

Par le Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer
Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives
Centre National de la Recherche Scientifique / Université de Strasbourg
Strasbourg, France.

Cher lecteur/lectrice,

Bienvenue au cinquième numéro du résumé Pfriegeer's Digest – cela a pris cette fois un peu plus de temps que prévu. Le nouveau numéro couvre donc la période relativement longue du 15 mars au 31 août 2021. Le lien de recherche PubMed est le suivant :

[\(\(maladie de niemann-pick de type C OU maladie de niemann-pick de type C OU niemann-pick de type C1 OU niemann-pick de type c2 OU npc1 OU npc2\) AND \("2021/03/16" \[Date - Publication\] : "2021/08/31" \[Date - Publication\]\)\) NOT \("2020/01/01" \[Date - Publication\] : "2021/3/15" \[Date - Publication\]\)](#)

Au cours de cette période, 84 publications sont parues dans des revues scientifiques, dont 8 articles de synthèse.

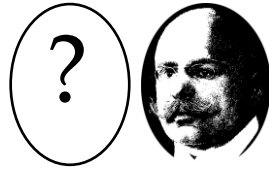
Comme toujours : 1) ma sélection est subjective, 2) je ne commente pas les articles de synthèse ou les études de cas, 3) je ne décris que les articles que je peux lire dans leur intégralité, 4) je fais tout mon possible pour m'assurer de l'exactitude des informations, mais je ne peux la garantir, 5) les évaluations et les interprétations reflètent uniquement mon opinion personnelle et ne prétendent pas à la validité, 6) je m'excuse pour les fautes de frappe et d'orthographe, etc. Veuillez envoyer vos commentaires à:

fw-pfriegeer@gmx.de ou frank.pfriegeer@unistra.fr.

Patients

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418116>

Les résultats d'un essai clinique de phase 2/3 avec l'arimoclomol, ou ARI, ont été publiés (Mengel et al., 2021). La question était de savoir si l'IRA ralentit la détérioration par rapport au placebo. Une version de l'échelle de sévérité clinique du NPC réduite à cinq domaines a été utilisée comme mesure. Au total, on a obtenu les résultats de 42 patients, dont 16 ont reçu une pilule de sucre et 25 un ARI. Eh bien, que pouvons-nous dire? L'ARI n'est pas un remède miracle. D'autre part, il peut y avoir une réduction mesurable de la détérioration chez certains patients. L'un des critères d'évaluation de l'efficacité, et donc d'approbation des médicaments, est la valeur p fournie par l'analyse statistique. Ce n'est pas exaltant, c'est 0,046 chez tous les patients. Chez ceux qui étaient également traités avec du miglustat, il est de 0,006. Qu'est-ce que cela signifie? Eh bien, si seulement on le savait précisément! Si vous



demandez à des scientifiques de tous horizons ce que signifie exactement la valeur p, vous êtes sûr d'obtenir un grand nombre de réponses erronées, dont la mienne. Quoi qu'il en soit, il y a un débat en science depuis des décennies sur la manière de déterminer la "signification" ou l'"interprétation" des résultats, comme par exemple l'effet d'un médicament. Le problème fondamental du NPC et d'autres maladies reste la variabilité entre les patients. D'où deux commentaires : Il serait formidable que ces publications présentent et analysent également les courbes d'évolution de tous les patients, ainsi que des informations sur les mutations et les "biomarqueurs" par patient. Pour l'instant, ce sont surtout les valeurs moyennes qui sont affichées, ce qui peut entraîner la perte d'informations importantes. Il serait possible de savoir (ou non) si le patient A ou le patient B, chez qui un changement lié à l'IRA était visible, pourrait également présenter une certaine mutation ou une certaine valeur d'un biomarqueur. Pour ce genre de choses, il existe des analyses dites multiparamétriques, un mot clé analyse en *composantes principales*. Vous examinez toutes les données (âge, sexe, mutation, échelle de gravité, traitement, etc.) et vous voyez si les patients appartiennent à certains groupes. En biologie, ces méthodes prennent de plus en plus d'importance parce qu'aujourd'hui, de plus en plus de paramètres peuvent être mesurés simultanément et parce que les structures ou processus biologiques ne peuvent souvent être décrits que de manière multiparamétrique. Bien sûr, comme toujours, le nombre de patients peut être trop faible. Deuxièmement, il y a la question de savoir comment mener des études cliniques dans le cas de maladies rares dont le tableau clinique est si variable. Je n'écris rien de nouveau ici, mais l'échec de la cyclodextrine et de l'arimoclomol pourrait être un coup de semonce pour la communauté.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096670>

