




**570 000 €**  
L'équipe de Michael Sieweke a reçu le label Equipe FRM en 2007 et 2011, et deux financements de 270 000 € et de 300 000 €. Un soutien considérable qui a fortement contribué aux résultats décrits dans cet article.

**IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES**

# Des cellules souches sanguines réactives face à l'infection

**Une équipe internationale, menée par Michael Sieweke, au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, a mis au jour le rôle crucial des cellules souches sanguines face à une infection.** En temps ordinaire, elles assurent le renouvellement continu et équilibré de toutes les cellules du sang. Mais, en cas d'infection, elles s'orientent vers la fabrication prioritaire de globules blancs chargés d'éliminer l'agent pathogène. Cette découverte bouleverse le concept selon lequel la cellule souche , nichée dans la moelle osseuse, serait insensible aux signaux extérieurs, et engendrerait de manière aléatoire des cellules à l'origine des différentes lignées sanguines. Les scientifiques ont dû réaliser de véritables prouesses techniques pour aboutir à cette conclusion. « Nous avons dû isoler les cellules souches, très rares au

*sein de la moelle osseuse (1/10 000 cellules), explique Sandrine Sarrazin, chargée de recherche dans l'équipe de Michael Sieweke. Puis nous les avons observées individuellement sous vidéomicroscope. Ce matériel de pointe, financé par la Fondation pour la Recherche Médicale, permet de filmer en temps réel le devenir de la cellule. Sous l'influence du M-CSF, le facteur sécrété par l'organisme lors d'une infection, nous avons vu la cellule souche changer d'identité et s'orienter vers la production de globules blancs ! » L'équipe tente maintenant de comprendre les voies moléculaires de cette activation. Mais Michael Sieweke voit encore plus loin : « Nous essayons de transposer cette découverte, faite chez la souris, à l'Homme. Orienter les cellules souches pour leur faire fabriquer davantage d'un type cellulaire pourrait avoir des applications très intéressantes. » Notamment celle de pouvoir accélérer artificiellement la*

## L'AVIS DE L'EXPERT



**Catherine Lacombe,** service d'hématologie biologique de l'hôpital Cochin Hôtel-Dieu, et directrice d'équipe à l'Institut Cochin, à Paris.

« L'engagement de la Fondation pour la Recherche Médicale aux côtés de Michael Sieweke est un choix stratégique. Il est en effet crucial de comprendre comment les cellules souches sanguines sont régulées. En effet, toutes les maladies du sang, comme les leucémies, ont pour origine les cellules souches, et elles sont d'ailleurs responsables des récurrences. L'équipe apporte aujourd'hui une contribution majeure à cette problématique. En montrant qu'un facteur extérieur à la cellule souche peut orienter son devenir, de nouvelles perspectives thérapeutiques se dessinent. »

➔ Stimuler la fabrication de globules blancs permettrait d'aider les malades confrontés à un risque aigu d'infections. Ici, un patient ayant subi une greffe de moelle osseuse, en chambre stérile, à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil.



fabrication des globules blancs chez les malades confrontés à un risque aigu d'infections. C'est notamment le cas des 50 000 patients dans le monde, atteints d'une maladie du sang comme une leucémie ou un lymphome, qui sont totalement démunis face aux agents pathogènes juste après une greffe de moelle osseuse. | Source : Nature, avril 2013.

**Q** Cellule souche sanguine : cellule de la moelle osseuse capable de s'autorenouveler indéfiniment et de se spécialiser pour assurer la production continue et régulière de toutes les cellules du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes).


**CANCER**

# La découverte des cellules actives dans l'immunothérapie



➔ L'immunothérapie permet de traiter notamment le cancer du sein.

