

Système: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr Stefano Di Santo,
Université de Berne



Dr Zijiang Yang,
Université de Berne

Une stratégie novatrice sans cellule pour l'angiogénèse thérapeutique

L'artériopathie périphérique est l'une des principales manifestations de l'athérosclérose systémique affectant les extrémités inférieures et représente une cause importante de morbidité et de mortalité. L'utilisation de cellules souches pour induire la néovascularisation et la régénération tissulaire représente une alternative prometteuse aux traitements conventionnels de la médecine cardiovasculaire.

Cependant, des problèmes pratiques non résolus limitent actuellement les applications thérapeutiques de la transplantation cellulaire. Dans notre étude, nous proposons une stratégie novatrice sans cellule pour l'angiogénèse thérapeutique reposant sur des facteurs sécrétés par les cellules progénitrices endothéliales (EPC). La sécrétion de ces facteurs a révélé une puissante capacité angiogénique et de régénération tissulaire dans un modèle d'ischémie de la patte arrière chez le rat. Le traitement par des facteurs sécrétés par des EPC a entraîné une augmentation considérable du flux sanguin, a augmenté la néovascularisation et la récupération de la fonction musculaire dans la zone ischémique. Les facteurs sécrétés par des EPC ont montré un potentiel de régénération équivalent à celui obtenu par transplantation des EPC, ce qui représente le résultat le plus important.

Notre étude indique que les interventions reposant sur des facteurs solubles sécrétés par des EPC pourraient efficacement remplacer la transplantation cellulaire. Cette stratégie sans cellules favorisant la stimulation de la croissance vasculaire et la régénération de tissu pourrait élargir le cadre de traitement pour les maladies cardiovasculaires et enrichir les instruments de la médecine régénératrice.

Novel Cell-Free Strategy for Therapeutic Angiogenesis: In Vitro Generated Conditioned Medium Can Replace Progenitor Cell Transplantation. Stefano Di Santo,* Zijiang Yang,* Moritz Wyler von Ballmoos, Jan Voelzmann, Nicolas Diehm, Iris Baumgartner, Christoph Kalka; PLoS ONE 4(5):e5643 (2009) *equally contributed

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr Ursula Schenk,
Istituto di Ricerca in
Biomedicina, Bellinzona

Autorégulation de l'activation des cellules T par le biais de la libération d'ATP

Les lymphocytes T sont des globules blancs qui contrôlent les réponses immunitaires spécifiques lors d'une infection. L'activation des lymphocytes T est strictement contrôlée pour garantir une réponse immunitaire rapide à des agents pathogènes mettant la santé en danger, et ce sans prolonger l'inflammation, ce qui pourrait être dangereux pour l'organisme.

Nous avons montré que l'ATP, un élément majeur du métabolisme énergétique cellulaire, était sécrété à partir de lymphocytes T auxiliaires CD4+ stimulés et régula l'activation des lymphocytes T, de façon autocrine, par la liaison de l'ATP aux récepteurs P2X (P2XR) à la surface de la cellule. L'inhibition pharmacologique de la liaison de l'ATP aux P2XR sur des lymphocytes T CD4+ au cours de leur activation a empêché la prolifération des lymphocytes T, ainsi que la différenciation en cellules effectrices et a entraîné, in vitro et in vivo, l'absence de réponse (anergie) des lymphocytes T. De plus, dans deux modèles murins de maladies auto-immunes humaines, à savoir le diabète de type 1 et les maladies inflammatoires de l'intestin, l'ATP oxydé (oATP) inhibiteur des P2XR, a présenté une efficacité thérapeutique. L'administration quotidienne d'oATP a inhibé le développement et l'expansion de cellules effectrices T / cellules mémoires T pathogènes et a considérablement amélioré les lésions tissulaires par rapport aux animaux traités par un placebo. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la libération et /ou de la signalisation de l'ATP par des récepteurs P2X peuvent être très utiles dans le traitement de maladies inflammatoires médiées par des lymphocytes T.

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Julien Brechbühl,
Université de Lausanne

Le ganglion de Grueneberg : un système olfactif capable de détecter le danger

Une odeur de café, un certain parfum, une senteur oubliée ...

Le nez des mammifères est capable de distinguer, de manière consciente ou non, plusieurs milliers d'odeurs différentes présentes dans l'environnement. Ces odeurs sont utiles pour trouver et apprécier la nourriture, mais elles influencent également de nombreux comportements. Les odeurs jouent un rôle important dans la communication entre les individus. Elles permettent, par exemple, de trouver un partenaire ou d'éviter un danger grâce à la reconnaissance des signaux chimiques d'alarme émis par un congénère. La détection des odeurs est par conséquent essentielle à la survie des individus comme des espèces.

