – objets de plusieurs milliers de brevets – utilisées comme antibactériens contre différents types d'infections : respiratoire, ostéo-articulaire, urogénitale, méningée ou plus généralisée telle que la septicémie. Elles bloquent la réplication de l'ADN bactérien en inhibant l'activité d'enzymes impliquées dans l'enroulement et le dépliement de la double hélice. Comme pour de nombreux autres antibiotiques, l'utilisation excessive des quinolones a entraîné l'apparition de résistance. Un phénomène étudié par Patrice Nordmann (☛) et son équipe, au même titre que les résistances à de nombreux autres antibiotiques. **F. B.**

☛ Patrice Nordmann : unité 914 Inserm - Université Paris-Sud 11, Résistances émergentes aux antibiotiques

Alzheimer et protéine Tau
Nouveau mécanisme de transfert

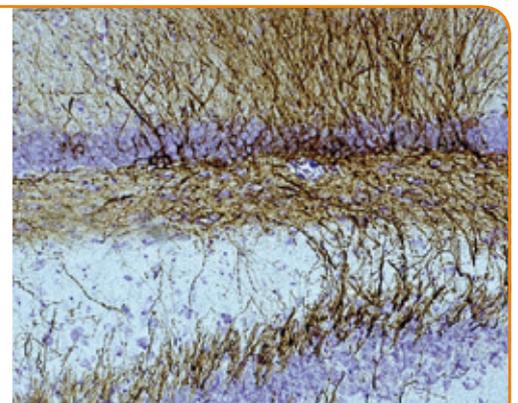
Les protéines Tau sont essentielles à la stabilité des neurones du cerveau. Dans de nombreuses maladies appelées « tauopathies », la plus connue étant la maladie d'Alzheimer, elles s'agrègent en

filaments pour conduire à une dégénérescence neuronale. Cette dernière se propage dans le cerveau. Cependant, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui y participent ne sont pas encore identifiés. En injectant un vecteur contenant le gène de la protéine Tau humaine sauvage (☛) dans l'hippocampe de rat, l'équipe Inserm de Luc Buée (☛), à Lille, a découvert un mécanisme de son transfert à

travers les synapses (☛) des neurones de l'hippocampe ventral vers des neurones secondaires situés dans les systèmes olfactifs et limbiques du cerveau. Ce travail ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les approches d'immunothérapie anti-Tau dans la maladie d'Alzheimer et d'autres tauopathies. **L. L.**

☛ Luc Buée : unité 837 Inserm/CHRU Lille - Université Lille 2 Droit et santé, Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert

☛ S. Dujardin et al. *Acta Neuropathologica Communications*, 30 janvier 2014 (en ligne) doi:10.1186/2051-5960-2-14



Ci-dessus : neurones primaires, ci-contre : neurones secondaires ; la couleur brunâtre (sur les 2 photos) met en évidence la protéine Tau sous forme hyperphosphorylée.

Sauvage

Se dit de la forme d'un gène la plus représentée.

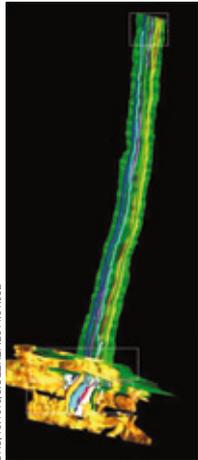
Synapse

Zone de contact entre deux neurones, ou entre un neurone et une autre cellule

Embryologie

Des cils très sensibles

Pendant les premiers stades du développement



© GOETZ ET AL., ENDOTHELIAL CILIA-MEDIATED LOW-FLOW SENSING DURING ZEBRAFISH VASCULAR DEVELOPMENT. CELL REPORTS (2014), HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.CELREP.2014.01.032

Cil artériel (en vert) à la surface de la membrane cellulaire (en jaune)

embryonnaire, la formation du système vasculaire dépend de l'intensité du flux sanguin naissant, ainsi que des angles de courbures des cils cellulaires présents sur la paroi des vaisseaux. C'est ce que révèle l'étude menée par Julien Vermot (☞) et ses collègues de l'IGBMC, sur des embryons de poisson zèbre. Très souples, ces cils sont sensibles au moindre déplacement de sang. En se pliant, ils provoquent une entrée de calcium

dans les cellules endothéliales, proportionnelle à l'angle de courbure. Une condition indispensable au développement du réseau sanguin, indiquent les chercheurs, sans pouvoir expliquer pour le moment le mécanisme en jeu. Une fois que le système vasculaire est en place et que le flux sanguin devient plus intense, les cils disparaissent. **V. R.**

☞ Julien Vermot : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

📖 J. Goetz et al. *Cell Reports*, 20 février 2014 (en ligne) doi : 10.1016/j.celrep.2014.01.032

Apprentissage des odeurs

Le pouvoir de la noradrénaline

L'odorat des mammifères est régi par le bulbe olfactif — une sorte de décodeur des odeurs — qui fonctionne moins bien avec l'âge. L'équipe de Nathalie Madaïron (☞), du Centre de recherche en neurosciences de Lyon, a montré, chez des souris âgées, que cette altération est due à une baisse de l'activité de la noradrénaline,

une substance qui agit notamment sur les neurones du bulbe olfactif. Or, en stimulant sa libération, les chercheurs ont aussi constaté que les souris retrouvent leur capacité à apprendre des odeurs nouvelles. Malgré l'âge, les neurones du bulbe olfactif sont donc encore fonctionnels ; ils ont juste besoin d'un petit coup de fouet pour s'activer. **F. D. M.**

☞ Nathalie Madaïron : unité 1028 Inserm/ Université Saint-Étienne-Jean-Monnet/ CNRS - Université Claude-Bernard Lyon 1

📖 M. Moreno et al. *Neurobiology of Aging*, mars 2014 ; 35 (3) : 680-91



© NATHALIE MADAÏRON/ U1028 INSERM

Les neurones du bulbe olfactif peuvent être stimulés.

Acides aminés La drosophile choisit son repas



© DAVID M. PHILLIPS/BSIP

Pour garantir leur équilibre en acides aminés essentiels (☞), de nombreuses espèces ont la capacité de détecter un manque de ces composants dans les aliments et de rechercher une nourriture plus complète. En utilisant le modèle de la drosophile, Marianne Bjordal (☞), sous la direction de Pierre Léopold (☞) de l'Institut de biologie Valrose à Nice, a découvert le mécanisme cérébral à l'origine de ce contrôle de la prise alimentaire :

lorsque le contenu en acides aminés essentiels dans la nourriture est pauvre, des protéines de type kinase (☞), présentes dans trois neurones dopaminergiques (☞) chez la larve, sont activées, induisant un arrêt de la prise alimentaire. Ces protéines étant conservées de la drosophile à l'homme, c'est la preuve que les circuits dopaminergiques jouent un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire. **L. L.**

☞ Marianne Bjordal, Pierre Léopold : unité 1091 Inserm/CNRS - Université Nice-Sophia Antipolis

📖 M. Bjordal et al. *Cell*, 30 janvier 2014 ; 156 : 510-521

☞ Acides aminés essentiels

Acides aminés non synthétisés par l'organisme et devant être apportés par l'alimentation

☞ Kinase

Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre et dont le rôle est de réguler l'activité de la cellule

☞ Dopaminergique

Qui sécrète de la dopamine, l'une des substances chimiques libérées par les neurones.