© Thinkstock

**Le principe de l'immunothérapie anticancéreuse ?** Injecter des anticorps pour éliminer de manière ciblée les cellules tumorales. Cette technique est utilisée avec succès dans le traitement de certains cancers, comme le cancer du sein. Mais jusque-là, on en comprenait mal le mécanisme. Les recherches menées par l'équipe de Pierre Bruhns apportent un éclairage nouveau sur cette approche thérapeutique. Le chercheur, qui dirige le laboratoire Inserm Anticorps en thérapie et pathologie, à l'Institut Pasteur, revient sur ces travaux : « *Nous avons découvert, chez des souris greffées avec un mélanome ou un cancer du sein, qu'un seul type de globules blancs, les polynucléaires neutrophiles* , était responsable de la

*destruction de la tumeur en présence des anticorps thérapeutiques injectés. »*

L'équipe s'attache maintenant à comprendre par quel mécanisme ces neutrophiles induisent la mort des cellules cancéreuses. Mais Pierre Bruhns propose d'ores et déjà de coupler l'immunothérapie anticancéreuse avec un traitement qui augmente le nombre des neutrophiles pour tenter d'en améliorer l'efficacité. **I**



Source : *Blood*, août 2013

**Q Immunothérapie :** traitement qui a pour but de modifier la réponse immunitaire naturelle de l'organisme, en la stimulant (immunostimulation) ou en la diminuant (immunosuppression).

**Polynucléaire neutrophile :** type de globules blancs (cellules immunitaires). Les polynucléaires neutrophiles représentent 60 à 70 % des globules blancs et permettent de lutter contre les infections bactériennes.

**CANCER DE LA PROSTATE**

## Le rôle des nerfs dans le développement de la tumeur

**Le système nerveux autonome**  **favoriserait le développement du cancer de la prostate et sa progression métastatique** .

Des chercheurs new-yorkais ont en effet observé que la tumeur est capable de stimuler la formation de nouvelles fibres nerveuses, fibres dont elle se sert ensuite pour se disséminer dans l'organisme. Ils ont réussi à augmenter le taux de survie de souris porteuses d'une tumeur de la prostate en bloquant, soit chimiquement, soit génétiquement, la fabrication de ces nouveaux nerfs. Par ailleurs, l'étude de 43 patients atteints de cancer de la prostate a révélé que ceux qui présentaient une forte densité de fibres nerveuses au niveau de la tumeur et des tissus alentours avaient un plus mauvais pronostic. De quoi ouvrir une nouvelle piste thérapeutique : 90 % des décès liés au cancer de la prostate sont dus à des formes métastatiques. **I**

Source : *Science*, juillet 2013.

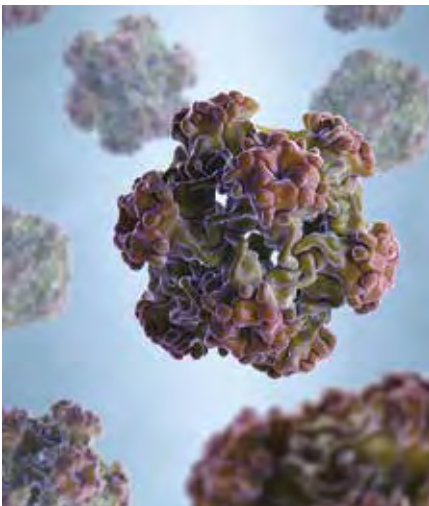
**Q Métastatique :** se dit d'un cancer caractérisé par la dissémination des cellules cancéreuses (métastases) vers d'autres organes, à distance de la tumeur d'origine.

**Système nerveux autonome :** appelé aussi système nerveux végétatif, il contrôle certaines fonctions automatiques de l'organisme comme le fonctionnement des organes et des glandes hormonales en dehors de tout contrôle volontaire.

**CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

# Le papillomavirus court-circuite le système immunitaire

**Les papillomavirus humains (HPV) sont la principale cause de cancer du col de l'utérus (1 000 décès chaque année).** Une équipe française du Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) vient de montrer comment le HPV dérègle la réponse immunitaire dans la muqueuse vaginale, augmentant ainsi le risque de cancer. « *Nous avons découvert que le virus HPV est capable de bloquer des récepteurs appelés Toll-like 9, à l'intérieur des kératinocytes, ces cellules superficielles de la peau et des muqueuses* », explique Uzma Hasan, chercheuse au CIRI. Conséquence : ces cellules ne peuvent plus prévenir le système immunitaire qu'elles sont infectées. Aucune



© SCIENCE PICTURE COMPANY / BSIP

➔ Le papillomavirus humain (image de synthèse).