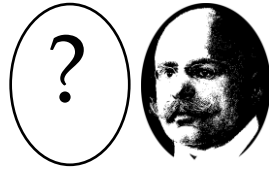
Cette étude (Bremova-Ertl et al., 2021) porte en fait sur un vieux sujet, les troubles du mouvement oculaire chez les patients atteints de NPC. Menée sur plus de 70 patients atteints de NPC, elle fournit de nouvelles informations qui pourraient être importantes pour le diagnostic et le suivi de l'évolution de la maladie. La *paralysie supranucléaire verticale* du regard est un symptôme bien connu du NPC. Les nouvelles données montrent clairement que nous devrions examiner de plus près les mouvements des yeux. Maintenant, vous pourriez penser que les mouvements des yeux ne peuvent pas être si compliqués. Mais c'est le cas ! En effet, l'œil humain doit recourir à toutes sortes d'astuces pour modifier la direction de la vision, même pour que la rétine continue à voir, pour ainsi dire. Cela se fait, entre autres, par des saccades, c'est-à-dire des mouvements oculaires très rapides (100 millisecondes), arbitraires ou involontaires. Tout cela est contrôlé par plusieurs centres neuronaux situés dans le tronc cérébral, qui se détériorent dans de nombreuses maladies, dont



la maladie de Parkinson. La raison pour laquelle certains de ces noyaux sont si sensibles n'est - pour moi du moins - absolument pas claire! D'ailleurs, les souris ne possèdent pas ces centres (car elles n'ont pas de mouvements oculaires comparables) et ne peuvent donc pas servir de modèle. À cet égard, le caméléon serait probablement un modèle de rêve pour NPC - je plaisante. Les nouveaux résultats montrent - pour faire simple - qu'un défaut, à savoir la *paralysie verticale supranucléaire des saccades*, se produit de manière plus fiable que la paralysie verticale du regard bien connue. Cela peut sembler être du chipotage, mais cela peut faire une grande différence pour savoir ce qu'il faut étudier. L'étude montre également que certaines mesures sont relativement bien corrélées avec d'autres échelles qui reflètent la gravité des symptômes neurologiques : autrement dit, si l'une est mauvaise, l'autre l'est aussi. L'étude montre également que les patients font des tractions de manière quasi inconsciente pour compenser les mouvements oculaires perturbés. Selon le patient, ceux-ci peuvent bien sûr falsifier les résultats de l'examen. A noter : ici aussi, une analyse multiparamétrique serait intéressante afin de pouvoir éventuellement catégoriser les patients. Quoi qu'il en soit, il semble que le moment soit venu d'examiner plus en détail les mouvements oculaires - du moins chez les patients chez qui cela est (encore) possible. Cela permettrait de diagnostiquer la maladie de manière encore plus précise et de mieux suivre l'évolution de la maladie et les effets éventuels des médicaments.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387740>

Nouvelles sur le vieux sujet du Targanil ou N-acétyl-L-leucine ou NALL en abrégé (voir aussi Pfrieger's Digest #4). Les résultats d'une étude clinique de phase 2 viennent d'être publiés (Bremova-Ertl et al., 2021). L'étude présente des caractéristiques particulières. Tout d'abord, on a administré ici la variante L (plus précisément l'énantiomère L ; voir le numéro précédent de PD), qui est probablement à l'origine de l'effet selon les études précédentes. Deuxièmement, aucun placebo n'a été administré, ce contrôle a donc été omis. Au lieu de cela, il y a eu des mesures avant/après, ainsi qu'une mesure supplémentaire après le "washout", c'est-à-dire après l'arrêt du médicament. Troisièmement, un nouveau type d'enregistrement a été utilisé, dans lequel les experts ont évalué la gravité des symptômes neurologiques et leur évolution "en aveugle", pour ainsi dire, à l'aide de vidéos. "Aveugle" dans la mesure où les experts ne savaient pas à quel moment le patient était filmé (avant, après ou après le washout). L'étude montre une amélioration pendant la prise de NALL (quotidiennement) et une détérioration après l'arrêt. La question reste, bien sûr, de savoir comment fonctionne NALL. Les auteurs, comme d'autres avant eux, mentionnent le métabolisme énergétique comme point de départ possible.



