

Membrane amniotique

Membrane prélevée sur un placenta

Épithélium

Tissu formé de cellules juxtaposées et solidaires, qui recouvre soit les surfaces externes, soit les cavités internes de l'organisme.

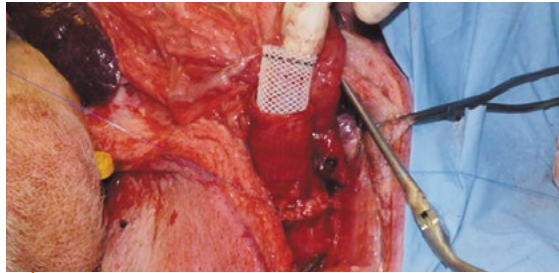
Glandes sous-muqueuses

Glandes tubuleuses ramifiées composées de cellules à mucus, situées dans la paroi de l'œsophage

► Tigran Poghosyan, Pierre Cattan : unité 1160 Inserm - Université Paris Diderot - Paris 7 et CIC BT-Saint-Louis 1427

► T. Poghosyan *et al. Surgery*, juillet 2015
doi : 10.1016/j.surg.2015.01.020

Ingénierie tissulaire Un substitut pour l'œsophage



© JOURNAL OF VISCERAL SURGERY

Remplacement de l'œsophage cervical par le substitut, au centre

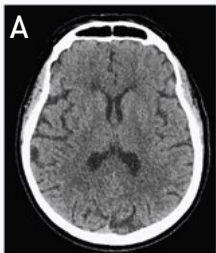
pour deux semaines de maturation. Les chercheurs ont alors expérimenté trois approches : la greffe du substitut seul, celle d'une endoprothèse seule - un tube en plastique qui remplace la partie endommagée de l'œsophage - et, enfin, celle du substitut placé autour de l'endoprothèse qui est retirée au bout de six mois. Contrairement aux autres, les cochons traités par cette dernière approche ont retrouvé une autonomie nutritionnelle même après le retrait de l'endoprothèse. En outre, neuf mois après la greffe, le substitut présentait toutes les caractéristiques tissulaires d'un œsophage naturel : un épithélium (👉) mature, des glandes sous-muqueuses (👉) et des cellules musculaires. Comme l'indique Tigran Poghosyan, « *ce substitut ne sera pas proposé dès demain à l'homme, mais ces travaux confirment le potentiel de l'ingénierie tissulaire* ».

F. D. M.

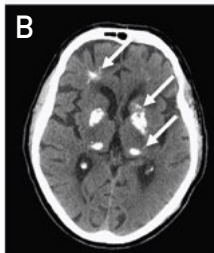
En cas de cancer ou de malformation congénitale de l'œsophage, l'ingénierie tissulaire pourrait permettre de remplacer une partie de l'organe lésé. C'est ce que Tigran Poghosyan (👁️), dans l'équipe de Pierre Cattan (👁️) du CIC-Biothérapies de l'hôpital Saint-Louis (Paris), vient de tester avec un œsophage « made in » laboratoire chez des cochons nains auxquels cinq centimètres de cette partie du tube digestif ont été enlevés. Composé d'une matrice de collagène recouverte de cellules souches musculaires humaines, ce substitut est entouré d'une membrane amniotique (👉) qui accueille des cellules épithéliales buccales de cochons. L'ensemble est placé dans l'abdomen des animaux

Calcifications cérébrales Un exportateur de phosphate responsable

Sujet sain



Patient CCPF



© D. GIOVANNINI ET G. NICOLAS

Scanners cérébraux en coupe axiale de 2 sujets (normal à gauche, porteur de calcifications à droite). Les flèches blanches indiquent les calcifications.

Les dérèglements de la concentration en phosphate dans le cerveau sont associés aux calcifications cérébrales primaires familiales (CCPF), une maladie génétique rare caractérisée par des troubles neurologiques ou psychiatriques. Le gène *XPR1*, connu depuis 2013, code pour un exportateur de phosphate.

Une équipe de l'université de Californie avait déjà identifié une mutation dans ce gène à l'intérieur d'une grande famille atteinte de CCPF. Dans le cadre d'une collaboration franco-américaine, ce gène a été séquencé chez 47 patients français par l'unité Inserm 1079 (👁️) : la même mutation ainsi que trois nouvelles ont été identifiées. De son côté, l'équipe de l'IGMM (👁️) a étudié l'ensemble des mutations de *XPR1* sur le plan

fonctionnel : elles réduisent l'export du phosphate de la cellule. Il s'y accumule et entraîne la précipitation du calcium, causant les CCPF. Un pas de plus vers l'élucidation du mécanisme de calcification impliqué dans de nombreuses autres maladies.