**Vos dons en actions**  
 FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

**31 200 €**  
 Ce financement a été attribué en 2010 à une étudiante en thèse dans l'équipe de Uzma Hasan à Lyon, et a contribué à l'obtention de ces résultats.

défense ne se met alors en place et le virus s'installe durablement. « *On sait par ailleurs que lorsque ces récepteurs Toll-like 9 ne fonctionnent pas, les cellules prolifèrent plus facilement, ce qui favorise le développement d'un cancer.* » Uzma Hasan va maintenant vérifier s'il en est de même au niveau de la muqueuse buccale. En effet, on sait aujourd'hui que le virus HPV est aussi impliqué dans les cancers de la bouche et de la gorge. |

Source : *The Journal of Experimental Medicine*, juillet 2013.

**Q** **Kératinocytes** : cellules qui constituent 90 % de la couche superficielle de la peau et des muqueuses. Ils produisent la kératine.

**SIDA**

## Un vaccin prometteur chez le singe



© Thinkstock

**Une équipe américaine publie les résultats d'une stratégie vaccinale prometteuse contre le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), le virus responsable du sida chez le singe et comparable au virus de l'immunodéficience humaine (HIV).** Le candidat vaccin a été injecté aux singes. Les animaux ont ensuite été infectés par une souche très virulente du SIV, qui leur est généralement fatale en 2 ans. Or chez la moitié des singes vaccinés, le virus a progressivement disparu de l'organisme pour devenir totalement indétectable jusqu'à trois ans après l'infection. Les scientifiques tentent maintenant de comprendre pourquoi cette approche n'est pas efficace chez tous les animaux et espèrent la transposer prochainement chez l'Homme. |

Source : *Nature*, septembre 2013.

**MUCOVISCIDOSE**

# De nouvelles armes contre la maladie



© GUY VINER/SPL/PHANIE

➔ Radiographie des poumons atteints de mucoviscidose. En rouge, l'inflammation des poumons cause une détresse respiratoire.

**La mucoviscidose est une maladie génétique mortelle qui touche en France un enfant pour 4 500 naissances.**

Une étude internationale coordonnée par Aleksander Edelman, dans l'unité Inserm 845 « Croissance et signalisation » à Paris, a mis au jour deux nouvelles molécules qui pourraient traiter les patients porteurs de la mutation génétique la plus fréquente (70 % des cas environ). Les chercheurs ont testé près de 200 000 molécules, à l'aide de programmes informatiques et de tests biologiques sur des souris et sur des cellules humaines porteuses de la

mutation. Ils ont sélectionné deux composés qui interagissent avec la protéine mutée responsable de la maladie et lui permettent de recouvrer sa fonction. Désormais, les chercheurs veulent savoir si, chez les souris modèles de la mucoviscidose, ces deux molécules pourraient diminuer leur susceptibilité aux infections. Les infections pulmonaires sont la principale cause de décès chez les patients atteints de mucoviscidose. Une première étape avant d'envisager les essais cliniques chez l'Homme. |

Source : *EMBO*, août 2013.

**Vos dons en actions**



**19 200 €**

La FRM a soutenu un étudiant en Master 2 dans cette équipe, en 2009, et a ainsi contribué à l'obtention de ces résultats.

**NANISME**

## Pour que les os continuent à grandir

**La forme la plus fréquente de nanisme, l'achondroplasie, touche environ un enfant sur 15 000.** Les personnes qui en sont atteintes dépassent rarement 1,35 m à l'âge adulte. Une équipe Inserm de Nice est parvenue à rétablir la croissance osseuse de souris modèles atteintes de cette pathologie. Pour y parvenir, les chercheurs ont procédé à six injections d'une protéine qui rétablit la croissance osseuse. Résultat : les souris ont atteint leur taille adulte trois semaines plus tard. « *La stratégie que nous avons mise au point prévient les complications les plus sévères de la maladie [problèmes respiratoires, neurologiques...]. Si cela est transposable chez l'homme, le traitement pourrait permettre, avec quelques injections, d'éviter la chirurgie chez des enfants atteints de cette forme de nanisme* », explique Elvire Gouze, chargée de recherche à l'Inserm. |

Source : *Science Translational Medicine*, septembre 2013.