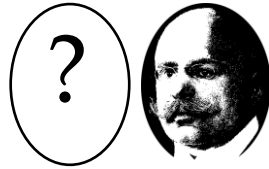
Modèles animaux

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810307/>

Le groupe de Merce Pallas de Barcelone présente une nouvelle approche thérapeutique (Grinan-Ferre et al., 2021). La protéine cible est une enzyme, c'est-à-dire une machine cellulaire, appelée *époxyde hydrolase soluble*, qui inhibe la dégradation de certaines substances de signalisation cellulaire appelées *acides époxyeicosatriénoïques* (ou EET en abrégé). Comment en arrivent-ils là ? Les EET sont certains acides gras qui régulent divers processus dans les cellules, par exemple la fonction des mitochondries, l'autophagie, la mort cellulaire et les réactions inflammatoires. L'utilisation de ces substances de signalisation comme cible thérapeutique n'est pas nouvelle ; des études antérieures ont déjà montré des effets positifs dans la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiaques et les maladies tumorales. La dernière étude, consacrée au NPC, montre que le traitement des souris NPC avec un inhibiteur prolonge la durée de vie des souris d'un quart et réduit certains symptômes, notamment les changements liés à la maladie dans les tests comportementaux. Ce n'est pas rien. Le composé utilisé à cette fin, sur lequel on sait encore relativement peu de choses, a été administré par voie orale et semble traverser la barrière hémato-encéphalique. On peut être curieux.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878344/>

L'étude fascinante de Roney et al. (2021) constitue une première tentative d'explication d'un phénomène connu depuis longtemps, la dystrophie axonale, qui se produit dans le cerveau des patients atteints de NPC et des modèles animaux. Pour rappel, un axone est un type de câble qui, avec les synapses et les dendrites, transmet l'activité électrique d'une cellule nerveuse à une autre. Chez l'homme, les axones atteignent une longueur de près de 2 mètres, et la longueur totale du câblage axonal dans le cerveau humain est - attention! - est d'environ 180 000 km. La dystrophie désigne essentiellement une sorte de malnutrition ou de malformation. La dystrophie axonale - c'est-à-dire la quasi brûlure des câbles - dans la NPC a déjà été décrite il y a plusieurs décennies ; on observe une accumulation de structures de type vésicule à certains points des axones. Les causes de ce changement et ses conséquences ont été longtemps décryptées, et il est vrai que peu de recherches ont été menées. Le travail de Roney et de ses collègues résout maintenant le mystère - au moins partiellement. Grâce à un effort considérable en matière de modèles et de méthodes expérimentales, le groupe montre que dans le NPC, le transport des lysosomes le long des axones ne fonctionne plus. Vous pourriez vous demander: et alors ? Une étude antérieure du groupe avait montré que les lysosomes migrent dans les axones et les synapses comme des poubelles actives, pour ainsi dire, où ils



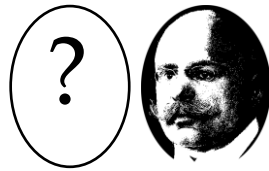
collectent les débris cellulaires et les ramènent ensuite dans le corps cellulaire par le transport de retour - pour le recyclage. Si cela se passe mal, toutes sortes de vésicules s'accumulent, notamment les autophagosomes, précisément parce qu'ils ne peuvent plus être dégradés par fusion avec les lysosomes. Il est intéressant de noter que "seul" le transport aller du corps cellulaire vers les extrémités du câble est affecté, le transport retour fonctionne. Pourquoi le transport aller ne fonctionne-t-il plus? Cela est probablement dû au fait que certaines protéines auxquelles le moteur de transport s'arrime (treidels !) sont en quelque sorte bloquées de manière inactive sur les lysosomes. L'une des raisons pourrait être la teneur excessive en cholestérol de l'enveloppe des lysosomes. Comme toujours, de telles découvertes soulèvent de nombreuses autres questions, mais un premier pas a été franchi. Ces travaux montrent une fois de plus que les cellules nerveuses, en raison de leur forme et de leur fonction particulières, ont des exigences logistiques très spécifiques et présentent également des défauts correspondants qui ne peuvent pas se produire de cette manière dans d'autres cellules.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061502/>