T. G.

► Unité 1079 Inserm - Université de Rouen, Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques
► UMR 5535 CNRS/Université de Montpellier, Institut de génétique moléculaire de Montpellier (IGMM)

► A. Legati *et al. Nature Genetics*, juin 2015 ; 47 (6) : 579-81 doi : 10.1038/ng.3289

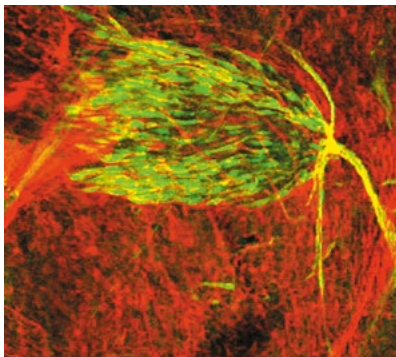
Accident vasculaire cérébral

L'alcool doublement mauvais

L'excès d'alcool est connu pour augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Des recherches menées chez la souris par Marina Rubio (👁️) montrent que son effet délétère ne s'arrête pas là : non seulement l'alcool aggrave les lésions causées par les AVC, mais il compromet aussi l'action du seul traitement disponible, la thrombolyse. Celle-ci tente de dissoudre les caillots de sang à l'origine de l'AVC grâce à l'injection d'une enzyme, l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA. Or, en cas d'exposition à l'alcool, le foie est affecté et n'élimine pas correctement ce tPA. En excès dans le sang, il perd alors son effet bénéfique et peut même se révéler toxique pour le cerveau. Des résultats à prendre en compte au moment de prescrire, ou non, ce traitement aux victimes d'AVC. S. P.

► Marina Rubio : unité 919 Inserm - Université de Caen Basse-Normandie, Serine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire

► E. Lemarchand *et al. Stroke*, juin 2015 ; 46 (6) : 1641-50
doi : 10.1161/STROKEAHA.114.007143



© LUCILE MIQUEROL

Infarctus du myocarde chez la souris : en vert, formation de nouveaux vaisseaux, en forme de fleur, qui partent de l'endocarde (en rouge) et se ramifient dans la zone atteinte (microscopie confocale).

Infarctus du myocarde Bouquet de nouveaux vaisseaux

Grâce à des souris modèles de l'infarctus du myocarde, Lucile Miquerol (☛) dans l'équipe de Robert Kelly (☛), directeur de recherche Inserm à l'IBDM, en collaboration avec celle de Sylvain Richard (☛) à Montpellier, ont découvert de nouveaux vaisseaux

cardiaques qui apparaissent dans le tissu cardiaque lésé. Ceux-ci - appelés « fleurs endocardiaques » du fait de leur aspect - poussent depuis l'endocarde, la couche interne du ventricule, et non à partir de l'enveloppe extérieure du cœur, comme habituellement

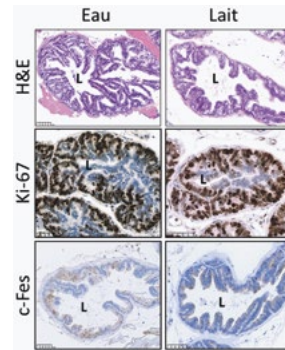
rapporté. En outre, l'endocarde adopte des propriétés tissulaires caractéristiques des artères. Seul bémol : les « fleurs », sans doute pas assez matures, ne suffisent pas à revasculariser la zone lésée. En revanche, comme l'endocarde est relativement facile d'accès, il pourrait

être envisagé de stimuler la pousse de ces « bouquets » de vaisseaux. F. D. M.