➔ Des chercheurs ont réussi à rétablir la croissance osseuse de souris atteintes de nanisme.




© Thinkstock


MALADIE D'ALZHEIMER

# La protection naturelle des neurones restaurée



© Thinkstock

**Une étude française aboutit à une nouvelle piste thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont réussi à diminuer les troubles cognitifs de souris malades en rétablissant l'activité d'une enzyme  défectueuse dans les neurones atteints.**

La maladie d'Alzheimer se caractérise notamment par l'accumulation dans le cerveau de molécules anormales, les peptides *bêta-amyloïdes* . Elles sont à l'origine de la mort des neurones, donc des symptômes de la maladie (troubles de la mémoire, du langage, etc.). En remontant la cascade moléculaire conduisant à la production de

ces peptides, l'équipe dirigée par Benoît Schneider, chercheur dans l'unité Pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire (Inserm-université Paris-Descartes) a découvert une enzyme responsable de leur production. Cette enzyme, appelée PDK1, est suractivée dans les neurones malades, chez la souris comme chez l'Homme : elle empêche alors le fonctionnement d'une autre enzyme, nommée TACE. « Or TACE a un rôle important dans la protection des neurones, indique le scientifique. Non seulement elle évite la production des peptides *bêta-amyloïdes*, mais elle limite aussi la sensibilité de ces neurones à certains facteurs inflammatoires. »

## L'AVIS DE L'EXPERT




© N.Six

**Bruno Bontempi**, directeur de recherche CNRS à l'Institut des maladies neurodégénératives, à Bordeaux.

« Cette étude ouvre des pistes nouvelles pour la mise au point d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer. À ce titre, le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale à de telles recherches fondamentales est crucial; l'industrie pharmaceutique a en effet besoin de ces études comme preuve de principe avant de se lancer dans le développement de molécules thérapeutiques. PDK1 semble être une cible particulièrement prometteuse. Il faut néanmoins être patient et réaliste, car il faudra valider l'innocuité de l'approche chez l'homme. »

De plus, l'équipe s'est aperçue que les peptides *bêta-amyloïdes* eux-mêmes entraînaient la suractivation de PDK1. Un cercle vicieux, en quelque sorte. « Grâce à cette découverte, nous avons restauré l'activité neuroprotectrice de TACE en bloquant PDK1 chez des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les troubles cognitifs des animaux se sont améliorés, souligne Benoît Schneider. Nous tenons donc là une nouvelle cible qui contribue bien à la dégénérescence des neurones. » |

Source : *Nature Medicine*, août 2013.

** Enzyme** : protéine qui accélère de nombreuses réactions chimiques de l'organisme.  
**Peptide *bêta-amyloïde*** : molécule anormale qui s'accumule dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et forme les plaques amyloïdes, ou plaques séniles.



© Thinkstock


**Vos dons en actions**
**300 000 €**

Patrick Collombat a reçu ce financement en 2009 dans le cadre du programme « Mécanismes de Reprogrammation Cellulaire ». Un financement qui a largement contribué à obtenir ces résultats.

**MALADIES CHRONIQUES**
**DU FOIE**

## Absorption du fer : le rôle de la testostérone

On sait que les maladies chroniques du foie (hépatite C ou hémochromatose héréditaire) sont associées à une surcharge en fer dans l'organisme. Mais pourquoi ces maladies sont-elles plus sévères chez les hommes que chez les femmes ? Parce que la testostérone est elle-même impliquée dans la régulation de l'absorption du fer par l'intestin ! C'est ce que révèlent des chercheurs qui, en parallèle, annoncent qu'il existe un médicament, déjà utilisé dans le traitement de certains cancers bronchiques, qui serait capable de contrecarrer cet effet de la testostérone. |

Source : *Hepatology*, août 2013.

**Q Testostérone** : principale hormone sexuelle mâle, sécrétée par les testicules, qui détermine l'apparition des caractères sexuels.

**Hémochromatose héréditaire** : maladie génétique rare conduisant à une surcharge en fer dans l'organisme qui peut provoquer, entre autres, une cirrhose.



