

CANCER

Les BH3 mimétiques préfèrent les BCL-2 libres



© Equipe Philippe Juin / U1232 / Inserm

➔ En vert, une cellule tumorale de cancer du sein traitée avec une molécule BH3 mimétique est en train de mourir.

Les molécules BH3 mimétiques sont un traitement anti-cancer en développement, très prometteur. Elles doivent leur nom à la présence d'une partie similaire au domaine BH3 d'une protéine, dont elles reproduisent la capacité à favoriser la mort cellulaire programmée, en bloquant l'activité de protéines baptisées BCL-2. Problème : ce traitement laisse souvent des cellules cancéreuses survivantes. **Philippe Juin** et ses collègues viennent d'expliquer pourquoi : les BH3 mimétiques sont beaucoup plus efficaces

contre les BCL-2 flottant à l'intérieur de la cellule, dans le cytosol, que contre celles qui sont fixées aux membranes des mitochondries (des structures intracellulaires), plus difficiles à atteindre. L'équipe tente désormais d'élucider les mécanismes permettant la mobilité des BCL-2 des mitochondries vers le cytosol, pour augmenter l'efficacité des traitements. **K. B.**

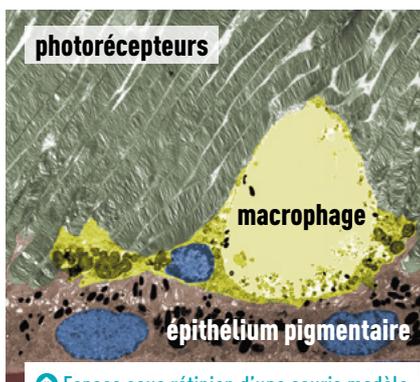
Philippe Juin : unité 1232 Inserm/CNRS/ Université d'Angers – Université de Nantes, Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers

📄 J. Pécot *et al. Cell Reports*, 30 décembre 2016, doi : 10.1016/j.celrep.2016.11.064

DMLA

Un rôle du facteur H explicité

Quel est le lien entre la péritonite, une inflammation du péritoine, et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ? Une histoire de facteur H du complément (CFH), une molécule impliquée dans la phagocytose et l'immunité innée, et de macrophages, cellules du système immunitaire chargées d'absorber et digérer les corps étrangers. Sur des modèles murins de DMLA et de péritonite, **Florian Sennlaub** et son équipe à l'Institut de la vision ont démontré que le CFH se lie aux macrophages et inhibe l'activation de leurs récepteurs CD47, étape nécessaire à leur élimination dans la phase résolutive d'inflammation aiguë. Un variant du CFH, nommé CFH H402, constitue un facteur de risque majeur pour la DMLA : il retarde plus fortement cette élimination, ce qui peut expliquer l'accumulation chronique de macrophages pathogéniques dans la DMLA. Tout en explicitant l'implication du variant CFH H402 dans la DMLA, ces résultats suggèrent un nouveau rôle du CFH dans l'inflammation et une nouvelle stratégie thérapeutique jouant sur l'activation de CD47 pour induire la résolution des inflammations chroniques. **A. F.**



➔ Espace sous-rétinien d'une souris modèle de la DMLA, observé en microscopie électronique à transmission en fausse couleur. L'accumulation de macrophages dans cet espace est un signe de la maladie.

🔴 **DMLA.** Maladie qui touche la macula, zone centrale de la rétine, chez les personnes de plus de 50 ans, et peut entraîner la perte de la vision centrale.

🔴 **Complément.** Système d'une trentaine d'enzymes impliquées dans la réponse immunitaire

🔴 **Phagocytose.** Ingestion et destruction de particules ou microorganismes

Florian Sennlaub : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut de la vision, équipe Inflammation, dégénérescence et remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienne

📄 B. Calippe *et al. Immunity*, 21 février 2017

EN BREF

Cancer du foie

L'insuline néfaste ?

