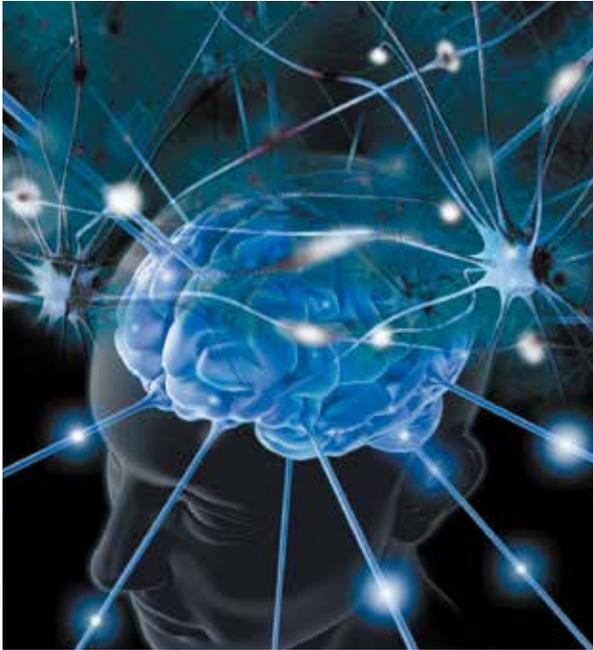


MALADIE DE PARKINSON

Remplacer un jour les neurones à dopamine



© Thinkstock

Des chercheurs marseillais sont parvenus à identifier un mécanisme qui permet aux cellules souches α présentes dans le cerveau de produire différents types de neurones, et notamment ceux qui fonctionnent avec la dopamine α . Ce sont justement ces neurones qui font défaut dans la maladie de Parkinson. « On a longtemps cru que le cerveau d'un adulte humain n'était plus capable de produire de nouveaux neurones. Mais depuis vingt ans, on sait que ce n'est pas le cas. Notamment dans une zone du cerveau qui gère notre odorat – le bulbe olfactif –, les neurones se renouvellent en permanence grâce à des cellules souches qui produisent spécifiquement différents types de neurones », explique Harold Cremer, de l'Institut de biologie du développement de Marseille-Luminy.

Dans le bulbe olfactif, on trouve en effet plusieurs types de neurones : certains communiquent entre eux grâce à la dopamine, d'autres utilisent le GABA, une autre molécule qui transmet l'information entre les neurones. Comment les cellules souches du cerveau donnent-elles naissance à différents types de neurones ? En étudiant le cerveau de souris, l'équipe d'Harold Cremer a démontré le rôle joué par une petite molécule, appelée ARN.

Inactiver cette petite molécule suffit à augmenter la production de neurones à dopamine destinés au bulbe olfactif. Or ces nouveaux neurones présentent des caractéristiques très proches de celles des neurones qui dégèrent dans la maladie de Parkinson, situés eux dans l'hippocampe. Ces travaux ouvrent donc des perspectives thérapeutiques intéressantes basées sur le remplacement des neurones déficients. **I**

Source : *Nature Neuroscience*, juin 2012

Q Cellules souches : cellules capables de se multiplier indéfiniment et d'acquérir les fonctionnalités d'un type cellulaire particulier (peau, muscle, poumon, etc.).

Dopamine : substance chimique qui transmet et module l'information entre les cellules nerveuses, impliquée dans le contrôle du mouvement.

Vos dons
en actions

300 000 €

C'est la somme reçue, sur trois ans, par l'équipe de Harold Cremer, récompensée du label « Equipe FRM » en 2009.

L'AVIS DE L'EXPERT



© Inserm/M. Depandieu

Jean-Antoine Girault, ancien membre du Conseil scientifique de la FRM et directeur de l'Institut du Fer à Moulin, un laboratoire consacré à l'étude du développement et de la plasticité du système nerveux (Paris).

« Ces travaux de recherche fondamentale, soutenus par la Fondation, permettent de mieux comprendre comment des cellules souches du cerveau donnent naissance à différents types de neurones. Et comment ces neurones s'implantent ensuite dans plusieurs régions du cerveau. L'espoir est qu'un jour, on puisse remplacer les neurones déficients, chez des patients atteints de maladies neurodégénératives. Une piste suffisamment originale pour que la Fondation attribue le label Équipe FRM à cette équipe. En effet, à l'heure actuelle, plusieurs pistes sont envisagées. Soit on stimule, directement dans le cerveau, la production de nouveaux neurones spécialisés. Soit on les fabrique en laboratoire à partir de cellules souches avant de les implanter dans le cerveau. Reste qu'il faut s'interroger sur l'efficacité, l'innocuité et les éventuels effets secondaires de ces approches. Et la recherche a encore besoin de temps. »

**ACUITÉ VISUELLE**

Stimuler le cerveau pour mieux voir

En stimulant certaines régions précises du cerveau, on peut améliorer nos capacités visuelles.