© Boissone/BSP

➔ Les maladies du foie, comme l'hépatite C, sont associées à une surcharge en fer dans l'organisme.

**DIABÈTE**

## Un nouvel espoir contre le diabète

Les travaux dirigés par Patrick Collombat, directeur de recherche Inserm à l'Institut de biologie Valrose à Nice, montrent qu'il est possible de régénérer les cellules bêta, dans le pancréas adulte, pour fabriquer de l'insuline.

Une découverte prometteuse, puisque la disparition des cellules bêta est à l'origine du diabète de type 1. « Nous avons déclenché ce processus chez des souris diabétiques, qui n'avaient plus de cellules bêta, en activant un gène particulier dans le pancréas, indique Patrick Collombat. De nouvelles cellules bêta apparaissent alors et restaurent la synthèse d'insuline. Les souris sont guéries de leur diabète ! » Les chercheurs vérifient aujourd'hui si la régénération des cellules bêta est

possible aussi chez l'Homme.

En parallèle, ils tentent de trouver une molécule pharmacologique capable d'induire ce phénomène. Si cette piste se confirme, 5 à 10 ans seront encore nécessaires pour développer un médicament. Plusieurs millions de personnes atteintes du diabète de type 1 sont concernées à travers le monde, dont 250 000 en France. |

Source : *Developmental Cell*, juin 2013.

**Q Diabète de type 1** (ou insulino-dépendant) : maladie caractérisée par la perte des cellules du pancréas qui produisent l'insuline, entraînant une forte concentration de sucre (glucose) dans le sang. Des injections d'insuline sont nécessaires pour rétablir, chez les patients, une glycémie (taux de sucre dans le sang) normale.

**Insuline** : hormone du pancréas qui régule le taux de sucre (glucose) dans le sang.

**INFARCTUS DU MYOCARDE**

## Pour que le cœur se répare lui-même

Lors d'un infarctus, le cœur est partiellement privé d'oxygène, ce qui aboutit à la mort des cellules cardiaques sur une zone plus ou moins étendue. Des chercheurs américains et suédois viennent de trouver un moyen de stimuler la régénération de ces cellules. Ils ont injecté dans le cœur de souris victimes d'infarctus une molécule qui permet la production

transitoire d'un facteur de croissance vasculaire. Celui-ci stimule à son tour la production de nouvelles cellules par le cœur lui-même. Résultat : le cœur des souris fonctionne mieux ; leur durée de vie s'améliore. Pour les chercheurs, il s'agit là d'une nouvelle voie pour stimuler la régénération des organes. |

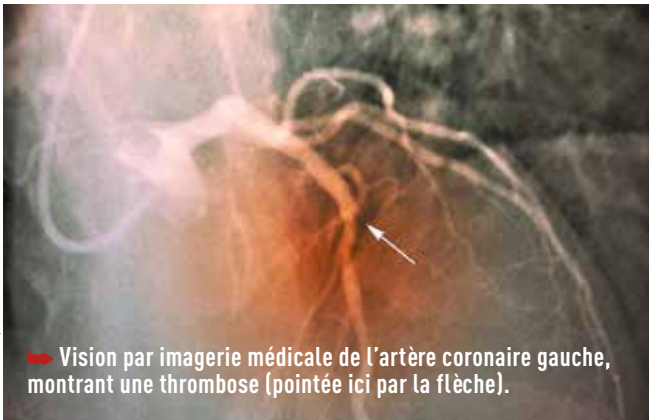
Source : *Nature Biotechnology*, septembre 2013.



© Thinkstock

**THROMBOSE CORONARIENNE**

## Un nouvel antiplaquettaire pour éviter que les coronaires ne se bouchent



© PHOTOTAKE / B&BIP

➔ Vision par imagerie médicale de l'artère coronaire gauche, montrant une thrombose (pointée ici par la flèche).

Une étude française, pilotée par le Pr Steg, cardiologue à l'hôpital Bichat (AP-HP, Paris), révèle l'effet bénéfique d'une nouvelle molécule antiplaquettaire **Q** : le cangrelor.