Si l'insuline est bien connue pour son rôle clé dans la régulation de la glycémie, elle l'est moins pour ses effets déclenchant ou aggravant dans de nombreux tumeurs. Les travaux d'**Anne-Françoise Burnol**, à l'Institut Cochin, ont montré que l'insuline a des effets prolifératifs dans le foie et qu'ils sont sous le contrôle de Grb14, un inhibiteur de l'activité du récepteur de l'hormone. De plus, en s'intéressant à 86 patients atteints d'hépatocarcinomes, les chercheurs ont montré que l'expression de Grb14 est fortement diminuée dans 60 % des cas dans le tissu cancéreux. Grb14 pourrait donc constituer un levier d'inhibition de la prolifération des cellules du foie. **J. C.**

Anne-Françoise Burnol : unité Inserm 1016/CNRS 8104 – Université Paris-Descartes, équipe Signalisation de l'insuline et du glucose, et glucotoxicité

📄 L. Morzyglod *et al. Hepatology*, 16 décembre 2016, doi : 10.1002/hep.28972



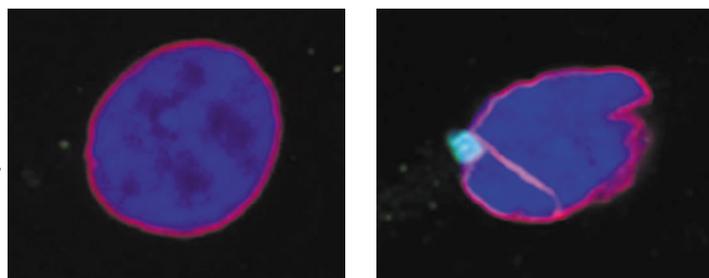
Revu et corrigé

Dans le S&S n°34, l'article « Leucémie. Quand le PCNA migre, les cellules cancéreuses festoient », p.6, les références de la publication sont : D. Ohayon *et al. Scientific Reports*, 19 octobre 2016, doi : 10.1038/srep35561

Véronique Witko-Sarsat et Didier Bouscary sont membres de l'Institut Cochin.

Maladie neurodégénérative

L'origine de FXTAS mieux comprise



© Nicolas Charlet-Berguerand

⬆ Noyaux de neurones dérivés de cellules de patients sains (à gauche) et malades (à droite). En bleu, le noyau et, en rouge, l'enveloppe nucléaire. Chez les malades, la protéine FRMPolyG (en vert) interagit avec l'enveloppe nucléaire et la déstabilise.

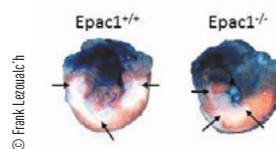
Le syndrome d'ataxie et de tremblement lié à l'X fragile (FXTAS) est une maladie neurodégénérative rare. Incurable à ce jour, elle induit des troubles de la motricité et un déclin cognitif chez les hommes de plus de 50 ans. Il était bien établi que des répétitions anormales de 3 nucléotides – les éléments de base des gènes – CGG dans le gène *FMR1* étaient à l'origine de FXTAS, mais les mécanismes précis n'étaient pas connus. Grâce à des travaux menés sur des cellules neuronales de patients, dérivées de cellules de peau, et des souris génétiquement modifiées, **Nicolas Charlet-Berguerand**, à Strasbourg, montre que la maladie résulte de l'expression – ou traduction – des nucléotides CGG en une protéine pathogène : FMRpolyG, différente de celle normalement codée par *FMR1* (FMRP). La traduction des répétitions CGG en protéine FMRpolyG a lieu en l'absence d'un élément habituellement indispensable à cette étape : une séquence de nucléotides particulière, dite codon d'initiation AUG. Elle débute ici grâce à un codon différent : ACG. Désormais, l'équipe tente de voir si la protéine FMRpolyG peut servir de biomarqueur pour prédire l'apparition ou l'évolution de la maladie. Avec l'espoir de stratégies thérapeutiques. **K. B.**

Nicolas Charlet-Berguerand : unité 964 Inserm/CNRS – Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

📄 C. Sellier *et al.* *Neuron*, 18 janvier 2017, doi : 10.1016/j.neuron.2016.12.016

INFARCTUS CARDIAQUE

Une nouvelle piste thérapeutique ?



© Frank Lezoualc'h

⬆ Coupes de cœur de souris après infarctus du myocarde. La zone nécrosée (en blanc, repérée par les flèches noires) est réduite en absence de la protéine Epac1 (à droite, Epac1^{-/-}).