C'est en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne qu'une équipe internationale menée par des chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris, est parvenue à cette conclusion. Des impulsions magnétiques ont été émises à l'extérieur du crâne, chez des personnes volontaires en bonne santé. L'objectif était de stimuler des zones très précises du cerveau, impliquées notamment dans l'orientation spatiale ou les mouvements des yeux. Résultat : leur sensibilité visuelle

s'est améliorée. Cette approche pourrait servir à la rééducation de la vision chez des patients souffrant de déficit après un accident vasculaire cérébral, par exemple, mais aussi à l'amélioration des capacités visuelles de personnes exerçant des métiers demandant une très bonne acuité (pilote d'avion, horloger...). |

Source : *PLoS One*, mai 2012

➔ Séance de stimulation magnétique transcrânienne consistant à appliquer une impulsion magnétique sur l'encéphale à travers le crâne de façon indolore au moyen d'une bobine.

Vos dons en actions

110 400 €

La Fondation pour la Recherche Médicale a attribué en 2012 ce financement à un jeune chercheur de l'équipe d'Antoni Valero-Cabré qui est à l'origine de cette découverte.



©GARO/PHANIE

GLAUCOME

Il est possible d'éviter la cécité

aqueuse). Une fois que le trabéculum est altéré, l'humeur aqueuse s'évacue moins bien vers le système veineux. Du

coup, la pression intraoculaire augmente et le nerf optique est progressivement abîmé, jusqu'à entraîner la cécité. En France, 800 000 patients sont traités par des collyres favorisant l'élimination de l'humeur aqueuse ou au contraire bloquant sa production, mais ces collyres ne ciblent pas directement la dégénérescence du

trabéculum. Par ailleurs, il y aurait un million de malades qui s'ignorent. « Dans cette zone de l'œil se trouve une protéine qui entraîne l'inflammation  du trabéculum, qui filtre l'évacuation de l'humeur aqueuse. Chez des animaux atteints de glaucome, lorsqu'on bloque cette protéine, on stoppe la dégénérescence de cette structure de l'œil, qui récupère alors une fonction normale. La pression oculaire diminue et la vision est préservée », explique Alexandre Denoyer, chercheur Inserm à l'Institut

de la Vision. C'est une stratégie inédite dans cette maladie. Il reste cependant à développer une forme galénique  adaptée à l'homme, et à la tester. C'est l'objectif de ces prochaines années. |

Source : *PLoS One*, juin 2012

Q **Forme galénique :** présentation des principes actifs et des excipients qui composent un médicament (comprimé effervescent, collyre, gélule, etc.). **Inflammation :** réaction de défense de l'organisme face à une agression extérieure, qui se manifeste par une douleur, une rougeur, de la fièvre, un gonflement.

© CORDELIA MOLLOY/SPL/PHANIE



➔ Vision d'une personne atteinte d'un glaucome.

Des chercheurs de l'Institut de la Vision, à Paris, sont parvenus à préserver la fonction visuelle de rats atteints de glaucome.

Cette maladie de l'œil se caractérise par la dégénérescence d'une structure de l'œil appelée trabéculum, dont le rôle est de filtrer le liquide situé à l'intérieur de l'œil (l'humeur

BIOLOGIE CELLULAIRE

Des cellules souches qui survivent chez l'homme après la mort

Des chercheurs français ont retrouvé, dans les muscles de personnes décédées depuis plusieurs jours, des **cellules souches** encore capables de se multiplier et de se différencier en fibres musculaires. Les scientifiques révèlent que ces mêmes cellules souches retrouvées chez la souris sont capables de se mettre dans un état de « dormance » pour survivre dans des conditions difficiles, c'est-à-dire en l'absence d'oxygène et de nutriments. Elles réduisent en effet leur activité et diminuent leur consommation d'énergie. Elles survivent ainsi deux à trois semaines, sans oxygène, alors qu'à l'air libre elles ne sont pas viables. Un brevet international pour une nouvelle méthode de



conservation des cellules souches a été déposé par ces chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines, de l'AP-HP et du CNRS. |

Source : *Nature Communications*, juin 2012

Q Cellules souches : cellules capables de se multiplier indéfiniment et d'acquérir les fonctionnalités d'un type cellulaire particulier (peau, muscle, poumon, etc.).