Actuellement en test, le cangrelor, permet de prévenir les complications de l'angioplastie coronaire avec stent **Q**,

portent sur 24 000 patients traités au cangrelor. « Ce médicament injectable présente des avantages appréciables comparé au clopidogrel, le médicament standard, explique le Pr Steg. Il diminue de 20 % les thromboses liées à l'opération, ce qui, compte tenu des 100 000 patients traités par an en France,

principale technique utilisée pour dilater et revasculariser les artères de patients souffrant d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde : il évite la formation d'un caillot (thrombose **Q**) provoqué par l'intervention sur l'artère. Les essais

constitue un beau résultat. L'action du cangrelor est puissante et immédiate, très constante d'un patient à l'autre et réversible dès l'arrêt de la perfusion, ce qui limite le risque d'hémorragie. »

Reste à comparer l'efficacité du médicament au regard de la dernière génération d'antiplaquettaires oraux, mise au point plus récemment. |

Source : *The Lancet*, septembre 2013.

**Q Antiplaquettaire** : médicament destiné à empêcher les plaquettes sanguines de s'agréger pour former un caillot. En obstruant une artère, ce caillot provoque, selon sa localisation : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artérite des membres inférieurs.

**Angioplastie coronaire avec stent** : technique visant à introduire dans l'artère coronaire (alimentant le cœur) un ballonnet que l'on gonfle pour la dilater et rétablir la circulation sanguine. Le stent est une prothèse métallique ayant la forme d'un tube, glissée dans l'artère, pour la maintenir dilatée.

**Thrombose** : formation d'un caillot sanguin dans une artère ou une veine.

**MALADIES RÉNALES CHRONIQUES**

# Le rein malade s'adapte grâce à une enzyme



© BURGER/PHANIE

➔ Quelque 70 000 personnes sont concernées en France par la dialyse et la transplantation rénales.

**Lorsque la fonction du rein se détériore, des mécanismes naturels de protection entrent en action pour préserver la fonction rénale résiduelle.**

C'est ce que souligne une étude menée par l'équipe dirigée par Fabiola Terzi au Centre de recherche croissance et signalisation (Inserm U845, université Paris-Descartes) et le service de néphrologie-transplantation adulte de l'hôpital Necker-Enfants malades. L'équipe a révélé le rôle central d'une enzyme, appelée AKT2, dans ce phénomène d'adaptation. « Nous avons découvert que l'activation d'AKT2 retarde l'évolution vers une insuffisance rénale terminale », explique la chercheuse. Les scientifiques ont aussi montré, pour des patients transplantés

du rein mais chez qui le rein greffé fonctionne mal, qu'un immunosuppresseur couramment utilisé pour éviter le rejet de greffe devient délétère car il empêche l'activation d'AKT2. Et le Dr Terzi de préciser : « Dans l'immédiat, nous pouvons proposer un véritable test pronostique aux malades greffés : si AKT2 est activée, il convient de changer d'immunosuppresseur. En parallèle, nous cherchons à mettre au point une thérapie qui puisse enrayer l'évolution vers le stade terminal de la maladie rénale. » Des recherches de grand intérêt puisque les maladies rénales concernent un Français sur dix. |

Source : *Nature Medicine*, septembre 2013.



**Vos dons en actions**

**300 000 €**

Fabiola Terzi a reçu le label Équipe FRM en 2006 et un financement de 300 000 euros. Sa collaboration avec l'équipe de Marco Pontoglio (Équipe FRM en 2006 et 2012 : 2 x 300 000 euros), a permis d'obtenir les résultats cités dans cet article.