Nous avons utilisé un ensemble de techniques de microscopie électronique et confocale ainsi que des expériences d'immunohistochimie afin d'étudier la morphologie d'un sous-système olfactif récemment identifié, le ganglion de Grueneberg. Nous avons ensuite, grâce à l'imagerie calcique et à des études de comportement chez la souris, découvert la fonction de ce ganglion. Notre travail démontre que les cellules de ce ganglion sont responsables de la détection des signaux chimiques d'alarme. Ces signaux ou phéromones d'alarme provoquent, par exemple, l'immobilisation ou la fuite des individus qui reçoivent ce message.

Grueneberg Ganglion Cells Mediate Alarm Pheromone Detection in Mice. Julien Brechbühl, Magali Klaey, Marie-Christine Broillet; *Science* 321:1092-1095 (2008)

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux – Prix spécial



Dr Manuel Mameli,
Université Genève

L'addiction à la cocaïne – un récepteur au glutamate contrôle les changements durables des circuits neuronaux qui sous-tendent la rechute

Quels sont les mécanismes neuronaux qui permettant d'expliquer la transition entre la consommation récréative d'une drogue et le développement d'une addiction compulsive?

Dans un modèle murin, nous avons éclairé ce processus en identifiant le mécanisme qui contrôle la durée des effets de la cocaïne sur la communication neuronale dans le centre de récompense. La désactivation de ce mécanisme de défense rend les changements durables et déclenche des adaptations dans d'autres zones du cerveau.

Les drogues addictives laissent des empreintes détectables dans le cerveau. L'exposition à la cocaïne modifie les connexions entre les neurones en sorte que la transmission du signal vers d'autres neurones change en intensité, un processus appelé plasticité synaptique induite par la drogue.

Nous avons observé que la durée de la plasticité synaptique induite par la cocaïne dans une zone appelée l'aire tegmentale ventrale ou VTA – région essentielle pour la perception d'une récompense – est régulée par le récepteur au glutamate du type mGluR1. Chez la souris, la manipulation de l'activité du mGluR1 dans la VTA contrôle le retour à la normale et les formes de plasticité synaptique durables dans une région importante pour la rechute. L'inhibition de ces modifications dans la VTA a entraîné une réduction du comportement de recherche compulsive de cocaïne chez la souris.

La recherche dans le futur nous dira si une variabilité individuelle des gènes qui contrôlent.

Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. Manuel Mameli, Briac Halbout, Cyril Creton, David Engblom, Jan Rodriguez Parkitna, Rainer Spanagel, Christian Lüscher. *Nat Neurosci.* Aug;12(8):1036-41 (2009). Epub Jul 13 (2009)

Systeme: Oncologie



Dr Claudio R. Thoma,
EPF Zürich



Dr Alberto Toso,
EPF Zürich

Une stratégie novatrice sans cellule pour l'angiogenèse thérapeutique

Un parcours sans faute lors de la division cellulaire est une condition de base indispensable à l'intégrité et au maintien d'un organe. Pendant la division cellulaire, des systèmes de contrôle d'une très grande sensibilité assurent une coordination temporelle et spatiale précise du fuseau mitotique pour une ségrégation correcte des chromosomes. Les défauts survenant dans de tels systèmes de contrôle entraînent des instabilités dans le génome, un aspect important de la formation des tumeurs.

Dans notre étude, nous montrons que la protéine de suppression tumorale de von Hippel-Lindau (VHL), qui est inactivée dans environ 75% des formes sporadiques de carcinomes à cellules rénales, maintient des fonctions importantes dans la division cellulaire. L'inactivation de VHL dans la cellule entraîne une orientation incorrecte du fuseau mitotique, ainsi qu'un affaiblissement du système de contrôle et une instabilité génomique. L'affaiblissement du système de contrôle, déclenché par l'inactivation de VHL, est dû à une réduction des quantités de la protéine Mad2 du point de contrôle. Cette association entre VHL, Mad2 et instabilité génomique, a également pu être observée dans des cancers du rein chez l'humain.

Ceci implique que ces fonctions protectrices identifiées de VHL inhibent la formation des tumeurs lors de la division cellulaire et pourraient servir de points d'attaque thérapeutique en présence de cellules de cancer du rein en rapport avec une anomalie de VHL.

VHL loss causes spindle misorientation and chromosome instability. Claudio R. Thoma,* Alberto Toso,* Katrin L. Gutbrodt, Sabina P. Reggi, Ian J. Frew, Peter Schraml, Alexander Hergovich, Holger Moch, Patrick Meraldi and Wilhelm Krek. Nat Cell Biol, 11: 994-1001 (2009).
*equally contributed