"La **graisse en 3D**", tel pourrait être le titre d'une nouvelle étude sur le poisson zèbre déficient en NPC1. Les collègues chinois ont utilisé une méthode relativement nouvelle et élaborée, appelée MALDI-MSI 3D, pour visualiser en trois dimensions la répartition des lipides dans les poissons sains et malades. Il en résulte des images extrêmement belles et peut-être même utiles pour des études futures. Pour la première fois, ils permettent d'avoir une vision globale des changements pathologiques dans les différents organes. Il sera intéressant de voir comment cette méthode tournée vers l'avenir se développera.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290407>

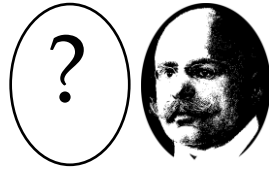
Chaque année - malheureusement beaucoup trop rarement - cela se produit: une publication sur le thème des NPC se retrouve dans le peloton de tête des revues scientifiques: cette fois-ci NATURE. Pour les auteurs, c'est comme gagner à la loterie, mais cela demande beaucoup de travail, alors félicitations à Nan Yan et à son équipe du Texas Southwestern Medical Center de l'Université du Texas à Dallas. Ils ont montré quelque chose de complètement nouveau, avec un potentiel thérapeutique considérable, en réunissant deux volets dont on n'aurait pas soupçonné jusqu'à présent qu'ils étaient liés. D'une part, il y a la déficience bien connue de NPC1, et d'autre part, la voie de transduction du signal dite du *stimulateur des gènes de l'interféron*, ou STING en abrégé (pour *stimulator of interferon genes*). De quoi s'agit-il? En bref, STING est l'un de ces interrupteurs centraux des cellules qui déclenchent de nombreux processus - je vous épargne les détails. C'est une histoire longue et



compliquée, et je n'en ai qu'un aperçu partiel. Le groupe a pu montrer que STING est directement lié à NPC1, et que la quantité et l'activité de STING sont accrues lorsque NPC1 est absent. L'activation excessive de STING, à son tour, semble être directement responsable de la mort des cellules nerveuses - comment n'est pas encore tout à fait clair. Peut-être par la libération de diverses substances messagères à la suite d'une réponse immunitaire ou d'une réaction inflammatoire. Quoi qu'il en soit, le groupe montre que les souris déficientes en NPC1 se portent mieux si STING ou tout ce qui est activé "en aval" de la voie de transduction du signal est éliminé en même temps. Maintenant que STING joue un rôle central dans un certain nombre de maladies, notamment le cancer, les maladies auto-immunes et d'autres maladies inflammatoires, des substances qui inhibent STING ont déjà été développées. Il sera intéressant de voir si le traitement des souris avec ces inhibiteurs inhibe l'évolution de la maladie et prolonge la vie. Un autre point important est que l'activation de STING et donc la neurodégénération sont peut-être indépendantes de l'accumulation de cholestérol et d'autres substances grasses. Cet aspect doit également être pris en compte et faire l'objet d'une étude plus approfondie.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364974>

Une étude de mon laboratoire a examiné ce qui se passe dans le cerveau des souris immédiatement après l'injection de cyclodextrine (Barthelemy et al., 2021). Auparavant, les changements n'étaient étudiés qu'après des semaines ou des mois de traitement, mais ce qui se passe dans les premières heures et les premiers jours restait dans l'ombre. En particulier, nous voulions vérifier une hypothèse qui avait émergé d'une de nos études précédentes sur des cultures cellulaires. Nous avons alors découvert que la cyclodextrine permettait en quelque sorte aux neurones d'évacuer le cholestérol accumulé, par un processus appelé exocytose lysosomale. Au cours de ce processus, le contenu des endosomes/lysosomes est pratiquement jeté à la porte. Nous voulions maintenant savoir si cela se produit réellement chez les animaux vivants. À cette fin, nous avons examiné la rétine, comme nous l'avions fait auparavant. L'avantage est que des substances telles que la cyclodextrine peuvent être injectées dans l'œil - comme pour le traitement de la dégénérescence maculaire - par des injections intravitréennes. Un autre avantage est que vous pouvez injecter la solution témoin dans l'autre œil et l'examiner chez le même animal. Nous avons découvert que la cyclodextrine déclenche en fait la libération du cholestérol accumulé par les neurones rétinien, et que les cellules dites gliales "mangent et digèrent" ensuite ces particules contenant des lipides. L'élimination du cholestérol accumulé nécessite une interaction coordonnée des cellules nerveuses et gliales, peut-être parce que les cellules nerveuses elles-mêmes ne sont pas capables de gérer



seules la dégradation de la montagne lipidique induite par la cyclodextrine. C'est logique: les cellules nerveuses ne sont pas des cellules graisseuses.