NEUROSCIENCES

Des rats paraplégiques remarchent !

Des rats paraplégiques, suite à une lésion de la moelle épinière, ont recouvré la marche ! Pour y parvenir, le français Grégoire Courtine et son équipe de recherche de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (Suisse) ont tout d'abord « réveillé » la moelle épinière en la stimulant avec des molécules chimiques, de l'**adrénaline** et de la **dopamine** puis, quelques minutes plus tard, en émettant des impulsions électriques. La moelle épinière a ainsi pu contrôler le mouvement des jambes, permettant aux rats de retrouver, avec un entraînement, une marche automatique sur un tapis roulant. Les chercheurs ont ensuite soumis ces rats à un entraînement intensif pour obtenir une récupération totale du mouvement dit volontaire, c'est-à-dire contrôlé par le cerveau. Ils ont fait marcher les rats vers une récompense (chocolat), à l'aide d'un harnais robotisé qui procure un soutien uniquement en cas de perte d'équilibre. Cette méthode a permis de créer progressivement de nouvelles connexions entre le cerveau et la moelle, pour contourner la lésion. Au bout de plusieurs semaines d'entraînement, les rats marchent, courent et montent des marches ! |

Source : *Science*, juin 2012

Q Adrénaline : hormone sécrétée en réponse à un besoin d'énergie, par exemple en vue d'une activité physique. Sa synthèse naturelle dans le corps passe notamment par la synthèse d'une autre molécule : la dopamine.
Dopamine : substance chimique très impliquée dans le contrôle du mouvement, qui transmet et module l'information entre les cellules nerveuses. Elle est le précurseur de l'adrénaline.

L'AVIS DE L'EXPERT

©Inserm/M. Depardieu



Laure Coulombel, présidente du comité de pilotage du programme « Reprogrammation cellulaire » de la Fondation, et chercheuse Inserm à la plateforme Cellules souches, Institut André Lwoff de Villejuif.

« On savait déjà que les cellules souches étaient très résistantes, en partie parce que beaucoup d'entre elles sont naturellement dans un état

de repos. Cette équipe labellisée par la FRM a démontré que cet état demeure après la mort d'un individu, en l'absence d'oxygène et à basse température (4 °C). De là à imaginer que les personnes décédées deviennent une nouvelle source pour la thérapie cellulaire, et notamment qu'on puisse utiliser les cellules souches de moelle osseuse pour faire des greffes, c'est un pas qu'il ne faut pas franchir trop vite. De nombreux obstacles demeurent, éthiques et biologiques. »

MÉTABOLISME

D'où vient l'effet « coupe-faim » des protéines ?

De nombreux régimes amaigrissants sont basés sur la prise de protéines alimentaires, dont l'avantage est d'engendrer une sensation de satiété. L'équipe Inserm « Nutrition et cerveau » dirigée par Gilles Mithieux, à Lyon, a décrypté les mécanismes impliqués dans ce phénomène. Ils avaient préalablement montré que la digestion des protéines déclenchait une production de *glucose* au niveau de l'intestin, provoquant alors l'envoi d'un message coupe-

faim au cerveau. Cette fois-ci, les chercheurs ont décrypté ce message : ils ont identifié des molécules clés impliquées dans ce processus. Ces molécules, appelées mu-opioides, sont situées au niveau des nerfs qui innervent la *veine porte*, qui collecte le sang ayant irrigué l'intestin. Quels sont les mécanismes observés ? D'abord, les mu-opioides détectent des fragments de protéines issues de la digestion qui passent dans le sang, puis en informent le cerveau. Celui-ci déclenche alors la production de

glucose dans l'intestin qui, à son tour, renvoie une sensation de satiété dans le cerveau via le système nerveux. Les chercheurs en concluent qu'agir sur ces mu-opioides pourrait être une piste dans le traitement de l'obésité. | Source : *Cell*, juillet 2012

Q Glucose : molécule de la famille des glucides et représentant le plus connu des sucres. Le glucose est la principale source d'énergie de l'organisme, notamment pour le cerveau.
Veine porte : veine qui conduit le sang provenant des organes digestifs (notamment l'intestin) vers le foie.