☛ Lucile Miquerol, Robert Kelly : UMR 7288 CNRS/Aix-Marseille Université, Institut de biologie du développement de Marseille
☛ Sylvain Richard : unité 1046 Inserm/CNRS - Université de Montpellier, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles
📄 L. Miquerol et al. *Circulation Research*, 22 mai 2015, 116 (11) : 1765-71

Cancer de la prostate Le lait hors de cause chez la souris

La consommation régulière de lait favorise-t-elle le cancer de la prostate ? À cette question, les études épidémiologiques (☞) répondent de façon contradictoire. C'est pourquoi l'équipe de Vincent Goffin (☛) a décidé d'évaluer ces effets chez deux modèles murins. L'un présente une hyperplasie bénigne (☞) à un stade précoce, le second, une forme pré-maligne du cancer de la prostate. Résultat : la consommation élevée de lait en poudre reconstitué, équivalant chez l'homme à 2 litres de lait par jour, durant 15 à 27 semaines, n'a pas favorisé la progression de l'hyperplasie dans le premier modèle, ni celle des lésions pré-tumorales dans le second. Cependant, les chercheurs restent prudents car le régime était limité dans le temps, et l'anatomie des prostatas humaines et celle des prostatas murines diffèrent. Ils suggèrent donc de nouvelles études avec des délais plus longs et d'autres modèles murins de tumorigénèse (☞) prostatique. F. D. M.



© VINCENT GOFFIN/INSERM U1151

Par rapport à un régime classique (à gauche), la consommation de lait (à droite) ne modifie ni l'organisation des tissus des glandes prostatiques (H&E), ni leur indice de prolifération (Ki-67), ni l'immunomarquage de ce cancer.

Études épidémiologiques

Études de facteurs agissant sur la santé de populations données

Hyperplasie bénigne

Augmentation du volume de la prostate due à une prolifération non cancéreuse de ses cellules

Tumorigénèse

Constitution d'une tumeur

☛ Vincent Goffin : unité 1151 Inserm/CNRS - Université Paris-Descartes, Institut Necker-Enfants malades, Centre de médecine moléculaire, Laboratoire de physiopathologie des hormones PRL/GH
📄 S. Bernichtein et al. *PLoS One*, 4 mai 2015 doi : 10.1371/journal.pone.0125423

X QUESACO ? comme Xeroderma pigmentosum

Derrière ce nom latin, *xeroderma pigmentosum*, se cache la maladie des « enfants de la Lune ». Les jeunes patients qui en souffrent doivent leur surnom à sa principale caractéristique : une hypersensibilité cutanée aux ultraviolets, présents dans la lumière du soleil, qui leur interdit de s'exposer au jour. D'origine génétique, elle touche un nouveau-né sur 1 000 000. Les responsables ? les mécanismes défaillants de réparation de l'ADN. Ainsi, les cellules de la peau, dont l'ADN est lésé par l'exposition aux UV, sont susceptibles de devenir cancéreuses. De plus,

de nombreux autres symptômes sont associés à cette pathologie : troubles du développement et de la croissance, lésions oculaires, déficits neurologiques. Pour l'heure, de nombreuses recherches sont mises en œuvre afin de trouver un traitement qui permettrait de pallier la défaillance de ces mécanismes. C'est dans cette optique que l'équipe de l'IGBMC dirigée par Frédéric Coin (☛) et Jean-Marc Egly (☛) oriente ses recherches sur TFII-H. Lorsqu'il est muté, ce complexe protéique (☞) fait partie des éléments capables de déclencher des pathologies du type

de *xeroderma pigmentosum*. L'étude de l'ensemble de ces facteurs permettra de mieux comprendre les mécanismes liés à ces maladies et, à terme, de trouver un traitement pour ces enfants qui en oublieront donc leur triste surnom. W. G.

☛ Frédéric Coin, Jean-Marc Egly : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, équipe Expression et réparation du génome
📄 A. Singh et al. *The American Journal of Human Genetics*, 5 février 2015 ; 96 (2) : 194-207

Complexe protéique

Ensemble de protéines formant une structure physique cohérente et réalisant une fonction précise

Myopathie

Désagréger la desmine ?

Maladie génétique rare qui se traduit par une dégénérescence des différentes fibres musculaires avec l'âge, la desminopathie est une myopathie due à des mutations du gène de la desmine, une protéine qui intervient dans la solidité et l'élasticité de ces fibres.