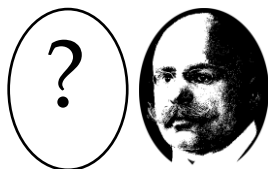
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407999>

Et il y a des progrès sur le front de la thérapie génique. Comme on le sait, la variante "saine" du gène NPC1 est emballée dans un vecteur, généralement un *virus adéno-associé* ou AAV pour faire court. Ce gène est ensuite injecté dans la circulation sanguine, d'où il atteint ensuite - idéalement - les organes touchés et introduit le gène dans les cellules cibles - y compris les cellules nerveuses du cerveau - voilà pour la théorie. Les premières études dont les résultats sont assez prometteurs sont disponibles (voir les numéros précédents de PD). La dernière publication du laboratoire Pavan/Venditti (Davidson et al., 2021) est intéressante: elle montre maintenant qu'une variante spécifique du vecteur AAV (appelée AAV-PHP.B) est bien meilleure que la version "classique" AAV9. Les deux types de virus diffèrent par les protéines de l'enveloppe qui facilitent l'entrée des virus dans certaines cellules. La variante PHP.B a prolongé la durée de vie des souris déficientes en NPC1 beaucoup plus que l'AAV9. Cependant, un problème subsistait : la grande variabilité. Chez certaines souris, l'AAV-PHP.B a fait des merveilles (durée de vie plus longue, réduction des symptômes neurologiques), mais pas chez d'autres. Pourquoi? Les collègues ont également trouvé une explication à ce phénomène: apparemment, le modèle de souris NPC sélectionné, basé sur la souche de souris BALB/C, présente des variantes génétiques du récepteur auquel la protéine d'enveloppe du virus se lie plus ou moins bien sur les cellules. En fait, Davidson et ses collègues ont pu montrer que l'effet du virus sur la durée de vie d'une souris dépendait de la variante du récepteur dont elle était porteuse. La biologie à l'état pur. Cela semble terriblement compliqué au début, mais une fois que vous avez compris, cela devient plus simple. En tout cas, la thérapie génique reste un *sujet brûlant!*

Cellules

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921734/>

Une étude du laboratoire de Silvana Zanlungo (Argüello et al., 2021) fournit un bon exemple de résultats intéressants mais à prendre avec précaution. Ces travaux montrent qu'une phytohormone provenant du soja, appelée génistéine, réduit l'accumulation de cholestérol dans des modèles de culture cellulaire de NPC. Les auteurs montrent en outre que la génistéine active un commutateur génétique appelé TFEB, contrôlant ainsi la production de lysosomes. En outre, on sait que cette voie active également la libération des lysosomes à l'extérieur (exocytose lysosomale). Alors pourquoi avec prudence? Eh bien, tout d'abord parce que



d'autres études montrent que la génistéine influence en fait un grand nombre de processus cellulaires parce qu'elle modifie plusieurs molécules, et pas seulement le commutateur de gènes. Deuxièmement, parce qu'on ne sait pas si les résultats obtenus sur des lignées cellulaires et des fibroblastes s'appliquent aux "vraies" cellules du corps. Bien entendu, cette objection s'applique à toutes ces études.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019311/>