Vos dons en actions
200 000 €

La Fondation soutient Gilles Mithieux depuis 2010, pendant trois ans, dans le cadre d'un programme consacré aux « régulations métaboliques ».

DIABÈTE

Protéger les petites artères des diabétiques

Chez les diabétiques, l'excès de glucose abîme les petites artères sanguines, celles qui alimentent directement les organes. Ces altérations peuvent entraîner des complications graves, comme la cécité ou l'insuffisance rénale. De nouvelles molécules, les AGE, seraient à l'origine de ces dégâts vasculaires. Au laboratoire de Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée d'Angers, l'équipe de Daniel Henrion s'intéresse tout particulièrement à la

microvascularisation. Les chercheurs se penchent en particulier sur le comportement des petites artères, ou artérioles, lorsqu'elles sont soumises à une augmentation chronique du débit sanguin, par exemple lors d'un effort physique. Chez une personne saine, l'artère est capable de modifier sa taille et son épaisseur en cas de besoin. Ce phénomène ne se produit plus chez les personnes diabétiques. « On a découvert que si le taux de glucose est trop important dans le

sang, des composés AGE se forment. Ce sont eux qui empêchent les micro-artères de s'adapter, immédiatement ou périodiquement, à une augmentation de débit. » Les chercheurs ont alors inhibé l'activité de ces AGE chez des rats diabétiques. En trois semaines, les micro-artères des rongeurs ont récupéré un fonctionnement parfaitement normal. « L'idéal serait de pouvoir empêcher la formation de ces AGE chez les patients diabétiques », suggère Daniel Henrion. | Source : *Diabetes*, juin 2012

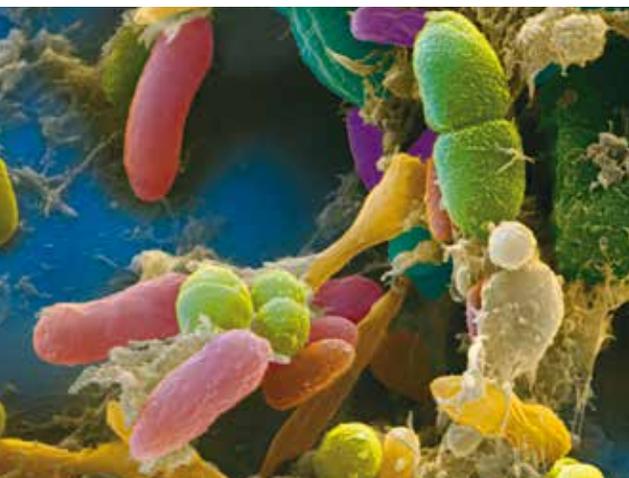

Vos dons en actions
200 000 €

Ces travaux ont bénéficié d'un soutien de la Fondation pendant trois ans, dans le cadre de son programme « Vieillesse cardiovasculaire » mis en place en 2007.

Q Microvascularisation : ensemble des vaisseaux sanguins de petit diamètre (veinules, capillaires, artérioles) qui irriguent les organes ou les tissus.

MICRO-ORGANISMES

Le corps humain, un écosystème foisonnant



© TETE OF SCIENCE/PHANIE

➔ Bactéries issues d'un échantillon de selles et composant la flore intestinale (microscopie électronique à balayage).

Plus de 10 000 espèces de bactéries vivent sur notre peau, et sur les muqueuses de nos intestins, nos poumons, notre nez, etc. Ces bactéries participent à de nombreuses fonctions vitales. Lancé en 2007, un programme de recherche international permet de les identifier en décryptant leur génome. La peau et chaque muqueuse de notre corps, qu'elle soit externe ou interne, renferment une biodiversité foisonnante. Ces bactéries sont indispensables à notre survie. La microflore de nos intestins est ainsi nécessaire à la digestion des lipides et des fibres. Elle est aussi à l'origine de la production de vitamines et d'anti-inflammatoires et nous protège contre des microbes

pathogènes. « *Les micro-organismes portés par le corps humain contribuent au métabolisme* **Q** *de façon plus importante que les cellules* », estiment les chercheurs du *Human Microbiome Project*. Initié il y a cinq ans par le *National Institute of Health* (équivalent américain de l'Inserm), ce programme entend étudier la diversité de cette microflore, sur un panel de volontaires. Ils estiment aujourd'hui avoir identifié, chez un individu en bonne santé, 81 à 99 % de ses 10 000 espèces différentes de bactéries.