Inhiber la protéine Epac1, exprimée principalement dans les cellules cardiaques, pourrait constituer un traitement de choix pour diminuer les conséquences de l'infarctus du myocarde (IDM). Frappant 120 000 Français chaque année, celui-ci induit la nécrose d'une zone plus ou moins vaste du muscle cardiaque, le myocarde. Sur des cellules cardiaques de souris cultivées en laboratoire, le biologiste toulousain **Frank Lezoualc'h** et ses collègues ont observé qu'en cas de manque d'oxygène – situation analogue à celle d'un IDM –, Epac1, dont le rôle est encore mal établi, est activée, et induit la mort des cellules cardiaques. D'où l'idée d'« éteindre »

son gène chez des souris modifiées génétiquement. Puis de provoquer un IDM chez ces rongeurs. Bingo : la surface cardiaque lésée est divisée par deux, et le nombre de cellules cardiaques mortes diminué de 45 % ! Prochaines étapes pour l'équipe : développer des inhibiteurs pharmacologiques de la protéine Epac1, et les tester chez l'animal pour voir s'ils confèrent une protection cardiaque similaire à celle observée dans cette étude.

K. B.

Frank Lezoualc'h : unité 1048 Inserm-Université Toulouse III, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

📄 L. Fazal *et al.* *Circulation Research*, 17 janvier 2017, doi : 10.1161/CIRCRESAHA.116.309859

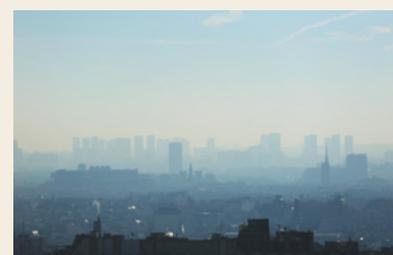


QUESACO

Particules fines

Pic de pollution et circulation alternée riment souvent avec taux élevés de particules fines... Ces dernières sont aussi désignées par l'expression « matières particulaires » (*Particulate Matter* ou PM, en anglais). Si une partie d'entre elles sont d'origine naturelle, l'autre est due aux activités humaines (transformation d'énergie, combustion d'énergies fossiles...). Réparties en différentes catégories selon leur diamètre, elles ont été classées « cancérigènes certains » par le Centre international de recherche

sur le cancer, une agence de l'OMS. Ainsi les PM₁₀ (diamètre inférieur à 10 micromètres) peuvent-elles atteindre les bronches, les PM_{2,5} les alvéoles pulmonaires et les PM₁ la circulation sanguine en franchissant la barrière alvéolo-capillaire. Avec une longue liste d'effets néfastes : atteintes des voies respiratoires, cancer du poumon, AVC, infarctus du myocarde... Dans le cadre de la cohorte européenne ESCAPE, **Rémy Slama**, épidémiologiste, a montré que l'exposition des femmes enceintes aux particules fines est associée à la naissance de bébés de poids inférieurs à 2,5 kg, particulièrement vulnérables. **J. C.**



© ifrdia

Rémy Slama : unité 1219 Inserm/CNRS – Université de Grenoble Alpes, Centre de recherche Institut Albert Bonniot

📄 M. Perdson *et al.* *Environ Health Perspect.*, janvier 2016, doi : 10.1289/ehp.1409546.

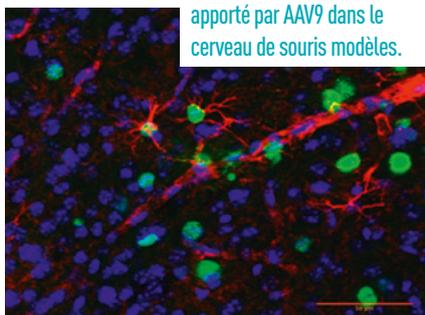
www.escapeproject.eu

SYNDROME DE RETT

L'espoir d'une thérapie génique ?

Caractérisé par des troubles neurologiques, moteurs et respiratoires, le syndrome de Rett est la deuxième maladie, en matière de prévalence, responsable de retards mentaux d'origine génétique chez les filles. La maladie étant due à des mutations sur le gène *Mecp2*, **Jean-Christophe Roux** et son équipe marseillaise ont étudié, sur un modèle de souris, l'effet de l'administration intravasculaire d'un codon[⇨] du gène *Mecp2* grâce à un virus adéno-associé[⇨] (AAV9). Sur ces souris jeunes mais présentant déjà des signes cliniques de la maladie, ils ont constaté une augmentation du niveau d'expression de *Mecp2* dans le cerveau mais aussi l'amélioration des symptômes, notamment de l'arythmie respiratoire. Cette étude montre que le gène peut s'insérer dans les cellules neuronales visées quand

⇨ La couleur verte prouve l'expression du gène *Mecp2* apporté par AAV9 dans le cerveau de souris modèles.