Une étude du laboratoire d'Eamon Dickson (Kutchukian et al., 2021) montre que les défauts de la protéine NPC1 perturbent une voie de transduction du signal clé qui pourrait également servir de cible pour de nouveaux traitements. L'histoire est une fois de plus compliquée - la biologie, en l'occurrence. Il s'agit en tout cas de ce qu'on appelle les phosphatidylinositols, plus précisément du phosphatidylinositol 4-phosphate ou PtdIns4P en abrégé - il est vrai que cela ne sonne pas mieux. Cette substance grasse est située dans la membrane de divers organites et contrôle le transport - entre autres - du cholestérol. Comment fait-il? Eh bien, cela se produit dans une sorte de transport de masse inversé, une astuce très populaire de la nature. Le principe : Substance A (cholestérol) avec une concentration élevée au point d'origine (lysosome) et une concentration plus faible à la destination (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, etc.). Substance B (PtdIns4P) avec une concentration élevée au site cible et une concentration plus faible au site source. Donc, maintenant il y a une loi de la nature, les substances ont tendance à aller là où la concentration est plus faible (oui, la thermodynamique...). L'étude montre que dans les cellules déficientes en NPC1, l'ensemble du métabolisme de la PtdIns4P, c'est-à-dire ses concentrations ainsi que les enzymes qui ajustent les différences de concentration, se mélange. Reste à savoir si la réparation (thérapeutique) de ce gâchis y contribuera d'une manière ou d'une autre.

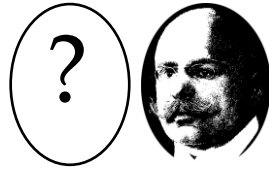
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023384/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716137/>

Et cela continue encore davantage avec les lipides. Deux études du groupe Storch montrent que les effets dans les cellules déficientes en NPC1 (accumulation de cholestérol, kaput de l'autophagie) sont atténués par l'ajout de phosphatidylglycérol (PG en abrégé). Pourquoi? Le PG est un précurseur du *phosphate de bis(monoacylglycero)* (BMP, également appelé *acide lysobisphosphatidique* ou LBPA), ce qui, il est vrai, ne facilite pas la compréhension. Quoi qu'il en soit, cette molécule ne se trouve que dans l'endosome tardif et présente une structure très particulière en forme de trapèze. Le groupe de Storch avait déjà montré il y a quelques années que la BMP contribue d'une certaine manière à charger en cholestérol la NPC2, c'est-à-dire le petit frère ou la petite sœur de la grande NPC1. La NPC1 reçoit ensuite le



cholestérol de la NPC2 et le fait sortir du système endosomal-lysosomal. Les derniers travaux montrent à nouveau que si l'on augmente la concentration de BMP dans les cellules déficientes en NPC1, l'accumulation de cholestérol est réduite. Auparavant, cela avait été démontré dans des cultures cellulaires et les gens pensaient "Et alors?". Les nouvelles études fournissent maintenant la première preuve, bien que préliminaire, que cela fonctionne également dans le cerveau d'un animal vivant. Une injection unique de PG dans le cerveau de souris déficientes en NPC1 a entraîné une (légère) diminution du cholestérol dans les cellules de Purkinje. Enfin! On peut être curieux!



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175669>

Une étude espagnole porte sur les mitochondries, ou mitos en abrégé (Torres et al., 2021). On soupçonne depuis longtemps que ces "centres de pouvoir" des cellules sont en mauvais état dans le NPC. Cependant, la question reste de savoir dans quelle mesure et dans quelles cellules. Ces travaux montrent que l'un des problèmes des cellules déficientes en NPC1 est probablement l'accumulation de cholestérol dans les mitoses. On ne sait pas encore très bien comment cela se produit, mais il pourrait s'agir d'un effet secondaire : le lysosome est plein de cholestérol et, dans certaines cellules, une partie de celui-ci est transférée dans les mitoses. Dans tous les cas, les mitos souffrent d'un excès de cholestérol et ne fonctionnent donc plus correctement. Cela a à son tour un effet relativement désastreux sur l'approvisionnement en énergie de la cellule au fil du temps. Le groupe montre maintenant que l'enzyme *acide céramidase* peut aider. Cette protéine intervient dans la dégradation et l'accumulation lysosomale de la céramide, un élément constitutif des sphingolipides. Les déficiences enzymatiques entraînent la maladie de Farber. Si la quantité de *céramidase acide* dans les fibroblastes NPC est augmentée artificiellement, la fonction des mitochondries revient à la normale. Ces résultats montrent que le défaut dans les mitochondries peut éventuellement être découplé du défaut dans les lysosomes et "réparé" quasi indépendamment de ceux-ci. Au moins au niveau cellulaire. Nous finirons par savoir si cela fonctionne chez les animaux vivants et quels en sont les avantages.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183444>