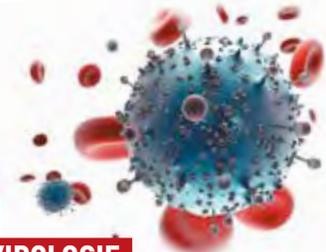
Rien que sur la peau, chaque individu serait ainsi porteur d'espèces de bactéries qui lui sont propres et qui sont propres à l'endroit observé. Ces espèces varieraient beaucoup entre les pieds, le visage ou le ventre. La composition évoluerait aussi au cours de la vie et selon les maladies. D'ailleurs, le consortium qui réunit plus de 200 chercheurs internationaux souhaite désormais s'intéresser aux liens qui peuvent exister entre cette microflore et les maladies. Ces dernières années, on a par exemple suspecté des implications dans le diabète, l'obésité ou les allergies, sans encore réellement comprendre la nature de ces liens. **I**

Source : *PLoS & Nature*, juin 2012.

Q Métabolisme : ensemble des réactions chimiques qui se produisent au sein de l'organisme.

Adénovirus : famille de virus possédant un ADN, attaquant principalement l'appareil respiratoire ou digestif.

Génome : ensemble de l'ADN présent dans chacune des cellules d'un organisme.



© Thinkstock

VIROLOGIE

Le cheval de Troie des adénovirus

Pour survivre, les virus doivent coloniser des cellules dans lesquelles ils vont pouvoir se multiplier. Ils insèrent alors leur propre génome dans celui de la cellule qu'ils envahissent. Mais par quels mécanismes y parviennent-ils ? Harald Wodrich et ses collègues de l'équipe Microbiologie fondamentale et pathogénicité (CNRS, université Bordeaux-Segalen) se sont intéressés aux *adénovirus* **Q**, ces virus dont le *génome* **Q** est composé d'ADN comme le nôtre. Ils ont mis au jour différentes protéines impliquées dans le passage du virus à travers la membrane de la cellule puis à travers la membrane de son noyau. Ce travail éclaire les mécanismes d'action de ces adénovirus, dont une quarantaine sont pathogènes pour l'homme, en général au niveau pulmonaire et intestinal (pharyngites, pneumonies, gastroentérites, etc.). **I**

Source : *Journal of Virology*, octobre 2012

Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

285 000 €

L'équipe de Michael Kann, dans laquelle Harald Wodrich a mené ses travaux, est devenue « Equipe FRM » en 2011. Un label qui récompense des travaux originaux et une équipe d'excellence.

**ULCÈRES VEINEUX**

Un spray pour cicatriser les ulcères aux jambes



©Thinkstock

Un essai clinique américain a montré l'efficacité d'un traitement en spray, à base de cellules de peau, pour soigner les ulcères veineux de la jambe, une complication sévère des varices. Cette maladie, fréquente chez les plus de 65 ans, est due la plupart du temps à une insuffisance veineuse. Après avoir irrigué le bas du corps, le sang a du mal à remonter pour se recharger en oxygène. Il a alors tendance à s'accumuler dans les petites veines sous la peau, ce qui entraîne une ulcération locale, plus ou moins étendue. La cicatrisation n'est pas spontanée, en grande partie à cause des problèmes de circulation du sang car l'apport en oxygène et en molécules nécessaires à la régénération de la peau n'est pas suffisant. Par ailleurs, les plaies, parfois profondes, peuvent être rebelles aux traitements habituels (soins locaux, destruction des veines malades par chirurgie, etc.). La greffe

de peau est parfois même nécessaire ! Les chercheurs ont montré que les lésions cicatrisent plus vite lorsqu'on pulvérise dessus un mélange de cellules de peau. Ce mélange contient des cellules de la couche superficielle de la peau (l'épiderme) et des cellules qui assurent la cohérence et la souplesse du tissu conjonctif (le derme).

L'efficacité de ce « spray » est très prometteuse. L'étude, réalisée sur plus de 200 patients, a aussi permis de déterminer le bon dosage (concentration de cellules) et la meilleure fréquence d'application. En traitant les patients toutes les

deux semaines, pendant douze semaines, en complément des soins habituels favorisant le retour veineux comme la contention, la réduction de la taille de la plaie est nettement plus importante et plus rapide. Par ailleurs, la cicatrisation est atteinte dans 70 % des cas, contre 46 % chez les patients ne bénéficiant que des soins standards.