**PARKINSON**

## Pourquoi les symptômes sont-ils si différents entre les patients ?

**Tremblements, troubles du comportement, dépression : les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ne souffrent pas toutes des mêmes symptômes.**

Pourtant, le phénomène impliqué dans le développement de la maladie est bien connu : une protéine normalement présente dans le cerveau, l'alpha-synucléine, s'accumule à l'intérieur de certains neurones. Très toxiques, ses agrégats provoquent la mort des neurones, à l'origine de la maladie. Un consortium de chercheurs menés par Ronald Melki, au laboratoire CNRS d'enzymologie et biochimie structurales de Gif-sur-Yvette, vient de faire une découverte inédite : il existe en fait deux types d'agrégats d'alpha-synucléine, qui présentent des toxicités distinctes. Ils sont convaincus que l'existence de deux types d'agrégats expliquerait l'hétérogénéité de la maladie de Parkinson. Et le fait que ces agrégats aient des structures différentes ouvre la voie à des traitements spécifiques pour chaque forme de la maladie. |

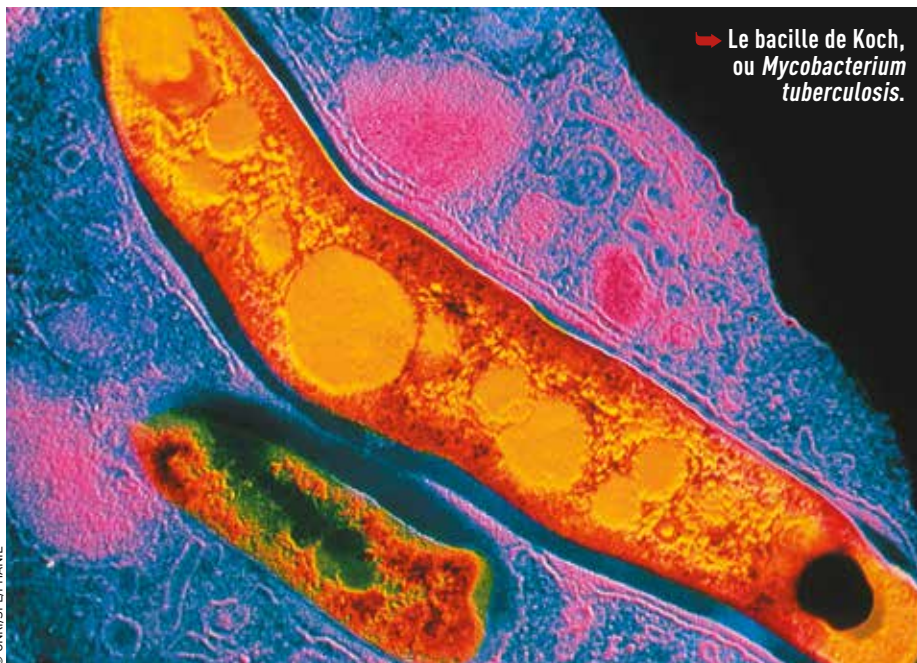
Source : *Nature Communications*, octobre 2013.



TUBERCULOSE

# De nouvelles pistes pour combattre le bacille de Koch

**Vos dons en actions**  
**141 600 €**  
 En 2011, la Fondation a financé le post-doctorat de Geanncarlo Lugo-Villarino, dans l'équipe d'Olivier Neyrolles (110400 euros). Un autre auteur de cette étude ; Alexandre Gouzy a lui aussi été soutenu pour sa 4<sup>e</sup> année de thèse en 2012 (31200 euros).



→ Le bacille de Koch, ou *Mycobacterium tuberculosis*.



→ Le BCG, seul vaccin disponible, protège surtout les jeunes enfants des formes graves et disséminées de la maladie, mais reste peu efficace chez les adultes, qui, malgré le vaccin, risquent les atteintes pulmonaires (et transmissibles).

La tuberculose est due à l'infection par une bactérie, le bacille de Koch, qui se transmet par voie aérienne et infecte principalement les poumons. Cette bactérie présente de plus en plus de résistance aux traitements antibiotiques. Le BCG, seul vaccin disponible, protège surtout les jeunes enfants des formes graves et disséminées de la maladie, mais reste peu efficace chez les adultes, qui, malgré le vaccin, risquent les atteintes pulmonaires (et transmissibles). Les travaux de l'équipe franco-britannique coordonnée par Olivier Neyrolles, à l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale, ouvrent des perspectives thérapeutiques inédites dans la lutte