Des informations intéressantes sur la protéine NPC1 proviennent d'un coin où on ne les attendait pas (Guix et al., 2021). Le groupe de Carlos Dotti a étudié comment et pourquoi les cellules nerveuses vieillissent, un sujet très important qui n'est pas facile à aborder expérimentalement, car on veut découvrir (et publier) quelque chose avant d'être trop vieux. Donc la troupe Dotti utilise des cultures de cellules. À première vue, cela semble un peu étrange, étant donné que les humains vivent 80 plus moins X ans, mais que les cultures cellulaires ne vivent que quelques semaines. Mais en l'absence d'approches alternatives... En tout état de cause, l'étude montre que certains changements liés à l'âge dans les cellules nerveuses, par exemple "l'émission de substances nocives", sont causés par une dégradation de la protéine NPC1 qui augmente avec l'âge de la culture cellulaire. Surtout, les travaux montrent que cette dégradation est contrôlée par des voies connues (signal Akt-mTor) mais aussi moins connues (*répresseurs de microARN*).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296265>



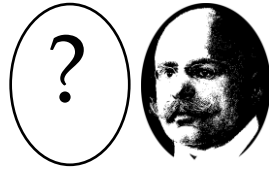
Le groupe de Bill Pavan a étudié comment la cyclodextrine affecte les cellules (Rodriguez-Gil et al., 2021). Vous pourriez dire : nous le savons déjà! Eh bien, d'un côté, nous savons que la cyclodextrine inverse l'accumulation de cholestérol dans les cellules. Ce que nous ne savons pas, en revanche, c'est comment. Pour répondre à cette question, le groupe a mené une étude à grande échelle dite du transcriptome sur des fibroblastes de patients. Cela nous permet de savoir quels gènes dans les cellules sont régulés à la hausse ou à la baisse après un traitement à la cyclodextrine. Comme nous connaissons la fonction de la plupart des gènes dans une plus ou moins grande mesure, nous pouvons déterminer quels processus et structures peuvent être modifiés. L'étude aboutit à trois conclusions importantes.

Premièrement, elle montre que la cyclodextrine ne modifie pas grand-chose ; relativement peu de gènes présentent une expression modifiée, dont beaucoup font partie des suspects habituels, pour ainsi dire, y compris les éléments de la synthèse du cholestérol et les composants des lysosomes. Deuxièmement, l'étude corrobore des rapports antérieurs selon lesquels la protéine portant le merveilleux nom de *glycoprotéine B du mélanome non métastatique*, ou GNMPB en abrégé (voir Pfrieger's Digest #4), peut servir de biomarqueur fiable pour le NPC. La quantité de protéines dans le sang des souris NPC augmente au cours de la maladie et diminue avec le traitement par cyclodextrine ou la thérapie génique à base de virus. La fonction exacte de cette protéine reste cependant peu claire, mais il s'agit probablement d'un composant des endosomes/lysosomes. Troisièmement, une analyse multiparamétrique (enfin !) montre autre chose : les empreintes génétiques des fibroblastes provenant de différents patients sont relativement éloignées les unes des autres, alors que le traitement à la cyclodextrine ne provoque que des changements comparativement faibles. Une autre indication que le sexe des patients ainsi que d'autres facteurs génétiques inconnus contribuent à la variabilité.

Divers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907281/>

Nouvelles du royaume des organismes unicellulaires, il s'agit d'un représentant de ce qu'on appelle les ciliés, *Tetrahymena thermophila*. Attention, les ciliés ne sont pas des animaux, ils ne sont constitués que d'une seule cellule. Ces organismes unicellulaires sont un modèle très populaire en biologie, notamment parce qu'ils sont faciles à manipuler, mais aussi parce qu'ils possèdent tous les éléments cellulaires ainsi que certaines caractéristiques particulières. L'une d'entre elles concerne le métabolisme des stérols. Comme de nombreux organismes unicellulaires et multicellulaires, de la levure à l'homme, *Tetrahymena* a besoin de stérols. *Tetrahymena* a résolu le problème de manière très élégante. Si elle peut atteindre le cholestérol de l'extérieur, elle l'importe. La nouvelle étude (Hernandez et al., 2021)



montre maintenant que l'importation a probablement lieu par l'intermédiaire d'une protéine qui ressemble beaucoup à NPC1, bien qu'elle n'ait pas encore été identifiée. À propos, s'il n'y a pas de cholestérol, Tetra passe à autre chose et fabrique le sien, le tétrahyménol.