Ces résultats demandent des études complémentaires, mais leurs auteurs espèrent pouvoir guérir tous les ulcères veineux de jambe avec ce spray. Et offrir, à terme, une alternative à la greffe de peau. |

Source : *The Lancet*, septembre 2012.

GREFFE

Régénérer une artère à partir d'un matériau biodégradable

Une équipe américaine de chercheurs de l'université de Pittsburgh a réussi à régénérer une artère chez le rat. Leur réussite tient à la mise au point d'un greffon  particulier : un tube d'élastomère  de petit diamètre (1 mm), inerte et poreux. Ce tube est suffisamment résistant à la pression artérielle locale tout en restant élastique. Trois mois après la greffe, les cellules de l'hôte avaient colonisé le greffon pour former une artère, et le tube s'était dégradé.

Au final, les chercheurs ont pu reconstituer une artère fonctionnelle avec toutes les propriétés d'une artère originelle. L'équipe cherche dorénavant à optimiser et à adapter sa technique pour répondre aux caractéristiques physiologiques humaines, afin d'espérer pouvoir régénérer un jour les artères de patients atteints de maladies cardiovasculaires. |

Source : *Nature Medicine*, juin 2012

 **Élastomère** : matériau proche du caoutchouc, présentant des propriétés élastiques nécessaires et suffisantes pour résister à la pression artérielle immédiate qui s'exerce après implantation.

Greffon : nom donné à un organe ou tissu prélevé sur un donneur et transplanté à un receveur.

CANCERS

Stop à la prolifération des cellules tumorales

Fructueuse collaboration que celle de deux équipes françaises, celle d'Yves Lévy à Paris et celle de Monsef Benkirane à Montpellier.

Leur point de départ : une protéine au cœur de nombreux processus cellulaires (NOTCH1). « Une mutation du gène codant pour cette protéine est retrouvée dans des cancers du sang, comme les leucémies, ou des tumeurs solides, comme les cancers du sein ou du poumon », explique Ahmad Yatim, de l'équipe montpelliéraine. NOTCH1 s'associe à d'autres protéines pour agir sur le développement tumoral. Le jeune chercheur a donc voulu



Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

31 200 €

La fin de thèse d'Ahmad Yatim a été financée en 2011 par la Fondation pour la Recherche Médicale.

identifier ces protéines au sein de cellules leucémiques humaines. Il s'est notamment focalisé sur deux enzymes **Q**. « Nous avons montré que ces enzymes sont indispensables à la prolifération des cellules cancéreuses. Lorsqu'on les inactive, les cellules leucémiques ne se multiplient plus, que les essais soient réalisés sur des cultures de cellules en laboratoire ou directement

chez la souris. » Ces résultats probants ouvrent la voie à de nouvelles options thérapeutiques dans les leucémies avec, peut-être, un brevet à la clé. **I**

Source : *Molecular Cell*, septembre 2012

Q Enzyme : protéine qui catalyse et accélère une réaction chimique de l'organisme.

Une molécule doublement active

Des chercheurs français ont fait d'une pierre deux coups. Ils ont découvert une nouvelle molécule aux propriétés anticancéreuses, mais aussi antimétastatiques (qui empêche la formation de métastases). Ils l'ont baptisée Liminib. « Il s'agit d'une molécule extrêmement sélective et puissante », indique Laurence Lafanechère,

qui a dirigé l'étude, à l'Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant, à Grenoble. Le Liminib, testé sur des souris, s'est révélé efficace pour stopper la multiplication des cellules tumorales résistantes aux traitements chimiothérapeutiques classiques, et de surcroît avec des effets secondaires moindres.

La chercheuse complète : « Les derniers tests sont en cours pour valider son activité antimétastatique. Il semble que le Liminib "fige" en quelque sorte les cellules tumorales, les empêchant d'essaïmer dans l'organisme. » Si cela est confirmé, une longue phase d'essais cliniques chez l'Homme est encore nécessaire. Avec, au bout, l'espoir d'une prise en

charge alternative des cancers les plus difficiles à combattre, ceux qui deviennent résistants aux traitements et ceux qui sont particulièrement agressifs par leurs métastases **Q**. **I**

Source : *Cancer Research*, septembre 2012

Q Métastases : tumeurs secondaires issues de cellules cancéreuses s'échappant de la tumeur d'origine.