contre la tuberculose. Les chercheurs viennent en effet de découvrir le rôle joué par une protéine bactérienne, AnsP1, dans la survie et la multiplication du bacille de Koch. « La protéine est enchâssée dans la membrane qui entoure le bacille, explique Olivier Neyrolles. Elle capture un acide aminé, l'aspartate, qui est présent dans la cellule infectée et le transporte à l'intérieur de la bactérie. » Or, révèlent les scientifiques, l'aspartate produit de l'azote, un élément essentiel pour la prolifération de la bactérie. « Plus intéressant, poursuit Olivier Neyrolles, nous avons fabriqué une bactérie mutante, à l'intérieur de laquelle la protéine AnsP1 a été inactivée. Les tests effectués chez les souris

montrent qu'elle est beaucoup moins virulente. Cette souche pourrait donc être à l'origine d'un nouveau vaccin contre la tuberculose ! » L'équipe, basée à Toulouse, mène actuellement des travaux dans ce sens. En parallèle, elle cherche à identifier les molécules qui pourraient servir de cible à de futurs antibiotiques. |

Source : *Nature Chemical Biology*, septembre 2013

**Forme disséminée** : la tuberculose atteint le plus souvent les poumons. Cette forme pulmonaire est très contagieuse. Beaucoup plus rarement, d'autres organes peuvent être touchés, par dissémination des bacilles : ganglions, foie, reins, os, etc. La maladie est moins contagieuse, mais plus grave.  
**Acide aminé** : petite molécule qui sert de base à la fabrication des protéines.

➔ Chaque trimestre, *Recherche & Santé* répond aux questions les plus fréquentes posées dans vos courriers ou courriels et lors de vos appels quotidiens à la Fondation. Cela sans jamais poser de diagnostic ou de pronostic, ni donner de conseils thérapeutiques. Seul un médecin traitant est habilité à le faire.

**RÉTINOPATHIES**

**« On m'a diagnostiqué une maladie de la rétine il y a deux ans et je risque de perdre la vue. Où en sont les recherches sur les rétinopathies ? »**

M<sup>me</sup> D. (Haute-Savoie), par courrier

Les atteintes de la rétine sont d'origines très diverses : dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA 🟡), rétinopathie diabétique (complication du diabète) ou encore maladies génétiques rares, toutes conduisent à la malvoyance et parfois à la cécité. Des stratégies thérapeutiques extrêmement prometteuses sont aujourd'hui en test. Une *rétine* 🟡 artificielle a été implantée chez une soixantaine de patients dans le monde; les chercheurs travaillent à l'amélioration de ses performances. La *thérapie génique* 🟡 a enregistré des succès notables dans une maladie héréditaire, l'amaurose congénitale de Leber (l'une des premières causes de cécité de l'enfant), en améliorant nettement l'acuité visuelle des patients traités; les essais cliniques se poursuivent. Une approche alternative, la thérapie optogénétique, est à l'étude : il s'agit de rendre certaines cellules de la rétine sensibles à la lumière pour remplacer les cellules altérées dans la maladie. D'autres essais visent à apporter localement des facteurs de croissance pour prolonger la survie des cellules de la rétine; ou à utiliser des substances pharmacologiques pour empêcher leur dégénérescence. Par ailleurs, grâce à l'optique



adaptative, technique de pointe qui permet de visualiser les cellules de la rétine, les cliniciens peuvent aujourd'hui suivre avec précision l'évolution de la pathologie et l'efficacité du traitement. |

*Avec le concours de Serge Picaud, directeur de l'équipe Transmission de l'information visuelle, pharmacotoxicité rétinienne et neuroprotection, à l'Institut de la vision (Paris).*

**🟡 DMLA** : chez le patient atteint d'une DMLA, la zone de la rétine (macula) dédiée à la vision précise dégénère. Seule la vision périphérique est conservée, avec une zone aveugle au milieu. Les patients évoquent parfois une tâche au centre de leur champ de vision.  
**Rétine** : tissu qui tapisse le fond de l'œil, constitué d'un réseau de cellules nerveuses, dont les

photorécepteurs, qui sont sensibles à la lumière, mais aussi les cellules qui transmettent l'information au cerveau.  
**Thérapie génique** : technique qui consiste à introduire un gène dans les cellules d'une personne malade pour remplacer un gène déficient ou pour surproduire une molécule qui aurait un effet thérapeutique.