Ces anomalies entraînent soit la formation d'agrégats protéiques dans la cellule musculaire, soit la perte de la fonction de la desmine. Grâce à des poissons-zèbres modèles de la pathologie, l'équipe de Julien Vermot (✉) de l'IGBMC, à Strasbourg, a montré que les agrégats sont plus toxiques que l'absence de desmine. En effet, les poissons ayant des agrégats présentent des problèmes importants de

mobilité et des perturbations de la modulation des ions calcium, capitaux pour la contraction musculaire, notamment au niveau du cœur. Les poissons dépourvus de desmine sont, eux, moins affectés. Forts de ce constat, les chercheurs ont ensuite évalué deux pistes thérapeutiques, toujours chez le poisson-zèbre. Ainsi, l'antibiotique doxycycline entraîne la formation d'agrégats plus petits et dissout, en partie, ceux déjà formés. En outre, il est possible d'empêcher la production de desmine grâce à des morpholinos, des ARN antisens (🔗) qui perturbent la traduction du gène en protéine. Reste maintenant à évaluer si ces phénomènes sont aussi présents chez les patients humains. **F. D. M.**



ARN antisens

Petite molécule d'ARN qui « se colle » à certaines séquences de l'ARN issu d'un gène et empêche leur lecture par la machinerie cellulaire.

✉ Julien Vermot : unité 964 Inserm/ CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

📄 C. Ramsbacher et al. *Cell Reports*, 3 juin 2015
doi : 10.1016/j.celrep.2015.05.010

Paludisme

La rate, un filtre pour éviter de transmettre le parasite ?

Les personnes atteintes de paludisme participent, malgré elles, à la transmission de la maladie. Certains de leurs globules rouges contiennent, en effet, des gamétocytes, les cellules sexuées du parasite, qui, transmises au moustique, perpétuent

le cycle parasitaire. Dans l'équipe de Pierre Buffet (👨‍🔬), Julien Duez (👨‍🔬) et ses collaborateurs cherchent à rigidifier ces gamétocytes qui seraient ainsi reconnus par la rate et exclus de la circulation sanguine. En effet, la rate filtre en permanence le sang

et élimine les cellules sanguines devenues rigides car détériorées ou en fin de vie. Pour examiner l'effet de différentes substances sur la déformabilité des gamétocytes, ces chercheurs ont optimisé un dispositif reproduisant in vitro le filtre mécanique splénique. Ce nouvel outil permet de tester simultanément sur une microplaque et de manière automatisée 96 composés, ce qui ouvre la voie à un criblage

Tissu cérébral

Un implant pour régénérer les neurones

La régénération du tissu neuronal est un véritable défi pour l'avenir et les chercheurs utilisent toutes leurs armes pour lutter contre la neurodégénérescence qui tend à augmenter, notamment avec le vieillissement de la population. Dans cet objectif, Laurence Vaysse (👩‍🔬), de l'unité Inserm 825, et ses collègues toulousains sont parvenus à mettre au point un échafaudage implantable capable de diriger la croissance des axones (👉) au sein des tissus endommagés. Testé sur un rat présentant un déficit moteur, ce maillage 3D de polydiméthylsiloxane (PDMS) - un polymère (👉) organo-minéral - de 2 mm sur 5 mm et 300 microns d'épaisseur, en combinaison avec des cellules neuronales, a permis au rongeur de recouvrer un usage fonctionnel de son membre antérieur trois mois après implantation. Des résultats prometteurs pour la recherche neurologique. **T. G.**

👉 **Axone**

Prolongement de neurones

👉 **Polymère**

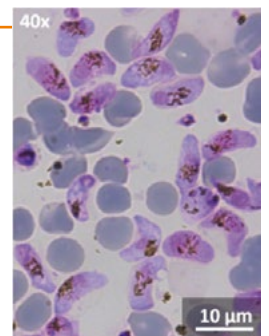
Substance composée de molécules caractérisées par la répétition, un grand nombre de fois, d'un ou de plusieurs atomes ou groupes d'atomes

👩‍🔬 **Laurence Vaysse** : unité 825 Inserm - Université Toulouse III-Paul-Sabatier, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

📄 L. Vaysse *et al.* *Biomaterials*, 4 mai 2015 (en ligne). doi : 10.1016/j.biomaterials.2015.04.019

Gamétocytes, cellules sexuées du parasite, ici colorées au bleu de Giemsa

médicamenteux. De plus, ils ont montré que l'efficacité des composés sélectionnés pouvait être confirmée in vivo chez la souris. Ces résultats permettent d'envisager une approche thérapeutique originale, où une fonction simple de la rate contribuerait au contrôle du paludisme. **S. P.**



© PIERRE BUFFET CIMI PARIS/INSERM U1135

👨‍🔬 **Pierre Buffet, Julien Duez** : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses - LabEx Gr-Ex, Biogenèse et pathologies du globule rouge

📄 J. Duez, J. Holleran *et al.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4 mai 2015 (en ligne) doi : 10.1128/AAC.05030-14