© Jean-Christophe Roux

on l'injecte par simple intraveineuse. Cette recherche translationnelle dessine l'espoir d'une possible future thérapie génique contre le syndrome de Rett, actuellement sans traitement : la restauration d'un gène *Mecp2* fonctionnel, même après le début de la maladie, permettrait d'améliorer la survie et les symptômes des patientes. **A. F.**

Jean-Christophe Roux : unité 910 Inserm – Aix-Marseille Université, Génétique médicale et génomique fonctionnelle

⇨ V. Matagne *et al.* *Neurobiol Dis*, 11 décembre 2016, doi : 10.1016/j.nbd.2016.12.009

⇨ **Codon**. Partie fonctionnelle du gène, permettant à partir de l'ARN messager et de séquences de trois nucléotides, de définir la structure en acides aminés de la future protéine

⇨ **Virus adéno-associé**. Petit virus à ADN, non pathogène, utilisé pour insérer des gènes dans le génome de cellules-cibles

Alzheimer

On en sait plus sur les formes précoces

Démence neurodégénérative la plus répandue dans le monde, la maladie d'Alzheimer est caractérisée au niveau physiopathologique par la présence de plaques amyloïdes[⇨] et d'agrégats de protéines Tau[⇨]. L'équipe d'**Anne Rovelet-Lecrux** et Dominique Campion s'est intéressée aux variations du nombre de copies de gènes dans les formes précoces d'Alzheimer. En séquençant les parties codantes du génome – celles exprimées pour produire les protéines – de 522 patients, les chercheurs ont repéré une microduplication d'une zone précise du chromosome 17 appelée 17q21.31. Cette mutation génétique, entraîne une augmentation de l'expression du gène *MAPT* codant pour la protéine Tau.

Elle a été identifiée chez 7 patients, qui présentaient seulement certains signes cliniques de la maladie d'Alzheimer et les agrégats neuronaux de Tau mais pas de plaques amyloïdes. La découverte de cette nouvelle entité clinico-pathologique qui mime un Alzheimer précoce, apporte un éclairage nouveau sur les 20 % de cas diagnostiqués, mais ne présentant pas de plaques amyloïdes. **A. F.**

⇨ **Plaques amyloïdes**. Agrégation extracellulaire pathologique de peptides β -amyloïdes

⇨ **Protéine Tau**. Protéine présente à l'état normal dans les neurones où elle stabilise les microtubules. Son accumulation anormale entraîne une dégénérescence des neurones.

Anne Rovelet-Lecrux : unité 1245 Inserm - Université de Rouen, Génomique et médecine personnalisée dans le domaine du cancer et des maladies neuropsychiatriques

⇨ K. Le Guennec *et al.* *Mol Psychiatry*, 13 décembre 2016, doi : 10.1038/mp.2016.226

Epstein-Barr

À chaque souche, sa tumeur

On estime à 90 % la part de la population mondiale adulte infectée par le virus Epstein-Barr (EBV), souvent de façon asymptomatique. Mais ce virus de la famille des herpès est aussi en cause dans 2 % des pathologies malignes notamment lymphoïdes et épithéliales, en particulier en Asie et Afrique. **Henri-Jacques Delecluse** et son équipe ont comparé les capacités de différentes souches EBV à infecter et à transformer les lymphocytes B, ce qui constitue un facteur de risque de cancérisation. Ils ont constaté que le développement et la localisation des tumeurs induites par EBV dépendent, d'une part, du type de souches virales et, d'autre part, du type et de la localisation des cellules qu'elles vont infecter. Ceci suggère que la pathogénicité du virus est sous l'influence de multiples mécanismes et molécules, dont les glycoprotéines de surface virales, impliquées dans les interactions entre le virus et l'hôte. **A. F.**

Henri-Jacques Delecluse : unité 1074 Inserm/Deutsches Krebsforschungszentrum, Microbiologie et maladies infectieuses

⇨ MH. Tsai *et al.* *Oncotarget*, 30 décembre 2016, doi : 10.18632/oncotarget.14380



⇨ Parmi ces cellules isolées d'un carcinome gastrique, celles au noyau sombre sont infectées par le virus Epstein-Barr.

© Ming-Han Tsai